

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR:

MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE DİSİPLİNLERARASI YAKLAŞIMLAR

EDİTÖRLER
Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN
Doç. Dr. Hava BEKTAŞ
Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN

İKSAD
Publishing House

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE DİSİPLİNLERARASI YAKLAŞIMLAR

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN
Doç. Dr. Hava BEKTAŞ
Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN

YAZARLAR

Doç. Dr. Erbil SEVEN
Doç. Dr. Hava BEKTAŞ
Doç. Dr. Zehra KAYA
Dr. Öğr. Üyesi Ares ALİZADE
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ŞEKER
Dr. Öğr. Üyesi Burak Muğdat KARAN
Dr. Öğr. Üyesi Gülşah EVYAPAN
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARAÇAY
Dr. Öğr. Üyesi Özge ALVUR
Uzm. Dr. Ömer ESMEZ
Öğrenci Kübra YALÇIN

İKSAD Publishing House

Copyright © 2025 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2025©

ISBN: 978-625-378-287-0
Cover Design: İbrahim KAYA
Cover image created by Gemini
July / 2025
Ankara / Türkiye
Size: 16x24cm

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

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……...……1

BÖLÜM 1

DİJİTAL GÖZ YORGUNLUĞU

Doç. Dr. Erbil SEVEN…….……...3

BÖLÜM 2

RADYOFREKANS RADYASYON VE İMMÜNOMODÜLASYON: HÜCRESEL VE MOLEKÜLER PERSPEKTİFLER

Doç. Dr. Hava BEKTAŞ…….....15

BÖLÜM 3

RADYOFREKANS RADYASYONUN BEYİN KANSERİ İLE İLİŞKİSİ: DENEYSEL BULGULAR VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Doç. Dr. Hava BEKTAŞ…….....39

BÖLÜM 4

MEME KANSERİNDE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN 7 (IGFBP7)

Doç. Dr. Zehra KAYA…….....57

BÖLÜM 5

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA miRNA'LAR

Dr. Öğr. Üyesi Ares ALİZADE, Öğrenci Kübra YALÇIN……77

BÖLÜM 6

KEMOTERAPİYLE İNDÜKLENEN PERİFERİK NÖROPATİ

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ŞEKER.....89

BÖLÜM 7

P21 GEN VARYASYONLARI VE ÖZAFAGUS KANSERİ

Dr. Öğr. Üyesi Burak Muğdat KARAN….....115

BÖLÜM 8

MALİGN MELANOM'DA İMMÜNOTERAPÖTİK VE İMMÜNOGENETİK YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARAÇAY.....141

BÖLÜM 9

KANSER BİYOLOJİSİNDE ENTOZ VE OTOFAJİNİN KESİŞEN YOLLARI: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE TERAPÖTİK PERSPEKTİF

Dr. Öğr. Üyesi Özge ALVUR, Dr. Öğr. Üyesi Gülşah EVYAPAN...161

BÖLÜM 10

SEPTİK ARTRİT: ORTOPEDİK ACİL DURUMLARDA TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Uzm. Dr. Ömer ESMEZ……..……181

ÖNSÖZ

Bilimsel ilerlemenin temel taşı olan disiplinler arası yaklaşımlar, günümüz tıp ve sağlık bilimlerinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Elinizdeki bu eser, tıbbi biyoloji, genetik, farmakoloji, fizyoloji, biyofizik, göz hastalıkları ve ortopedi gibi farklı ancak birbiriyle ilişkili uzmanlık alanlarında faaliyet gösteren değerli akademisyenlerin katkılarıyla oluşturulmuştur. Her biri kendi alanında özgün içerikler sunan bu bölümler, hem temel hem de uygulamalı tıp araştırmalarına yeni bir perspektif kazandırmayı amaçlamaktadır.

"Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar: Moleküler Mekanizmalar ve Disiplinlerarası Yaklaşımlar" isimli kitabımız, 10 bölümden oluşmaktadır. Kitapta yer alan konular; moleküler mekanizmalardan klinik uygulamalara kadar uzanan geniş bir çerçevede değerlendirilmiş, böylece disiplinler arası bir sentez ortaya konmuştur.

Bu kitap, yalnızca mevcut bilgi birikimini derlemekle kalmayıp aynı zamanda araştırmacılara ve klinik uygulayıcılara yol gösterici olabilecek bilimsel bir zemin sunmaktadır. Tıp alanındaki çalışmalara farklı bir boyut kazandıracağına inandığımız bu eserin hazırlanmasında emeği geçen tüm kıymetli yazarlarımıza teşekkür ederiz. Ayrıca kitabın yayın sürecinde desteklerini esirgemeyen İKSAD Yayınevi'ne de şükranlarımızı sunarız.

Bu eser kapsamında yer alan tüm bölüm yazılarının akademik ve hukuki sorumluluğu ilgili yazarlara aittir. Bununla birlikte, söz konusu bölümlerin bilimsel literatüre değerli katkılar sağlayacağına ve yeni araştırma ufukları açacağına olan inancımız tamdır.

Kitabın, sağlık bilimleri alanında çalışan tüm akademisyenlere, araştırmacılara ve öğrencilere faydalı olmasını temenni eder, bilim dünyasına katkı sunmasını dileriz.

Temmuz 2025

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

Doç. Dr. Hava BEKTAŞ

Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN

BÖLÜM 1

DİJİTAL GÖZ YORGUNLUĞU

Doç. Dr. Erbil SEVEN[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16611546

[1] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye. Mail: erbilseven@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-5629-291X.

1. GİRİŞ

Dijital Göz Yorgunluğu (DGY), dijital cihaz kullanımının artışıyla birlikte yaygınlık kazanan multifaktöriyel bir görsel bozukluktur. Bilgisayar, tablet, akıllı telefon gibi cihazlara uzun süreli maruziyet; baş ağrısı, göz yorgunluğu, bulanık görme ve göz kuruluğu gibi semptomlara neden olabilmektedir (Mylona ve ark., 2023). İlk olarak 1980'li yıllarda tanımlanan bu durum, daha önce "Bilgisayar Görme Sendromu" olarak anılmış, ancak günümüzde tüm ekran tabanlı cihazları kapsayacak şekilde DGY terimi benimsenmiştir.

1.1. Tanım ve Terminoloji

Dijital Göz Yorgunluğu (DGY), gözlerde rahatsızlık, yorgunluk ve görsel performans düşüklüğü ile karakterize edilen bir durumdur. Gelişen teknolojilerle birlikte artan dijital cihaz kullanımı, özellikle yakın mesafeye uzun süreli odaklanma gerektiren görevlerde göz sağlığı üzerinde önemli olumsuz etkiler doğurmuştur. Bu bağlamda, DGY yalnızca bir görsel rahatsızlık değil, aynı zamanda ergonomik, psikolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan multidisipliner bir sağlık problemidir (Rosenfield, 2011; Mylona ve ark., 2023).

Tanım bakımından DGY, "ekran temelli dijital cihazlara uzun süreli bakış sonrasında gelişen geçici veya kronik oküler ve görsel semptomlar bütünü" şeklinde ifade edilebilir. Literatürde bu duruma "Bilgisayar Görme Sendromu - Computer Vision Syndrome (CVS)" adı verilmiş olsa da, günümüzde mobil cihazların yaygınlaşmasıyla birlikte "dijital göz yorgunluğu" kavramı daha kapsayıcı bir tanım olarak kabul görmektedir (Blehm ve ark., 2005).

TFOS (Tear Film & Ocular Surface Society) 2023 raporuna göre, DGY; gözlerde batma, yanma, kuruluk, bulanıklık, baş ağrısı ve okuma güçlüğü gibi semptomlarla kendini gösterir. Bu semptomların nedeni; akomodasyon disfonksiyonu, konverjans yetersizliği, gözyaşı buharlaşmasının artması ve göz kırpma refleksinin azalması gibi fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Ayrıca, bireyin gözlük numarasının uygun olmaması, ergonomik bozukluklar, düşük kontrastlı ekranlar, yetersiz çevresel aydınlatma da bu durumu ağırlaştıran faktörler arasında yer alır (Wolffsohn ve ark., 2023).

Dijital göz yorgunluğunun değerlendirilmesi için bazı standardize edilmiş ölçütler geliştirilmiştir. Bu bağlamda, CVS-Q (Computer Vision Syndrome Questionnaire) ve CVSS17 gibi anket formları, semptomların sıklığı ve şiddetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır (Segui ve ark., 2015). Bu anketlere ek olarak, gözyaşı kalitesi, akomodasyon yanıt süresi ve konverjans amplitüdü gibi fizyolojik ölçümler de tanı sürecinde kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, DGY kavramsal olarak yalnızca dijital ekranlara uzun süre bakmakla sınırlı kalmayan, bireyin görsel konforunu, performansını ve yaşam kalitesini etkileyen geniş kapsamlı bir sağlık problemidir. Bu nedenle tanımının multidisipliner yaklaşımla ele alınması önem arz etmektedir. DGY, astenopi, kuru göz, refraksiyon kusurları ve görsel ergonomi bozukluklarının etkileşimi sonucu ortaya çıkan semptomlar kümesidir. TFOS'un 2023 raporuna göre, DGY; dijital cihaz kullanımına bağlı ortaya çıkan, yineleyen ve yoğunlaşan gözle ilgili yakınmaları ifade etmektedir (Wolffsohn ve ark., 2023).

Bu semptomlar genellikle ekran kullanım süresi, ekran mesafesi, ekran parlaklığı, yazı tipi büyüklüğü, ortam ışığı gibi çevresel faktörlere de bağlıdır. Ayrıca göz kırpma sıklığının azalması, gözyaşı filmi dengesizliği ve akomodasyon spazmı gibi fizyolojik etkenler de süreci etkilemektedir (Rosenfield, 2011).

1.2. Epidemiyoloji

Literatürde bildirilen DGY prevalansı %25 ile %93 arasında değişmekte olup, kadınların erkeklere göre DGY'den daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (Kaur ve ark, 2022).

COVID-19 pandemisi süresince uzaktan eğitim ve çalışma şartlarının yaygınlaşması ile çocuklar, gençler ve yetişkinlerde DGY prevalansı belirgin şekilde artmıştır (Ganne ve ark, 2021). Özellikle pandemi döneminde ekran süresinin artışı, çocuklarda DGY gelişim riskini önemli ölçüde yükseltmiştir (Demirayak ve ark., 2022).

2. KLİNİK BULGULAR VE SEMPTOMLAR

DGY'nin başlıca semptomları şunlardır:

- **İçsel semptomlar:** Göz yorgunluğu, bulanık görme, baş ağrısı, göz ağrısı, çift görme.

- **Dışsal semptomlar:** Kuruluk ve sulanma, yanma, batma, irritasyon (Rosenfield, 2011).

Ek olarak, bazı çalışmalarda çift görme, akomodasyon gecikmesi, ışığa karşı hassasiyet ve baş-boyun ağrıları gibi semptomlar da raporlanmıştır (Blehm ve ark., 2005; Dahshan ve ark., 2022). Semptomlar genellikle geçicidir ancak uzun süreli dijital cihaz kullanımında kalıcı hale gelebilir. Görev süresi ile semptom şiddeti doğru orantılıdır (Beeson ve ark., 2024).

3. RİSK FAKTÖRLERİ

DGY gelişiminde rol oynayan başlıca risk faktörleri şunlardır:

- Sürekli ekran maruziyeti
- Refraktif bozukluklar ve düzeltilememiş görme kusurları
- Kuru göz hastalığı (Mehra ve ark., 2020)
- Kadın cinsiyet
- Yanlış duruş pozisyonu ve ergonomi eksikliği
- Düşük ortam nemi, yetersiz aydınlatma

Okullarda artan çevrim içi ders yükü, çocuklarda hem fizyolojik hem de psikolojik düzeyde göz sağlığını olumsuz etkilemektedir. Uyku süresinin azalması ve gece ekran maruziyeti, semptomların şiddetini artıran faktörler arasında yer almaktadır (Hu ve ark, 2021).

4. TANI ARAÇLARI

Dijital Göz Yorgunluğu (DGY) tanısında hem subjektif hem de objektif değerlendirme araçları kullanılmaktadır. Subjektif ölçüm yöntemleri arasında anketler en yaygın olanıdır. Bunlardan en çok kullanılanlar CVS-Q (Computer Vision Syndrome Questionnaire), CVSS17 ve DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire) gibi doğrulanmış semptom tarama formlarıdır. Bu anketler hastaların yaşadığı semptomların sıklığı, süresi ve şiddeti hakkında bilgi sağlar. Ancak subjektif yöntemlerin bireylerin öznel algılarına dayanması nedeniyle tanısal güvenilirliği sınırlı olabilir (Rosenfield, 2011; Seguí ve ark., 2015).

Objektif ölçüm yöntemleri, son yıllarda DGY tanısında artan şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemler şunları içerir:

- **Göz kırpma oranı ölçümleri:** Dijital ekran kullanımının göz kırpma refleksinde ciddi azalma yarattığı gösterilmiştir. Normal şartlarda dakikada 15–20 olan göz kırpma sıklığı ekran başında %60'a kadar düşebilir.

- **Konverjans ve akomodasyon testleri:** Yakın hedefe odaklanmada yaşanan zorluklar DGY'nin önemli bir bileşenidir. Konverjans yetersizliği, yakın okuma sırasında görsel konfor süresini azaltabilir.
- **Gözyaşı filmi değerlendirmesi:** TFOS raporuna göre ekran kullanımının gözyaşı stabilitesi üzerinde doğrudan etkisi vardır. TBUT (tear break-up time), Schirmer testi ve non-invaziv gözyaşı ölçümleri (NIBUT, lipid tabakası değerlendirmeleri) bu amaçla kullanılır.
- **Pupilometri ve göz hareket takibi (eye-tracking):** Bu ileri düzey yöntemlerle dijital ortamda göz kaslarının işlevi, mikrosakkadik hareketler ve görsel yüklenme düzeyleri analiz edilebilir (Kaur ve ark., 2022).

Son dönemde geliştirilen dijital cihazlar ve mobil uygulamalar, bireylerin ekran karşısındaki davranışlarını otomatik olarak kaydederek dijital göz yorgunluğu riskini değerlendirmeye olanak tanımaktadır. Ayrıca sanal gerçeklik (VR) tabanlı test sistemleri de akomodasyon ve konverjans fonksiyonlarını daha gerçekçi senaryolar altında ölçme potansiyeline sahiptir (Valadez ve ark., 2025).

Bu nedenle DGY tanısında yalnızca semptomlara değil, görsel işlevlerin bütüncül değerlendirilmesine de odaklanan çok yönlü yaklaşımlar benimsenmelidir.

5. YÖNETİM VE TEDAVİ

Dijital Göz Yorgunluğu'nun (DGY) yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi stratejileri hem semptomların hafifletilmesini hem de altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılmasını hedefler. Bu süreçte farmakolojik, ergonomik, davranışsal ve eğitimsel yaklaşımlar bir arada kullanılmalıdır (Colles-Brennan ve ark., 2019).

5.1. Göz Yüzeyine Yönelik Uygulamalar

- **Yapay gözyaşları:** Özellikle lipid tabakayı stabilize eden formülasyonlar, gözyaşı buharlaşmasını azaltır. Klinik çalışmalar, hyaluronik asit ve karbomer bazlı damlaların DGY semptomlarını hafiflettiğini göstermektedir (Mehra ve ark., 2020).
- **Islak ısı kompresleri:** Meibomian bez disfonksiyonunun yönetiminde etkili olup, gözyaşı lipid tabakasını iyileştirir.

- **Ortama nem kazandırıcı önlemler:** Nemlendirici cihazlar, gözyaşı buharlaşmasını azaltarak kuru göz semptomlarını hafifletir.

5.2. Göz Egzersizleri

- **20-20-20 kuralı:** Her 20 dakikada bir, 20 saniye boyunca 20 feet (yaklaşık 6 metre) uzağa bakılması önerilir (Talens-Estarelles ve ark., 2023).
- **Göz kırpma farkındalığı:** Ekran başında göz kırpma oranı %60'a kadar azalabilmektedir. Bilinçli göz kırpma egzersizleri bu durumu iyileştirebilir (Colles-Brennan ve ark., 2019).
- **Akomodasyon egzersizleri:** Yakın-uzak odak değiştirme pratikleri, akomodasyon spazmını azaltmaya yardımcı olur.

5.3. Ergonomi ve Çevresel Ayarlamalar

- **Ekran konumu:** Göz seviyesinin 10–20 derece altında, 50–70 cm uzaklıkta yerleştirilmelidir.
- **Aydınlatma:** Işık kaynağı ekranın arkasında değil, yandan olmalı; mavi ışık yayan lambalardan kaçınılmalıdır.
- **Oturma pozisyonu:** Ayakların yere temas ettiği, sırtın desteklendiği ergonomik sandalye kullanılmalıdır.

5.4. Optik ve Teknolojik Müdahaleler

- **Mavi ışık filtreleri:** Yapılan çalışmalarda DGY semptomlarını hafifletmede mavi ışık filtreli camların diğer camlara üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (Singh ve ark., 2021, Vera ve ark., 2023).
- **Antirefle kaplamalı lensler:** Parlama azaltılarak kontrast hassasiyeti artırılabilir.
- **Ekran filtreleri ve gece modu:** Parlaklık ve kontrast ayarı göz konforunu artırabilir.

5.5. Farmakolojik ve Nutrisyonel Yaklaşımlar

- **Omega-3 yağ asitleri:** Meibomian bez fonksiyonlarını iyileştirici etkileri vardır (Markoulli ve ark. 2023).
- **Lutein, zeaksantin, astaksantin:** Göz yüzeyini serbest radikal hasarına karşı korur.

- **Multivitamin takviyeleri:** Özellikle A, C, E vitamini içeren kombinasyonlar, göz yüzey sağlığını destekler.

5.6. Eğitim ve Farkındalık Programları

- **Kurumsal farkındalık:** İş yerlerinde çalışanlara yönelik düzenli göz sağlığı eğitimleri verilmelidir.
- **Okul temelli müdahaleler:** Öğrencilere yönelik ergonomi, ekran molası ve göz egzersizleri eğitimi sağlanmalıdır.
- **Toplumsal kampanyalar:** Dijital detoks günleri ve medya okuryazarlığı uygulamaları teşvik edilmelidir.

5.7. Yeni Nesil Müdahale Teknolojileri

- **Yapay zeka destekli göz takibi:** Eye-tracking sistemleri, semptom oluşumunu gerçek zamanlı izleyerek kişiselleştirilmiş öneriler sunabilir.
- **Mobil uygulamalar:** Kullanıcıya mola hatırlatıcıları, göz egzersizleri ve ekran süresi takibi sağlayan dijital araçlar mevcuttur.
- **Görsel rehabilitasyon:** Konverjans eğitimi ve prizm adaptasyonu ile destekleyici uygulamalar yapılabilir.

DGY yönetimi; semptom odaklı rahatlama stratejilerinin ötesine geçerek bireyin görsel alışkanlıklarının dönüştürülmesini hedeflemelidir. Etkin tedavi, bireyselleştirilmiş bir yaklaşım, eğitimsel müdahale ve teknolojik destek araçlarının entegrasyonuyla sağlanabilir. DGY'yi önlemek için ipuçları şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Dijital göz yorgunluğunu önlemek için ipuçları (Digital Eye Strain, 2025)

6. SONUÇ

DGY, dijitalleşmenin kaçınılmaz bir sonucu olarak bireysel ve toplumsal sağlık üzerinde ciddi etkilere sahiptir. Özellikle çocukluk çağında başlayan maruziyetin uzun dönem etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle dijital sağlık okuryazarlığının artırılması, ergonomik eğitimlerin yaygınlaştırılması ve ekran kullanımına ilişkin ulusal rehberlerin oluşturulması önem taşımaktadır.

Gelecekte yapay zeka tabanlı tanı sistemleri, artırılmış gerçeklik ortamlarının güvenli kullanımı ve kişiselleştirilmiş tedavi protokolleri ile DGY yönetiminde daha etkin ve bireye özel yaklaşımlar geliştirilebilir.

KAYNAKÇA

Beeson D, Wolffsohn JS, Baigum T, Qureshi T, Gohil S, Wahid R, Sheppard AL (2024). Digital eye strain symptoms worsen during prolonged digital tasks, associated with a reduction in productivity, *Computers in Human Behavior Reports.*

Blehm, C., Vishnu, S., Khattak, A., Mitra S, Yee RW (2005). Computer vision syndrome: a review. *Survey of Ophthalmology*.

Colles-Brennan C, Sulley A, Young G (2019). Management of digital eye strain. *Clinical and Experimental Optometry.*

Dahshan D, Rosdahl JA. (2022). Digital eye strain during the virtual interviews: evidence-based strategies for medical students. *Digital Journal of Ophthalmology.*

Demirayak B, Yılmaz Tugan B, Toprak M, Çinik R (2022). Digital eye strain and its associated factors in children during the COVID-19 pandemic. *Indian Journal of Ophthalmology.*

Digital Eye Strain. (2025, 11 Temmuz). https://www.johnoconnor.co.nz/digital-eye-strain.

Ganne P, Najeeb S, Chaitanya G, Sharma A, Krishnappa NC (2021). Digital Eye Strain Epidemic amid COVID-19 Pandemic - A Cross-sectional Survey. *Ophthalmic Epidemiology.*

Hu Y, Xu Q, Shi J, Lin X, Fei J, Hu Y, Mei S, Wu X (2021). Poor Uncorrected Visual Acuity and Association With Sleep Duration and Screen Time: A Dose-Response Relationship Study. *Dose Response.*

Kaur K, Gurnani B, Nayak S, Deori N, Kaur S, Jethani J, Singh D, Agarkar S, Hussaindeen JR, Sukhija J, Mishra D (2022). Digital Eye Strain- A Comprehensive Review. *Ophthalmology and Therapy.*

Markoulli M, Ahmad S, Arcot J, Arita R, Benitez-Del-Castillo J, Caffery B, Downie LE, Edwards K, Flanagan J, Labetoulle M, Misra SL, Mrugacz M, Singh S, Sheppard J, Vehof J, Versura P, Willcox MDP, Ziemanski J, Wolffsohn JS (2023). TFOS Lifestyle: Impact of nutrition on the ocular surface. *The Ocular Surface.*

Mehra D, Galor A. (2020). Digital Screen Use and Dry Eye: A Review. *Asia Pacific Journal of Ophthalmology.*

Mylona I, Glynatsis MN, Floros GD, Kandarakis S (2023). Spotlight on digital eye strain. *Clinical Optometry*.

Rosenfield, M. (2011). Computer vision syndrome: a review of ocular causes and potential treatments. *Ophthalmic and Physiological Optics*.

Seguí Mdel M, Cabrero-García J, Crespo A, Verdú J, Ronda E (2015). A reliable and valid questionnaire was developed to measure computer vision syndrome at the workplace. *Journal of Clinical Epidemiology.*

Singh S, Keller PR, Busija L, McMillan P, Makrai E, Lawrenson JG, Hull CC, Downie LE (2023). Blue-light filtering spectacle lenses for visual performance, sleep, and macular health in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*

Talens-Estarelles C, Cerviño A, García-Lázaro S, Fogelton A, Sheppard A, Wolffsohn JS (2023). The effects of breaks on digital eye strain, dry eye and binocular vision: Testing the 20-20-20 rule. *Contact Lens and Anterior Eye.*

Valadez J, Zhang H, Groth SL. (2025). Virtual reality-based eye examination at a community-free clinic: A pilot study. *Journal of Clinical Ophthalmology & Research.*

Vera J, Redondo B, Ortega-Sanchez A, Molina-Molina A, Molina R, Rosenfield M, Jiménez R (2023). Blue-blocking filters do not alleviate signs and symptoms of digital eye strain. Clinical and Experimental Optometry.

Wolffsohn JS, Lingham G, Downie LE, Huntjens B, Inomata T, Jivraj S, Kobia-Acquah E, Muntz A, Mohamed-Noriega K, Plainis S, Read M, Sayegh RR, Singh S, Utheim TP, Craig JP (2023) TFOS Lifestyle: Impact of the digital environment on the ocular surface. *The Ocular Surface*.

BÖLÜM 2

RADYOFREKANS RADYASYON VE İMMÜNOMODÜLASYON: HÜCRESEL VE MOLEKÜLER PERSPEKTİFLER

Doç. Dr. Hava BEKTAŞ[2]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16611808

[2] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Van, Türkiye. Mail: havabektas@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-9654-1319.

1. GİRİŞ

Günümüzde cep telefonları, kablosuz internet ağları, baz istasyonları ve diğer radyofrekans radyasyon (RFR) yayımı yapan cihazlarla temas, günlük yaşamın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Uluslararası Telekomünikasyon Birliği'nin (ITU) 2024 raporuna göre dünya genelinde çevrim içi kullanıcı sayısı 5,5 milyara ulaşmıştır; bu, küresel nüfusun yaklaşık %68'ine karşılık gelmektedir. Gelişmiş ülkelerde bu oran %93'e kadar çıkarken, düşük gelirli ülkelerde yalnızca %27 düzeyindedir. Özellikle Wi-Fi ve cep telefonları gibi RFR yayan teknolojilere erişim, bu kullanıcı kitlesinin temel çevrim içi olma yollarından biridir. 2025 yılına gelindiğinde mobil telefon kullanıcı sayısının 16 milyara ulaşacağı öngörülmektedir; bu da birçok kişinin birden fazla cihaza sahip olduğunu göstermektedir. Günümüzde çevrim içi kullanıcıların büyük bir çoğunluğu, internete kablosuz bağlantı teknolojileri aracılığıyla erişmektedir. Bu kullanıcılar, özellikle cep telefonları, tabletler ve dizüstü bilgisayarlar gibi taşınabilir cihazlar üzerinden 2G, 3G, 4G, 5G veya Wi-Fi gibi RF temelli iletişim protokollerini kullanmaktadır (ITU, 2024). Bu durum, bireylerin günlük yaşamlarında sürekli ve değişken düzeyde RFR'ye maruz kalmalarına yol açmaktadır. Özellikle mobil veri kullanımı, sesli aramalar ve kablosuz internet bağlantısı sırasında oluşan RFR maruziyeti, küresel çapta milyarlarca insanı etkileyen potansiyel bir halk sağlığı meselesi haline gelmiştir. Bu bağlamda, RFR maruziyetinin biyolojik etkilerinin araştırılması, günümüzde her zamankinden daha fazla önem arz etmektedir.

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), 2011 yılında RFR'yi Grup 2B kategorisine alarak "insanlar için muhtemelen kanserojen" olarak sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma, RFR'nin sadece karsinojenik etkileri değil, aynı zamanda immünolojik ve nörolojik etkileri de içeren daha kapsamlı biyolojik etkilerini inceleme gerekliliğini doğurmuştur (IARC, 2013)

İmmün sistem, canlı organizmaların patojenlere karşı ilk ve en önemli savunma hattıdır. Vücudu yabancı antijenlere karşı koruyan bu sistem, doğuştan (innat) ve sonradan kazanılmış (adaptif) yanıtlar yoluyla işlev görür. Bu sistemin hücreleri, enfeksiyonlara karşı savaşmanın yanı sıra doku bütünlüğünü koruma, tümör hücrelerini ortadan kaldırma ve homeostazı sürdürme gibi yaşamsal görevler üstlenir (Møller ve ark., 2020; Nicholson, 2016).

İmmün sistem, çevresel etkilere karşı oldukça hassas bir sistem olup, RF radyasyon gibi fiziksel uyarıcılara maruz kaldığında aktivasyon veya baskılanma yoluyla yanıt verebilir. Yapılan çalışmalar, RF radyasyonunun immün sistem hücrelerinin sayısı, morfolojisi, proliferasyonu, sitokin salınımı, fagositoz, apoptoz, gen ekspresyonu ve oksidatif stres düzeyleri gibi çeşitli parametrelerde değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir (Azimzadeh ve ark., 2024; Bektas ve Dasdag, 2025a, 2025b; Megha ve ark., 2015; Sharma ve ark., 2020; Son ve ark., 2023). Ancak bu etkiler üzerine yapılan çalışmalar arasında tutarsızlıklar söz konusudur; bazı araştırmalar immün uyarılmayı, bazıları ise immünosupresyonu rapor etmiştir (Santus ve ark., 2024; Son ve ark., 2023; Yadav ve ark., 2022).

İmmün hücreler, dış etkenlere karşı duyarlılıkları ve hızlı yanıt kapasiteleri nedeniyle elektromanyetik alanların biyolojik etkilerini araştırmak için uygun birer modeldir. Dolayısıyla, bu kitap bölümünde RF radyasyonunun immün sistem üzerine etkileri, innat ve adaptif immün yanıtlar temelinde hem in vitro hem de in vivo çalışmalar ışığında detaylı biçimde incelenecektir. Ayrıca RF radyasyonuna bağlı gelişebilecek olası otoimmün mekanizmalar ve bu etkilerin hücresel düzeydeki moleküler karşılıkları da tartışılacaktır.

2. Radyofrekans Radyasyonun İmmün Sistem Bileşenlerine Etkileri

Bu ana bölüm altında, RF radyasyonunun hem doğuştan (innat) hem de sonradan kazanılmış (adaptif) immün yanıtlar üzerindeki etkileri bilimsel veriler ışığında değerlendirilecektir. İlk alt başlık olarak innat immün yanıtla başlayalım:

2.1. Doğuştan İmmünite Üzerine Etkiler

Doğuştan bağışıklık sistemi, organizmanın patojenlere karşı ilk savunma hattını oluşturur. Monositler, makrofajlar, mast hücreleri, dendritik hücreler, nötrofiller ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi hücrelerden oluşur. Bu hücreler, çevresel sinyallere hızlı ve geniş kapsamlı yanıtlar verir. Bu nedenle RF radyasyonu gibi çevresel fiziksel uyarıcılara karşı da yüksek duyarlılık gösterirler (Yadav ve ark., 2022).

2.1.1. Monosit ve Makrofajlar

Monositler ve türevleri olan makrofajlar, fagositoz yetenekleri ve sitokin salınımı yoluyla doğuştan bağışıklıkta önemli rol oynarlar. RF radyasyonuna maruz kalan monositlerde bazı çalışmalarda immünojenik aktivitenin arttığı bildirilmiştir. Örneğin, 900 MHz GSM RFR'ye (SAR: 0.024 W/kg) maruz kalan monositlerde mitojene yanıtın (LM indeksi) kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiştir (Stankiewicz ve ark., 2006). Ancak bazı çalışmalar bu etkilerin gözlenmediğini bildirmiştir. Örneğin, 1900 MHz modüle edilmiş RFR'ye 6 ve 18 saat maruz bırakılan Mono-Mac-6 hücrelerinde hücre döngüsü, apoptoz, canlılık ve sitokin (IL-6, IL-1β, TNF-α vb.) ekspresyonunda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Chauhan ve ark., 2007). Aynı şekilde Gurisik ve arkadaşları (2006), 900 MHz RFR'ye maruz bırakılan hücrelerde canlılık ve hücre döngüsü kinetiğinde anlamlı bir değişiklik saptamamıştır (Gurisik ve ark., 2006). Bazı deneysel bulgular, RFR'nin monositlerden salınan sitokin dengesini değiştirebildiğini göstermektedir. IL-1β düzeyinde artışa karşılık antagonist olan IL-1ra düzeyinde azalma bildirilmiştir. Bu da bağışıklık aktivitesinin net pozitif yönde değişebileceğini düşündürmektedir (Dabrowski ve ark., 2003). Benzer şekilde, Sueiro-Benavides ve arkadaşları (2023), RAW 264.7 makrofaj hücre hattını 2.45 GHz RFR'ye maruz bırakarak gerçekleştirdikleri çalışmada, RFR'nin siyah karbon partikülleri ile birlikte bağışıklık tepkisini belirgin şekilde artırdığını bildirmiştir. Fagositoz oranında artış, TNF-α ve IL-1β düzeylerinde yükselme ve kaspaz-3 aktivasyonuyla birlikte apoptoz süreçlerinin aktive olması, doğuştan bağışıklık yanıtının hem şiddetinde hem süresinde uzamaya işaret etmektedir. Bu bulgular, RFR'nin bazı çevresel kirleticilerle etkileşerek makrofaj fonksiyonlarını modüle edebileceğini göstermektedir (Sueiro-Benavides ve ark., 2021). Makrofajlarda özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) üretiminde kısa süreli artışlar bildirilmiştir. Ancak bu artışın uzun süreli maruziyetlerde azaldığı ve bağışıklık baskılanmasına yol açabileceği gösterilmiştir (Fesenko, Makar, ve ark., 1999).

Ayrıca RFR'nin NFKB gibi hücre içi sinyal yolaklarını aktive edebileceği bulunmuştur. Natarajan ve arkadaşları, 8200 MHz'lik RFR maruziyetinin ardından Mono-Mac 6 hücrelerinde NFKB DNA'ya bağlanma aktivitesinde geçici bir artış olduğunu saptamıştır. Ancak bu aktivasyonun gen

ekspresyonuna yansımadığı ve geçici bir stres yanıtı olabileceği belirtilmiştir (Natarajan ve ark., 2006).

2.1.2. Mast Hücreleri

Mast hücreleri, alerjik yanıtlar ve inflamatuar süreçlerde önemli aracı hücrelerdir. RFR'nin mast hücreleri üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı olsa da bazıları anlamlı sonuçlar bildirmiştir. Donnellan ve arkadaşları (1997), 835 MHz RFR'ye maruz kalan RBL-2H3 mast hücrelerinde DNA sentezinde artış, morfoloji değişiklikleri ve aktin dağılımında bozulma bildirmiştir (Donnellan ve ark., 1997). Benzer şekilde Harvey ve French (1999), 864.3 MHz RFR'ye 7 gün boyunca maruz kalan insan mast hücrelerinde (HMC-1) apoptozla ilişkili DAD-1 geninde, proto-onkogen c-kit geninde ve transkripsiyon faktörü olarak görev yapan NDK-B geninde ekspresyon değişiklikleri bildirmiştir (Harvey ve French, 1999).

Bu bulgular, mast hücrelerinin RFR'ye duyarlı olduğunu ve gen ekspresyon düzeyinde değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir.

2.1.3. Mikroglia ve Astrositler

Santral sinir sistemi içerisinde görev alan mikroglia ve astrositler, nöroinflamasyonun temel belirleyicileridir. Mikroglialar fagositoz ve sitokin üretimiyle görev yaparken, astrositler kemokin ve sitokin salgılar. Bazı çalışmalar, RFR'nin mikroglia fagositozunu inhibe ettiğini bildirmiştir (Su ve ark., 2018). Ancak bazı çalışmalarda ise IL-6, TNF-α, IL-1β gibi inflamatuar sitokinlerde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Hirose ve ark., 2010; Thorlin ve ark., 2006). Lu ve arkadaşları, 1800 MHz RFR'ye maruz kalan mikroglialarda IL-1β, IL-6 ve TNF-α düzeylerinde artış saptarken, aynı maruziyetin astrositlerde yalnızca IL-6 düzeyini artırdığını ve STAT3 aktivasyonunun sadece mikroglialarda gerçekleştiğini bildirmiştir (Lu ve ark., 2014).

2.1.4. Nötrofiller ve NK Hücreleri

Nötrofiller, ilk savunma hücreleri olup kemotaksis ve fagositoz yetenekleriyle tanınırlar. Koyama ve arkadaşları, 2450 MHz RFR maruziyetinin nötrofil hareketi ve fagositozu üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmiştir (Koyama ve ark., 2015). Ancak Aly ve arkadaşları

(2008), 900 MHz RFR'ye maruz kalan nötrofillerin migrasyon hızında yaklaşık %50 artış olduğunu raporlamıştır (Aly ve ark., 2008).

NK hücrelerinde ise bazı çalışmalar, 8150–18000 MHz RFR maruziyetinin sitotoksik aktiviteyi %130–150 oranında artırdığını göstermiştir (Fesenko, Novoselova, ve ark., 1999). Bu bulgular, RFR'nin bağışıklık sisteminin bazı bileşenlerinde geçici stimülasyon oluşturabileceğini düşündürmektedir.

2.2. Edinsel İmmünite Üzerine Etkiler

Edinsel bağışıklık sistemi, antijenle karşılaşıldıktan sonra gelişen spesifik ve hafızaya sahip bir savunma yanıtıdır. Bu sistemin temel bileşenleri T ve B lenfositlerdir. RF radyasyonunun bu hücreler üzerinde morfolojik, fizyolojik ve moleküler düzeyde çeşitli etkileri olduğu bildirilmiştir. Ancak bulgular, çalışma parametrelerine ve kullanılan biyolojik modele göre oldukça değişkenlik göstermektedir.

2.2.1. T ve B Lenfositler: Morfoloji, Canlılık ve Proliferasyon

RF radyasyonunun lenfosit proliferasyonu üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Cleary ve arkadaşları, 2450 MHz RFR'ye maruz kalan insan periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) 50 W/kg SAR altında, 3H-timidin alımında anlamlı bir artış olduğunu ancak bu artışın daha yüksek SAR değerlerinde baskılandığını raporlamıştır (Cleary ve ark., 1996; Cleary ve ark., 1990). Benzer şekilde 1800 MHz RFR maruziyeti, yaşlı bireylerde CD4+ T hücrelerinde CD95 ekspresyonunun azaldığını göstermiştir (Capri ve ark., 2006).

Ancak bazı çalışmalar bu etkileri doğrulamamıştır. Hung ve arkadaşları, 1763 MHz RFR'ye 24 saat maruz kalan Jurkat hücrelerinde hücre döngüsünde, gen ekspresyon profilinde ya da DNA hasarında anlamlı bir değişiklik gözlemlememiştir (Huang ve ark., 2008). Atasoy ve arkadaşları da benzer şekilde, 900 MHz RFR'ye maruz kalan PBMC'lerde canlılık, apoptoz ve proliferasyon indekslerinde anlamlı bir fark olmadığını raporlamıştır (Atasoy ve ark., 2009).

2.2.2. Sitokin Salınımı ve Lenfosit Fonksiyonları

Lenfositlerin salgıladığı sitokinler, bağışıklık yanıtının yönlendirilmesinde hayati rol oynar. RF radyasyonunun bu parametreleri nasıl

etkilediği, araştırmalarda farklı sonuçlarla karşılanmıştır. Örneğin Dabrowski ve arkadaşları, 1300 MHz RFR'ye maruz kalan lenfositlerde IL-10 salınımının arttığını ancak IFN-γ düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmiştir (Dabrowski ve ark., 2003). Diğer yandan, Chauhan ve arkadaşları 1900 MHz RFR'ye maruz kalan insan kökenli lenfoid hücrelerde TNF-α, IL-6 ve IL-1β gibi sitokinlerde anlamlı bir değişiklik saptamamıştır (Chauhan ve ark., 2007). Benzer şekilde, Tuschl ve arkadaşları, GSM modülasyonlu 1950 MHz RFR'ye 8 saat boyunca maruz kalan insan kan hücrelerinde IL-2, IFN-γ, IL-1 ve TNF-α gibi sitokin düzeylerinde ya da immün gen ekspresyonlarında anlamlı bir farklılık gözlemlememiştir. Bu çalışma, bazı RF maruziyet koşullarında immün sistem fonksiyonlarının değişmeden kalabileceğini göstermektedir (Tuschl ve ark., 2006).

Smialowicz (1984), kısa süreli RF maruziyetinin IFN-γ salınımını artırabileceğini ancak uzun süreli maruziyetle bu etkinin ortadan kalkabileceğini bildirmiştir (Smialowicz, 1979). Bu durum, bağışıklık sisteminin RF radyasyonuna karşı bir adaptif yanıt geliştirebileceğini düşündürmektedir.

2.2.3. Apoptoz ve Hücre Ölümü

Apoptoz, immün sistemin homeostazı ve otoimmünitenin önlenmesinde kritik bir mekanizmadır. Capri ve arkadaşları, 1800 MHz RFR'ye maruz kalan lenfositlerde apoptozun ya da mitokondriyal membran potansiyelinin etkilenmediğini raporlamıştır (Capri, Scarcella, Bianchi, ve ark., 2004). Ancak Lu ve arkadaşları, 900 MHz RFR maruziyetinin ROS artışı ve mitokondriyal potansiyelin düşmesi aracılığıyla kaspaz-3 aktivasyonu üzerinden apoptozu tetiklediğini göstermiştir (Lu ve ark., 2012). Mortazavi ve arkadaşları ise maruziyet sonrası medyumun transferiyle bystander etkisini göstererek apoptozun sadece maruz kalan hücrelerde değil, komşu hücrelerde de tetiklenebileceğini öne sürmüştür (Mortazavi ve ark., 2015).

2.2.4. Gen ve Protein Ekspresyonu

Genetik düzeyde yapılan araştırmalar, RFR'nin bazı proteinlerin ekspresyonunu değiştirebileceğini göstermiştir. Gerner ve arkadaşları, 8 saatlik RFR maruziyetinin Jurkat hücrelerinde protein sentezini artırdığını raporlamışlardır (Gerner ve ark., 2010). Atasoy ve arkadaşları ise CD11a

ekspresyonunun azaldığını, CD49d ekspresyonunun ise arttığını bildirmiştir (Atasoy ve ark., 2009).

Zhijian ve arkadaşları, 1800 MHz RFR'ye maruz kalan B lenfositlerde 27 farklı proteinin ekspresyonunda anlamlı değişiklik saptamıştır. Bu proteinlerin apoptoz, DNA tamiri, hücre döngüsü ve onkogeneze dair işlevler üstlendiği gösterilmiştir (Zhijian ve ark., 2013).

2.2.5. Genotoksisite ve Oksidatif Stres

RFR'nin DNA hasarına yol açıp açmadığı hâlen tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalar DNA kırıkları, mikronükleus formasyonu ve kromozomal aberasyonlar bildirmiştir (Phillips ve ark., 1998; Tice ve ark., 2002), bazıları ise herhangi bir genotoksik etki göstermemiştir (Sannino ve ark., 2006; Zeni ve ark., 2005). Ayrıca ROS üretimi ile DNA hasarı arasında doğrudan bir ilişki kurulamayan çalışmalar da vardır (Durdik ve ark., 2019). Bu, hücrelerin oksidatif strese adaptif yanıtlar geliştirebildiğini düşündürmektedir.

Lu ve arkadaşları, RF maruziyeti sonrası periferik kan lenfositlerinde ATP düzeyinin düştüğünü, 8-OHdG düzeylerinin ise arttığını raporlayarak mitokondriyal DNA hasarına dikkat çekmiştir (Lu ve ark., 2012).

2.3. Hümoral İmmün Yanıtlar

Hümoral bağışıklık yanıtı, antijenle karşılaşan B lenfositlerinin farklılaşarak plazma hücrelerine dönüşmesi ve özgül antikorlar üretmesiyle gerçekleşir. Bu süreç, edinsel bağışıklığın temel bileşenlerinden biri olup, organizmanın özellikle ekstrasellüler patojenlere karşı uzun vadeli koruma sağlamasında kritik rol oynar. RFR'nin B hücreleri ve antikor üretimi üzerindeki etkileri, sınırlı sayıda çalışmayla incelenmiş olsa da, elde edilen bulgular hem frekans hem de maruz kalma süresi gibi parametrelere bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir.

2.3.1. Antikor Üretimi Üzerine Etkiler

RFR'nin antikor yanıtı üzerindeki olası etkileri ilk olarak 1990'lı yıllarda hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Veyret ve arkadaşları, 9400 MHz frekansında, günde 10 saat ve 5 gün boyunca tüm vücut mikrodalga ışınımına maruz bırakılan Balb/c farelerde, antijen olarak koyun eritrositleri (SRBC) ve GA-BSA (glutarik anhidrit konjuge serum albümini) kullanarak antikor yanıtını değerlendirmiştir. Sonuçlar, özellikle amplitüd

modülasyonu (AM) içeren RF maruziyetinde immün yanıtın zayıfladığını veya bazı durumlarda arttığını göstermiştir (Veyret ve ark., 1991). Bu da modülasyon türünün bağışıklık yanıtı üzerinde belirleyici bir etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

Lushnikov ve arkadaşları (2001), 42000 MHz frekansındaki düşük yoğunluklu mikrodalga radyasyonunun, bağışıklık yanıtının gelişim evresindeki etkilerini incelediği çalışmasında, lenfoid organların hücreselliğinde anlamlı bir değişiklik olmadığını, ancak tekrarlayan maruziyetin ardından timus ve dalakta hücre sayısında anlamlı azalma gözlendiğini bildirmiştir (Lushnikov ve ark., 2001). Bu durum, düşük yoğunluklu ve uzun süreli RFR maruziyetlerinin bağışıklık hücrelerinin gelişimi üzerinde baskılayıcı etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir.

Nasta ve arkadaşları (2006) ise 900 MHz GSM modülasyonlu RFR'nin, 4 hafta boyunca günde 2 W/kg SAR düzeyinde tüm vücut maruziyeti ile Balb/c farelerin periferal B hücre farklılaşması ve antikor üretimi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Araştırmacılar, dalakta B hücrelerinin olgunlaşma evrelerinde (marginal zon ve foliküler hücreler) anlamlı bir değişiklik gözlememiştir. Ayrıca serumdaki IgM ve IgG düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Nasta ve ark., 2006). Bu çalışma, GSM modülasyonlu RF alanlarının, antijenle karşılaşma sonrası gelişen antikor yanıtını değiştirmediğini ortaya koymuştur.

2.3.2. Maruziyetin Zamanlaması ve Süresinin Önemi

Bazı çalışmalar, RFR maruziyetinin immün yanıtın başlamasından önce veya hemen sonrasında uygulanmasının farklı sonuçlar doğurabileceğini göstermiştir. Özellikle bağışıklık sisteminin ilk aktivasyon döneminde maruz kalınan RF radyasyonunun, B hücre aktivitesini ve plazma hücre oluşumunu etkileyebileceği öne sürülmektedir (Lushnikov ve ark., 2001). Bu, immünojenik yanıtın zamanlamaya duyarlılığını vurgulamakta ve deneysel protokollerde zaman faktörünün standartlaştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

2.3.3. Moleküler Göstergeler Üzerindeki Bulgular

RF maruziyeti sonrası B hücrelerine ait yüzey belirteçleri ya da antikor alt sınıflarında anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Ancak Zhijian ve

arkadaşları (2013), 1800 MHz RFR maruziyeti sonrası B hücrelerinde apoptoz ve DNA tamiri ile ilişkili bazı proteinlerin ekspresyon düzeyinde artış saptamıştır. Bu durum, antikor üretimini direkt etkilemese de B hücrelerinin proliferasyon kapasitesi ve fonksiyonel bütünlüğü açısından uzun vadeli etkiler doğurabileceğini ima etmektedir (Zhijian ve ark., 2013).

Özetle, RFR'nin hümoral bağışıklık üzerindeki etkileri hâlen tartışmalıdır. Bazı çalışmalar antikor yanıtını baskıladığını veya değiştirdiğini öne sürerken, diğerleri anlamlı bir fark olmadığını bildirmektedir. Bulguların çeşitliliği; frekans, SAR değeri, maruziyet süresi, modülasyon tipi ve deneysel model farklılıklarıyla ilişkili görünmektedir. Bu nedenle B hücreleri ve antikor üretimi üzerine yapılacak ileri düzey moleküler araştırmalara ihtiyaç vardır.

3. Moleküler Mekanizmalar

RFR'nin immün sistem hücreleri üzerindeki etkileri, yalnızca hücre düzeyinde kalmayıp, hücre içi sinyal yolakları, gen ekspresyonu, oksidatif stres yanıtları ve apoptoz gibi birçok moleküler mekanizmayı da kapsamaktadır. Bu mekanizmalar, bağışıklık hücrelerinin işlevlerinde ve canlılığında değişiklikler meydana getirerek immün sistem bütünlüğünü tehdit edebilecek potansiyele sahiptir. Bu bölümde, RFR'nin hücresel düzeyde oluşturabileceği biyolojik etkiler, literatürde tanımlanmış başlıca moleküler yolaklar ve bunların immün sistemle ilişkisi değerlendirilecektir.

3.1. Hücre Zarı ve Yüzey Reseptörleri

RF radyasyonu, ilk olarak hücre zarında fiziko-kimyasal değişikliklere yol açarak etkisini göstermeye başlar. Zardaki fosfolipit dağılımı, geçirgenlik ve akışkanlık gibi parametrelerde değişiklik meydana gelebilir. Capri ve arkadaşları, 900 MHz RFR'ye maruz kalan lenfositlerde fosfatidilserin asimetrisinde bozulma gözlemleyerek hücre zarı bütünlüğünün etkilendiğini göstermiştir (Capri, Scarcella, Fumelli, ve ark., 2004). Bu bozulmalar, hücre dışı sinyallerin hücre içine iletiminde görevli reseptörlerin konformasyonunu değiştirebilir, bu da hücresel yanıtların bozulmasına neden olabilir.

3.2. Oksidatif Stres ve ROS Üretimi

Oksidatif stres, RFR'nin etkilediği en önemli moleküler süreçlerden biridir. Reaktif oksijen türleri (ROS), lipit peroksidasyonu, DNA kırıkları, protein oksidasyonu gibi olaylara yol açarak hücresel hasarı tetikler. Lu ve

arkadaşları, 900 MHz RFR'nin insan PBMC'lerinde ROS düzeylerini anlamlı şekilde artırdığını ve mitokondriyal membran potansiyelini azalttığını göstermiştir. Bu durum apoptoza giden yolu tetiklemiş ve %37 oranında hücre ölümü ile sonuçlanmıştır (Lu ve ark., 2012). Benzer şekilde, 900 MHz GSM RFR'ye maruz kalan monosit ve lenfositlerde metabolik aktivitenin arttığı ve ROS üretiminin tetiklendiği gösterilmiştir (Stankiewicz ve ark., 2010).

Ancak bazı çalışmalarda RFR'nin ROS üretmediği veya DNA hasarıyla korelasyon göstermediği rapor edilmiştir (Durdik ve ark., 2019). Bu bulgular, ROS üretiminin hücresel stresin geçici bir yan ürünü olabileceğini ve bazı hücrelerin antioksidan savunma mekanizmaları sayesinde bu etkiyi tolere edebileceğini düşündürmektedir.

3.3. Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) Aktivasyonu

NF-κB, bağışıklık sisteminde gen transkripsiyonunu düzenleyen ve enflamatuar süreçlerin başlatılmasında görevli temel transkripsiyon faktörlerinden biridir. RFR'nin bu faktörü aktive ettiği gösterilmiştir. Natarajan ve arkadaşları, 8200 MHz'lik elektromanyetik maruziyetin ardından Mono Mac 6 hücrelerinde NF-κB kompleksinin (p50/p65) DNA'ya bağlanma aktivitesinde 3.5 kat artış olduğunu ve bu etkinin 8 saat sonrası maksimuma ulaştığını bildirmiştir (Natarajan ve ark., 2006). Ancak bu aktivitenin kalıcı olmadığı, gen ekspresyon düzeyinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı ve geçici bir stres yanıtı olduğu belirtilmiştir.

Bu sonuç, RF maruziyeti sonrası aktivasyonun daha çok geçici sinyalleşme olaylarına yol açtığını, kalıcı immün yanıt için ilave uyarıcıların gerekebileceğini göstermektedir.

3.4. iNOS ve NO Üretimi

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimi, özellikle makrofajlarda proinflamatuar yanıtların düzenlenmesinde görev alır. RFR maruziyeti sonrası iNOS ekspresyonunun artması, nitrik oksit (NO) üretimini tetikleyerek hem damar geçirgenliğini artırabilir hem de bağışıklık hücrelerinin kemotaksisini düzenleyebilir. Seaman ve arkadaşları, ultra geniş bantlı 30 dakikalık elektromanyetik alan maruziyeti sonrası RAW264.7 makrofajlarında iNOS ve NO üretiminde artış tespit etmişlerdir (Seaman ve ark., 2002). Bu bulgu,

RFR'nin nitrozatif stres yoluyla da immün sistemi etkileyebileceğini göstermektedir.

3.5. STAT3 ve ERK Sinyalleşmesi

STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) ve ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase), hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptoz ve inflamasyon gibi süreçlerde rol oynayan sinyal proteinleridir. Özellikle mikroglia hücrelerinde RFR maruziyeti sonrası STAT3 fosforilasyonunun arttığı ve bu durumun TNF-α ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini tetiklediği rapor edilmiştir (Lu ve ark., 2014). Benzer şekilde ERK yolunun da ROS aracılığıyla aktive olabileceği ve hücredeki yanıtları yönlendirebileceği bildirilmektedir (Friedman ve ark., 2007).

3.6. DNA Hasarı ve Genotoksisite Mekanizmaları

RF radyasyonunun DNA molekülüne doğrudan etki etmediği, iyonlaştırıcı olmayan bir radyasyon türü olduğu bilinmektedir. Ancak dolaylı mekanizmalarla, özellikle ROS aracılığıyla DNA kırıkları, mikronükleus oluşumu, 8-OHdG düzeyi artışı ve mitokondriyal DNA hasarı raporlanmıştır (Sun ve ark., 2017). Bazı çalışmalarda bu hasarın DNA tamir mekanizmalarını aktive edebileceği, bazı onkogenlerin veya apoptozla ilişkili genlerin ekspresyonunu etkileyebileceği öne sürülmektedir (Zhijian ve ark., 2013).

Sonuç olarak, RFR'nin immün sistem üzerindeki etkileri yalnızca yüzeysel hücre değişiklikleri ile sınırlı olmayıp, çok katmanlı ve birbirini etkileyen moleküler yolaklar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu süreçlerin bir kısmı geçici ve geri dönüşümlü iken, bazı durumlarda kronikleşerek bağışıklık dengesini bozabilecek riskler taşımaktadır. Özellikle oksidatif stres, sinyal transdüksiyon yolları ve transkripsiyonel düzenlemelerin hedef alınması, immün sistemin hassas yapısında kritik sonuçlar doğurabilir.

4. Bulguların Çelişkili Olmasının Nedenleri

RFR'nin immün sistem üzerindeki etkilerini inceleyen literatürde, birçok çalışmanın çelişkili sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir. Bu tutarsızlıklar, genellikle deneysel tasarımdaki farklılıklardan, kullanılan biyolojik modellerden ve maruziyet parametrelerinden kaynaklanmaktadır. Aşağıda bu çelişkilerin başlıca nedenleri sistematik olarak ele alınmaktadır.

4.1. Frekans, SAR Değeri ve Maruziyet Süresi Farklılıkları

RFR'ye maruziyetin biyolojik etkileri; kullanılan frekans aralığı, özgül soğurma oranı (SAR) ve maruziyet süresine bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Bazı çalışmalar düşük SAR değerlerinde (örneğin 0.02–0.1 W/kg) bağışıklık hücrelerinde sitokin salınımında veya ROS üretiminde artış rapor ederken (Stankiewicz ve ark., 2006), aynı hücrelere yüksek SAR seviyelerinde (5–10 W/kg) yapılan maruziyetlerde bu etkilerin görülmediği veya baskılandığı bildirilmiştir (Chauhan ve ark., 2007; Tice ve ark., 2002). Bu durum, biyolojik etkinin bir eşik değere sahip olabileceğini ya da uyarıcı etkilerin yüksek dozda geri dönebileceğini düşündürmektedir (hormetik etki).

Benzer şekilde, kısa süreli maruziyetlerde geçici immün uyarım bildiren çalışmalar (Fesenko, Novoselova, ve ark., 1999), uzun süreli veya tekrarlayan maruziyetlerde immün baskılanma ile sonuçlanabilmektedir (Grigoriev ve ark., 2010). Bu da maruziyet süresinin ve tekrar sıklığının immün denge üzerinde belirleyici olabileceğini göstermektedir.

4.2. Hücre Tipi ve Biyolojik Model Farklılıkları

RFR'nin etkileri, kullanılan hücre hattına veya hayvan modeline göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin, immortalize edilmiş mikroglia hücrelerinde STAT3 aktivasyonu ve proinflamatuar sitokin üretiminde artış gözlemlenirken (Lu ve ark., 2014), primer mikroglia hücrelerinde benzer bir etki saptanmamıştır (Hirose ve ark., 2010). Benzer şekilde, yaşlı donörlerden elde edilen lenfositlerde CD95 ekspresyonu azalırken, genç donörlerde bu değişiklik izlenmemiştir (Capri ve ark., 2006). Bu durum, yaş, hücresel farklılaşma durumu ve hücre tipine özgü yanıtların, sonuçlar üzerinde önemli etkiler yarattığını göstermektedir.

4.3. İn Vitro ve İn Vivo Çalışmalar Arasındaki Uyuşmazlık

İn vitro sistemlerde maruziyet parametreleri hassas şekilde kontrol edilebilse de, bu ortamlar gerçek organizmanın fizyolojik bütünlüğünü temsil etmekte yetersiz kalabilir. Örneğin, bazı in vitro çalışmalarda lenfosit proliferasyonunda veya ROS düzeylerinde artış gözlemlenirken (Cleary ve ark., 1990; Lu ve ark., 2012), benzer SAR ve sürelerdeki in vivo çalışmalarda bu tür etkiler rapor edilmemiştir (Nasta ve ark., 2006). Vücut sıcaklığı, hormonal

düzeyler, sinir-immün etkileşimleri gibi faktörler in vivo ortamda maruziyetin etkilerini değiştirebilmektedir.

4.4. Termal ve Termal Olmayan Etkilerin Ayrıştırılamaması

RFR'nin biyolojik etkilerinin temel mekanizmalarından biri, doku ısısında meydana gelen artıştır (termal etki). Ancak birçok çalışma, SAR değerinin düşük olduğu koşullarda doku sıcaklığında anlamlı bir artış olmadığını ve buna rağmen hücresel düzeyde etkiler gözlemlendiğini iddia etmektedir. Bu tür atermal etkilerin varlığı hâlen tartışmalı olup, çalışma tasarımlarında sıcaklık kontrolünün eksik olması bu konuda ciddi belirsizlik yaratmaktadır (Yadav ve ark., 2022).

Bazı araştırmalarda doku sıcaklığı doğrudan ölçülmemiş veya yeterince raporlanmamıştır. Oysa 0.1–0.5 °C'lik küçük sıcaklık değişikliklerinin bile immün hücre davranışlarını etkileyebileceği bilinmektedir. Bu nedenle, sıcaklık kontrolü yapılmayan veya raporlanmayan çalışmaların sonuçları yoruma açıktır.

4.5. Deneysel Protokol ve Raporlama Eksiklikleri

Farklı araştırma gruplarının kullandığı maruziyet sistemlerinin teknik özellikleri (dalga biçimi, modülasyon türü, anten tipi, ölçüm doğruluğu vb.) önemli farklılıklar göstermektedir. Ayrıca pek çok çalışma, maruziyetin yapıldığı ortam koşulları (nem, CO_2 düzeyi, kültür sıvısının iyon içeriği), hücre toplama zamanı ve analiz yöntemi gibi detayları yetersiz şekilde raporlamaktadır. Bu eksiklikler, çalışmaların karşılaştırılabilirliğini azaltmakta ve meta-analiz yapılmasını zorlaştırmaktadır (Black ve Heynick, 2003).

Sonuç olarak, RFR'nin immün sistem üzerindeki etkilerine dair bulguların çelişkili olmasının temel nedenleri; maruziyetin niteliği, kullanılan biyolojik modeller, deneysel koşullar ve ölçüm metodolojilerindeki heterojenliktir. Bu nedenle gelecekteki araştırmaların, standartlaştırılmış protokollerle, iyi kontrollü maruziyet sistemleri kullanılarak ve yeterli örneklem büyüklüğü ile yapılması büyük önem arz etmektedir. Ayrıca termal ve atermal etkilerin ayrıştırılabilmesi için detaylı sıcaklık kontrollerinin dahil edilmesi zorunludur.

5. SONUÇ

RFR'nin immün sistem üzerindeki etkileri, özellikle günümüzde artan elektromanyetik alan maruziyetine paralel olarak önem kazanan bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu bölümde sunulan çalışmalar, RFR'nin yalnızca hücresel düzeyde DNA sentezi ve hücre morfolojisinde değişiklikler gibi doğrudan etkiler yaratmakla kalmayıp, aynı zamanda sitokin profillerini değiştirerek immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynayan monosit ve mast hücreleri gibi hücre gruplarını da etkileyebildiğini göstermektedir. IL-1β gibi proinflamatuar sitokinlerin düzeylerinde artış, buna karşın IL-1ra gibi antagonist sitokinlerin azalması, immün dengenin bozulmasına ve potansiyel inflamatuar süreçlerin tetiklenmesine neden olabilmektedir. Ayrıca, mast hücrelerinde gözlenen beta-hekzosaminidaz aktivitesindeki artış ve aktin dağılımındaki değişiklikler, RF radyasyonunun hücresel aktivite ve hücre iskeleti dinamikleri üzerinde belirgin etkiler gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Tüm bu bulgular, özellikle uzun süreli ve düşük düzeyli maruziyetlerin dahi bağışıklık sistemi üzerinde anlamlı biyolojik sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, RF radyasyonunun potansiyel immünotoksik etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için kapsamlı, standardize edilmiş ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır. İmmün sistemin karmaşık yapısı göz önüne alındığında, bu tür etkilerin yalnızca moleküler düzeyde değil, sistemik bağışıklık yanıtları ve hastalık yatkınlıkları üzerindeki etkileriyle birlikte değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

Aly, A. A., Cheema, M. I., Tambawala, M., Laterza, R., Zhou, E., Rathnabharathi, K., & Barnes, F. S. (2008). Effects of 900-MHz radio frequencies on the chemotaxis of human neutrophils in vitro. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *55*(2), 795-797.

Atasoy, A., Sevim, Y., Kaya, I., Yilmaz, M., Durmus, A., Sonmez, M., Omay, S., Ozdemir, F., & Ovali, E. (2009). The effects of electromagnetic fields on peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Bratisl Lek Listy*, *110*(9), 526-529.

Azimzadeh, M., Radmard, F., & Jelodar, G. (2024). Radiofrequency waves increase the brain levels of inflammatory biomarkers, neurotrophin and serotonin. *Neuroscience Research Notes*, *7*(2), 326.321-326.329.

Bektas, H., & Dasdag, S. (2025a). The effects of radiofrequency radiation on male reproductive health and potential mechanisms. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 1-26.

Bektas, H., & Dasdag, S. (2025b). Radiofrequency radiation and Alzheimer's disease: harmful and therapeutic implications. *International Journal of Radiation Biology*, 1-13.

Black, D. R., & Heynick, L. N. (2003). Radiofrequency (RF) effects on blood cells, cardiac, endocrine, and immunological functions. *Bioelectromagnetics*, *24*(S6), S187-S195.

Capri, M., Salvioli, S., Altilia, S., Sevini, F., Remondini, D., Mesirca, P., Bersani, F., Monti, D., & Franceschi, C. (2006). Age-Dependent Effects of in Vitro Radiofrequency Exposure (Mobile Phone) on CD95+ T Helper Human Lymphocytes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1067*(1), 493-499.

Capri, M., Scarcella, E., Bianchi, E., Fumelli, C., Mesirca, P., Agostini, C., Remondini, D., Schuderer, J., Kuster, N., & Franceschi, C. (2004). 1800 MHz radiofrequency (mobile phones, different Global System for Mobile communication modulations) does not affect apoptosis and heat shock protein 70 level in peripheral blood mononuclear cells from young and old donors. *International Journal of Radiation Biology*, *80*(6), 389-397.

Capri, M., Scarcella, E., Fumelli, C., Bianchi, E., Salvioli, S., Mesirca, P., Agostini, C., Antolini, A., Schiavoni, A., & Castellani, G. (2004). In vitro exposure of human lymphocytes to 900 MHz CW and GSM modulated radiofrequency: studies of proliferation, apoptosis and mitochondrial membrane potential. *Radiation research*, *162*(2), 211-218.

Chauhan, V., Mariampillai, A., Kutzner, B., Wilkins, R., Ferrarotto, C., Bellier, P., Marro, L., Gajda, G., Lemay, E., & Thansandote, A. (2007). Evaluating the biological effects of intermittent 1.9 GHz pulse-modulated radiofrequency fields in a series of human-derived cell lines. *Radiation research*, *167*(1), 87-93.

Cleary, S. F., Du, Z., Cao, G., Liu, L. M., & McCrady, C. (1996). Effect of isothermal radiofrequency radiation on cytolytic T lymphocytes. *The FASEB journal*, *10*(8), 913-919.

Cleary, S. F., Liu, L. M., & Merchant, R. E. (1990). In vitro lymphocyte proliferation induced by radio-frequency electromagnetic radiation under isothermal conditions. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*, *11*(1), 47-56.

Dabrowski, M., Stankiewicz, W., Kubacki, R., Sobiczewska, E., & Szmigielski, S. (2003). Immunotropic effects in cultured human blood mononuclear cells pre-exposed to low-level 1300 MHz pulse-modulated microwave field. *Electromagnetic Biology and Medicine*, *22*(1), 1-13.

Donnellan, M., McKenzie, D., & French, P. (1997). Effects of exposure to electromagnetic radiation at 835 MHz on growth, morphology and secretory characteristics of a mast cell analogue, RBL-2H3. *Cell biology international*, *21*(7), 427-439.

Durdik, M., Kosik, P., Markova, E., Somsedikova, A., Gajdosechova, B., Nikitina, E., Horvathova, E., Kozics, K., Davis, D., & Belyaev, I. (2019). Microwaves from mobile phone induce reactive oxygen species but not DNA damage, preleukemic fusion genes and apoptosis in hematopoietic stem/progenitor cells. *Scientific reports*, *9*(1), 16182.

Fesenko, E., Makar, V., Novoselova, E., & Sadovnikov, V. (1999). Microwaves and cellular immunity: I. Effect of whole body microwave irradiation on

tumor necrosis factor production in mouse cells. *Bioelectrochemistry and bioenergetics*, *49*(1), 29-35.

Fesenko, E., Novoselova, E., Semiletova, N., Agafonova, T., & Sadovnikov, V. (1999). Stimulation of murine natural killer cells by weak electromagnetic waves in the centimeter range. *Biofizika*, *44*(4), 737-741.

Friedman, J., Kraus, S., Hauptman, Y., Schiff, Y., & Seger, R. (2007). Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *Biochemical Journal*, *405*(3), 559-568.

Gerner, C., Haudek, V., Schandl, U., Bayer, E., Gundacker, N., Hutter, H. P., & Mosgoeller, W. (2010). Increased protein synthesis by cells exposed to a 1,800-MHz radio-frequency mobile phone electromagnetic field, detected by proteome profiling. *International archives of occupational and environmental health*, *83*, 691-702.

Grigoriev, Y. G., Grigoriev, O. A., Ivanov, A. A., Lyaginskaya, A. M., Merkulov, A. V., Shagina, N. B., Maltsev, V. N., Lévêque, P., Ulanova, A. M., & Osipov, V. A. (2010). Confirmation studies of Soviet research on immunological effects of microwaves: Russian immunology results. *Bioelectromagnetics*, *31*(8), 589-602.

Gurisik, E., Warton, K., Martin, D. K., & Valenzuela, S. M. (2006). An in vitro study of the effects of exposure to a GSM signal in two human cell lines: Monocytic U937 and neuroblastoma SK-N-SH. *Cell biology international*, *30*(10), 793-799.

Harvey, C., & French, P. W. (1999). Effects on protein kinase C and gene expression in a human mast cell line, HMC-1, following microwave exposure. *Cell biology international*, *23*(11), 739-748.

Hirose, H., Sasaki, A., Ishii, N., Sekijima, M., Iyama, T., Nojima, T., & Ugawa, Y. (2010). 1950 MHz IMT-2000 field does not activate microglial cells in vitro. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*, *31*(2), 104-112.

Huang, T.-Q., Lee, M. S., Oh, E., Zhang, B.-T., Seo, J.-S., & Park, W.-Y. (2008). Molecular responses of Jurkat T-cells to 1763 MHz radiofrequency radiation. *International Journal of Radiation Biology*, *84*(9), 734-741.

IARC, W. G. o. t. E. o. C. R. t. H. (2013). Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, *102*(PT 2), 1-460.

ITU, I. T. U. (2024). *Measuring Digital Development: Facts and Figures 2024*. I. Publications.

Koyama, S., Narita, E., Suzuki, Y., Taki, M., Shinohara, N., & Miyakoshi, J. (2015). Effect of a 2.45-GHz radiofrequency electromagnetic field on neutrophil chemotaxis and phagocytosis in differentiated human HL-60 cells. *Journal of radiation research*, *56*(1), 30-36.

Lu, Y., He, M., Zhang, Y., Xu, S., Zhang, L., He, Y., Chen, C., Liu, C., Pi, H., & Yu, Z. (2014). Differential pro-inflammatory responses of astrocytes and microglia involve STAT3 activation in response to 1800 MHz radiofrequency fields. *PLoS One*, *9*(10), e108318.

Lu, Y.-S., Huang, B.-T., & Huang, Y.-X. (2012). Reactive oxygen species formation and apoptosis in human peripheral blood mononuclear cell induced by 900 MHz mobile phone radiation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2012*(1), 740280.

Lushnikov, K., Gapeev, A., Sadovnikov, V., & Cheremis, N. (2001). Effect of extremely high frequency electromagnetic radiation of low intensity on parameters of humoral immunity in healthy mice. *Biofizika*, *46*(4), 753-760.

Megha, K., Deshmukh, P. S., Banerjee, B. D., Tripathi, A. K., Ahmed, R., & Abegaonkar, M. P. (2015). Low intensity microwave radiation induced oxidative stress, inflammatory response and DNA damage in rat brain. *Neurotoxicology*, *51*, 158-165.

Møller, P., Scholten, R. H., Roursgaard, M., & Krais, A. M. (2020). Inflammation, oxidative stress and genotoxicity responses to biodiesel emissions in cultured mammalian cells and animals. *Critical reviews in toxicology*, *50*(5), 383-401.

Mortazavi, S., Erfani, N., Mozdarani, H., Azmoonfar, R., & Shokrpour, N. (2015). Induction of apoptosis by 900 MHz radiofrequency radiation emitted from a GSM mobile phone simulator in bystander Jurkat cells. *Int J Radiat Res*, *13*(2), 181-186.

Nasta, F., Prisco, M. G., Pinto, R., Lovisolo, G. A., Marino, C., & Pioli, C. (2006). Effects of GSM-modulated radiofrequency electromagnetic

fields on B-cell peripheral differentiation and antibody production. *Radiation research*, *165*(6), 664-670.

Natarajan, M., Nayak, B., Galindo, C., Mathur, S., Roldan, F., & Meltz, M. (2006). Nuclear translocation and DNA-binding activity of NFKB (NF-κB) after exposure of human monocytes to pulsed ultra-wideband electromagnetic fields (1 kV/cm) fails to transactivate κB-dependent gene expression. *Radiation research*, *165*(6), 645-654.

Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in biochemistry*, *60*(3), 275-301.

Phillips, J. L., Ivaschuk, O., Ishida-Jones, T., Jones, R. A., Campbell-Beachler, M., & Haggren, W. (1998). DNA damage in Molt-4 T-lymphoblastoid cells exposed to cellular telephone radiofrequency fields in vitro. *Bioelectrochemistry and bioenergetics*, *45*(1), 103-110.

Sannino, A., Calabrese, M. L., d'Ambrosio, G., Massa, R., Petraglia, G., Mita, P., Sarti, M., & Scarfi, M. R. (2006). Evaluation of cytotoxic and genotoxic effects in human peripheral blood leukocytes following exposure to 1950-MHz modulated signal. *IEEE Transactions on Plasma Science*, *34*(4), 1441-1448.

Santus, P., Signorello, J. C., Danzo, F., Lazzaroni, G., Saad, M., & Radovanovic, D. (2024). Anti-inflammatory and anti-oxidant properties of N-acetylcysteine: A fresh perspective. *Journal of clinical medicine*, *13*(14), 4127.

Seaman, R. L., Parker, J. E., Kiel, J. L., Mathur, S. P., Grubbs, T. R., & Prol, H. K. (2002). Ultra-wideband pulses increase nitric oxide production by RAW 264.7 macrophages incubated in nitrate. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*, *23*(1), 83-87.

Sharma, A., Shrivastava, S., & Shukla, S. (2020). Exposure of Radiofrequency Electromagnetic Radiation on Biochemical and Pathological Alterations. *Neurology India*, *68*(5), 1092.

Smialowicz, R. J. (1979). Hematologic and immunologic effects of nonionizing electromagnetic radiation. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, *55*(11), 1094.

Son, Y., Park, H. J., Jeong, Y. J., Choi, H. D., Kim, N., & Lee, H. J. (2023). Long-term radiofrequency electromagnetic fields exposure attenuates cognitive dysfunction in 5xFAD mice by regulating microglial function. *Neural Regen Res*, *18*(11), 2497-2503. https://doi.org/10.4103/1673-5374.371379

Stankiewicz, W., Dąbrowski, M. P., Kubacki, R., Sobiczewska, E., & Szmigielski, S. (2006). Immunotropic influence of 900 MHz microwave GSM signal on human blood immune cells activated in vitro. *Electromagnetic Biology and Medicine*, *25*(1), 45-51.

Stankiewicz, W., Dąbrowski, M. P., Sobiczewska, E., & Szmigielski, S. (2010). Immunotropic effects of low-level microwave exposures in vitro. *Non-thermal effects and mechanisms of interaction between electromagnetic fields and living matter*, 149.

Su, L., Yimaer, A., Xu, Z., & Chen, G. (2018). Effects of 1800 MHz RF-EMF exposure on DNA damage and cellular functions in primary cultured neurogenic cells. *International Journal of Radiation Biology*, *94*(3), 295-305.

Sueiro-Benavides, R. A., Leiro-Vidal, J. M., Salas-Sánchez, A. Á., Rodríguez-González, J. A., Ares-Pena, F. J., & López-Martín, M. E. (2021). Radiofrequency at 2.45 GHz increases toxicity, pro-inflammatory and pre-apoptotic activity caused by black carbon in the RAW 264.7 macrophage cell line. *Science of the total environment*, *765*, 142681.

Sun, Y., Zong, L., Gao, Z., Zhu, S., Tong, J., & Cao, Y. (2017). Mitochondrial DNA damage and oxidative damage in HL-60 cells exposed to 900 MHz radiofrequency fields. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *797*, 7-14.

Thorlin, T., Rouquette, J.-M., Hamnerius, Y., Hansson, E., Persson, M., Björklund, U., Rosengren, L., Rönnbäck, L., & Persson, M. (2006). Exposure of cultured astroglial and microglial brain cells to 900 MHz microwave radiation. *Radiation research*, *166*(2), 409-421.

Tice, R. R., Hook, G. G., Donner, M., McRee, D. I., & Guy, A. W. (2002). Genotoxicity of radiofrequency signals. I. Investigation of DNA damage and micronuclei induction in cultured human blood cells. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The*

Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association, *23*(2), 113-126.

Tuschl, H., Novak, W., & Molla-Djafari, H. (2006). In vitro effects of GSM modulated radiofrequency fields on human immune cells. *Bioelectromagnetics*, *27*(3), 188-196.

Veyret, B., Bouthet, C., Deschaux, P., De Seze, R., Geffard, M., Joussot-Dubien, J., Le Diraison, M., Moreau, J. M., & Caristan, A. (1991). Antibody responses of mice exposed to low-power microwaves under combined, pulse-and-amplitude modulation. *Bioelectromagnetics*, *12*(1), 47-56.

Yadav, H., Sharma, R. S., & Singh, R. (2022). Immunotoxicity of radiofrequency radiation. *Environmental pollution*, *309*, 119793.

Zeni, O., Romano, M., Perrotta, A., Lioi, M. B., Barbieri, R., d'Ambrosio, G., Massa, R., & Scarfi, M. (2005). Evaluation of genotoxic effects in human peripheral blood leukocytes following an acute in vitro exposure to 900 MHz radiofrequency fields. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*, *26*(4), 258-265.

Zhijian, C., Xiaoxue, L., Wei, Z., Yezhen, L., Jianlin, L., Deqiang, L., Shijie, C., Lifen, J., & Jiliang, H. (2013). Studying the protein expression in human B lymphoblastoid cells exposed to 1.8-GHz (GSM) radiofrequency radiation (RFR) with protein microarray. *Biochemical and biophysical research communications*, *433*(1), 36-39.

BÖLÜM 3

RADYOFREKANS RADYASYONUN BEYİN KANSERİ İLE İLİŞKİSİ: DENEYSEL BULGULAR VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Doç. Dr. Hava BEKTAŞ[3]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16611904

[3] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Van, Türkiye. havabektas@yyü.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-9654-1319

1. GİRİŞ

Günümüz dijital toplumunda mobil iletişim teknolojileri, bireylerin yaşam tarzlarını köklü biçimde dönüştürmüş ve neredeyse kesintisiz bir elektromanyetik alan maruziyeti doğurmuştur. Özellikle cep telefonları ve diğer kablosuz iletişim cihazları, radyo frekans radyasyon (RFR) adı verilen, iyonlaştırıcı olmayan bir enerji formu yaymaktadır. Bu radyasyonun, başta beyin olmak üzere, vücut dokuları üzerindeki potansiyel biyolojik etkileri uzun yıllardır bilimsel tartışmaların odağında yer almaktadır.

RFR maruziyeti ile kanser riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, özellikle beyin tümörleri bağlamında çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, uzun süreli ve yoğun cep telefonu kullanımının glioma, meningioma ve akustik nöroma gibi santral sinir sistemi tümörlerinin riskini artırabileceğini ileri sürerken; diğer çalışmalarda bu ilişki desteklenmemiştir. Bu çelişkinin temelinde, maruziyetin ölçülmesinde karşılaşılan metodolojik zorluklar, kullanım alışkanlıklarındaki bireysel farklılıklar ve teknolojik evrim gibi çok sayıda etken bulunmaktadır.

Öte yandan, artan mobil cihaz kullanımıyla birlikte bireylerin RFR'ye maruz kalma biçimleri de değişmiş, geleneksel risk değerlendirme modelleri güncelliğini yitirmiştir. Özellikle Bluetooth kulaklıklar, akıllı saatler ve sürekli internet bağlantısı gibi etkenler, RF maruziyetinin süresini ve bölgesini yeniden tanımlamaktadır. Bu durum, konunun yalnızca epidemiyolojik verilerle değil, biyofiziksel mekanizmalar, hücresel etkiler ve yeni nesil ölçüm yöntemleriyle de değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Bu kitap bölümü, RFR'nin beyin tümörleri ile ilişkisini disiplinlerarası bir perspektifle ele almayı amaçlamaktadır. Öncelikle RFR'nin fiziksel ve biyolojik özellikleri açıklanacak, ardından epidemiyolojik ve deneysel bulgular değerlendirilecek ve nihayetinde bu alandaki bilimsel belirsizliklerin ve araştırma boşluklarının altı çizilecektir.

2. RFR: FİZİKSEL ÖZELLİKLER VE BİYOLOJİK ETKİ POTANSİYELİ

RFR, elektromanyetik spektrumun 3 kilohertz (kHz) ile 300 gigahertz (GHz) arasındaki bölümünde yer alan iyonlaştırıcı olmayan bir enerji türüdür. Bu bant genişliği, televizyon yayınlarından Wi-Fi teknolojisine, mikrodalga fırınlardan mobil iletişim cihazlarına kadar pek çok modern teknolojide

kullanılmaktadır. Özellikle mobil telefonlar, 800 megahertz (MHz) ile 3.5 gigahertz (GHz) arasındaki frekans aralığında çalışmakta ve bireylerin baş bölgesine en yakın tutulan cihazlar arasında yer almaktadır (Bektas ve ark., 2022).

RFR, iyonlaştırıcı radyasyondan farklı olarak atom veya moleküllerin yapısında doğrudan bir kırılma oluşturacak enerjiye sahip değildir. Bu nedenle DNA üzerinde doğrudan mutasyon yapıcı etkisi olduğu yönündeki hipotez, fiziksel prensipler açısından zayıf kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, RFR maruziyetinin hücresel süreçler üzerinde dolaylı etkiler oluşturabileceğini ileri sürmektedir. Bu etkiler iki temel başlık altında sınıflandırılmaktadır: termal (ısıya bağlı) etkiler ve non-termal (ısıdan bağımsız) etkiler (Foster, 2000).

Termal etkiler, RF enerjisinin dokularda ısıya dönüşmesi sonucu ortaya çıkar. Bu mekanizma, yüksek yoğunluklu ve uzun süreli maruziyetlerde belirgin hale gelir ve özellikle doku sıcaklığında artışa neden olabilir. Bununla birlikte, mobil cihazlar gibi düşük güçlü kaynaklardan yayılan RFR'nin termal etkilerinin genellikle fizyolojik sınırların altında kaldığı bildirilmektedir. Bu nedenle, kamu sağlığı açısından esas tartışma, non-termal etkiler üzerine yoğunlaşmaktadır (Challis, 2005).

Non-termal etkiler, hücre zarının geçirgenliğinde değişiklik, iyon kanallarının aktivitesinde bozulma, oksidatif stres, hücre döngüsü değişiklikleri ve gen ekspresyon profillerinde sapmalar gibi, ısı artışı ile doğrudan ilişkilendirilemeyen biyolojik değişimlerle karakterizedir. Bu etkilerin mekanistik temelleri henüz net olarak ortaya konulamamış olsa da, çeşitli in vitro ve in vivo modellerde gözlemlenmiş olmaları, bilim camiasında konuya yönelik ilgiyi artırmaktadır. RFR'ye maruziyetin biyolojik etkisi, yalnızca frekans ve güç yoğunluğuna değil, aynı zamanda maruziyetin süresi, kaynağın hedef dokuya olan mesafesi ve bireyin yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık gibi özelliklerine de bağlıdır (Bektas ve Dasdag, 2025). Özellikle çocuklar gibi gelişimsel olarak daha duyarlı bireylerin, aynı maruziyet düzeyinde daha büyük biyolojik etkilerle karşılaşabileceği düşünülmektedir (Bektas ve ark., 2021).

RFR'ye maruz kalan dokunun ne kadar enerji absorbe ettiğini değerlendirmede kullanılan temel metrik, Specific Absorption Rate (SAR) olarak adlandırılır. SAR, birim kütlede (genellikle kg başına watt – W/kg) emilen enerji miktarını tanımlar ve maruziyetin dozunun kantitatif olarak

değerlendirilmesini sağlar. SAR değerleri, cihazların tipine, kullanım biçimine ve fiziksel temas düzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Uluslararası kuruluşlar (örneğin ICNIRP), halk sağlığına yönelik güvenlik sınırlarını SAR temelli belirlemektedir.

Sonuç olarak, RFR iyonlaştırıcı olmamasına rağmen, belirli koşullar altında biyolojik sistemler üzerinde doğrudan veya dolaylı etkilere yol açabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, RF-EMR'nin olası sağlık etkilerinin değerlendirilmesinde sadece fiziksel parametreler değil, aynı zamanda hücresel yanıt mekanizmaları ve bireysel duyarlılık gibi çok boyutlu faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

2. RFR İLE BEYİN TÜMÖRÜ RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

RFR'nin beyin tümörleriyle ilişkisi, 2000'li yılların başından bu yana çok sayıda epidemiyolojik ve deneysel çalışmanın konusu olmuştur. Özellikle mobil telefonların baş bölgesine yakın kullanımının, beyin dokusunda lokalize enerji absorpsiyonuna neden olduğu ve bu durumun olası kanserojen etkiler doğurabileceği hipotezi öne sürülmüştür (Moon, 2023; Repacholi ve ark., 2012; Zook ve Simmens, 2001).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), 2011 yılında RF-EMR'yi "Grup 2B – insanlar için muhtemel kanserojen" olarak sınıflandırmıştır (IARC, 2013). Bu sınıflandırma, kanıtların sınırlı olmasına rağmen olası biyolojik mekanizmalar ve bazı tutarlı epidemiyolojik sonuçlar göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Repacholi (2012), bu sınıflamanın, riskin varlığını değil olasılığını vurguladığını ve RF güvenlik standartlarının yeniden değerlendirilmesine yol açtığını belirtmiştir (Repacholi ve ark., 2012).

Ancak sonraki yıllarda, hem hayvan deneylerinden hem de insan epidemiyolojik çalışmalarından elde edilen bulgular, bu sınıflandırmanın yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini gündeme getirmiştir. Özellikle Hardell ve Carlberg (2019), ABD Ulusal Toksikoloji Programı'nın (NTP) raporlarına dayanarak RF radyasyonuna maruz bırakılan sıçan ve farelerde beyin glioması ve kalpte malign schwannoma gelişme oranlarında anlamlı artışlar bildirmiştir. Araştırmacılar, hayvan modellerinden elde edilen bu bulguların insan epidemiyolojik verileriyle örtüştüğünü ve RFR'nin çoklu organlarda kanserojen etki gösterebileceğini vurgulamışlardır. Bu kapsamda yazarlar, RFR'nin artık Grup 2B değil, Grup 1 – insanlar için kanıtlanmış kanserojen

olarak yeniden sınıflandırılması gerektiğini önermektedirler (Hardell ve Carlberg, 2019).

RFR'ye uzun süreli maruz kalımın glioma riskini artırabileceğine dair epidemiyolojik veriler giderek güçlenmektedir. İsveç'te yürütülen iki vaka-kontrol çalışmasının birleştirilmiş analizinde, hem mobil hem de kablosuz telefon kullanımı ile glioma riski arasında anlamlı ilişkiler bildirilmiştir. Hardell ve Carlberg (2015), mobil telefon kullanıcılarında glioma riskinin genel olarak %30 arttığını (OR = 1.3, %95 GA: 1.1–1.6), bu riskin 25 yıl üzeri latensi grubunda ise üç katına çıktığını (OR = 3.0, %95 GA: 1.7–5.2) göstermiştir. Benzer şekilde, kablosuz telefon kullanımı da anlamlı risk artışları ile ilişkilendirilmiştir (OR = 1.4, %95 GA: 1.1–1.7). Özellikle ipsilateral (telefonun sıklıkla tutulduğu taraf) kullanımda risk daha da belirgin hale gelmiştir. Bulgular, glioma oluşumunda latens süresinin ve kümülatif maruziyetin önemli belirleyiciler olduğunu düşündürmektedir (Hardell ve Carlberg, 2015). Çocukluk çağında RFR maruziyeti ile neoplazm gelişimi arasındaki ilişki, erişkinlere kıyasla daha az araştırılmıştır. Tayvan'da yürütülen geniş çaplı bir popülasyon temelli vaka-kontrol çalışmasında, 5 yıllık süre zarfında mobil baz istasyonlarından yayılan RF gücüne dayalı olarak hesaplanan ortalama güç yoğunluğu (APD) ile tüm çocukluk çağı neoplazmları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ortalama değerin üzerinde RF maruziyeti olan çocuklarda tüm neoplazmlar için ayarlanmış olasılık oranı (AOR) 1.13 (GA: 1.01–1.28) olarak bulunmuştur. Lösemi (AOR = 1.23) ve beyin tümörleri (AOR = 1.14) için de risk artışı gözlenmiş ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Çalışma, metodolojik bazı sınırlamaları olsa da, çocukluk çağı neoplazmlarının çevresel RF maruziyeti ile ilişkilendirilebileceğine dair önemli bir bulgu sunmaktadır (Li ChungYi ve ark., 2012).

RFR'nin glioma riskine etkisi üzerine yapılan çalışmaların bir kısmı, anlamlı bir ilişki tespit edemezken, bu durum özellikle mesleki maruziyet çalışmalarında daha belirgin şekilde gözlemlenmektedir. Karipidis ve ark. (2007) tarafından yürütülen vaka-kontrol çalışmasında, 416 glioma olgusu ve 422 kontrol bireyin mesleki RF maruziyet düzeyleri, FINJEM (Finnish Job Exposure Matrix) kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar, RF radyasyonuna mesleki düzeyde maruziyetin glioma riskiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediğini ortaya koymuştur. Risk oranlarının birin altında veya bir

civarında kalması, düşük düzeyli ya da kısa süreli RF maruziyetinin glioma gelişiminde anlamlı bir etken olmayabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgu, özellikle mesleki RF maruziyetinin genellikle daha düşük yoğunluklu ve dağınık karakterde olması nedeniyle, tüketici düzeyinde (örneğin cep telefonu kullanımıyla) oluşan lokalize ve kronik maruziyetlerden farklı biyolojik etkiler oluşturabileceğini akla getirmektedir. Dolayısıyla, RF-EMR ile glioma arasındaki ilişki değerlendirilirken maruziyetin kaynağı, yoğunluğu ve süresi gibi faktörlerin ayırt edilmesi büyük önem taşımaktadır (Karipidis ve ark., 2007). RF radyasyonunun glioma gelişiminde nedensel bir rol oynayıp oynamadığı sorusu, epidemiyolojik verilerin tutarlılığı, biyolojik mekanizmaların açıklanabilirliği ve maruziyetin zamanlaması gibi çok sayıda parametreyle değerlendirilmelidir. Bu bağlamda, Carlberg ve Hardell (2017), Bradford Hill'in 1965 yılında ortaya koyduğu nedensellik ölçütlerini kullanarak RF-EMR ile glioma riski arasındaki ilişkiyi kapsamlı biçimde analiz etmişlerdir. Çalışmada, kablosuz telefon kullanımına bağlı kümülatif maruziyeti yüksek olan grupta glioma riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiş (OR = 1.90; %95 GA = 1.31–2.76), özellikle 20 yıl ve üzeri kullanım süresi olan bireylerde riskin iki katına çıktığı belirtilmiştir (OR = 2.01; %95 GA = 1.41–2.88). Ayrıca riskin temporal lob gibi telefona en yakın beyin bölgelerinde daha yüksek olması, doz-yanıt ilişkisiyle birlikte özgüllük ölçütünü de desteklemektedir. Biyolojik düzeyde ise, RF-EMR maruziyetiyle reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin arttığı ve bu etkinin antioksidanlarla azaltılabildiği, deneysel verilerle ortaya konmuştur. Söz konusu bulgular, RF radyasyonunun yalnızca bir ilişki değil, potansiyel bir nedensel etken olarak da ele alınması gerektiğini göstermektedir. Carlberg ve Hardell (2017), bu veriler ışığında RFR'nin insanlarda gliomaya neden olan bir kanserojen olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (Carlberg ve Hardell, 2017). Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, RF-EMR maruziyeti ile beyin tümörü insidansı arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Örneğin, Karipidis ve ark. (2018) tarafından Avustralya'da yapılan geniş kapsamlı bir ekolojik çalışmada, 2003–2013 döneminde cep telefonu kullanımının yaygınlaştığı dönemde beyin tümörü, gliom veya glioblastoma insidansında anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, cep telefonuna en yakın bölge olan temporal lob gliomlarında da belirgin bir artış gözlemlenmemiştir. Araştırmacılar, elde edilen gözlemsel verilerin modelleme sonuçlarıyla

karşılaştırıldığında, 15 yıla kadar olan latent dönemlerde dahi tahmin edilen insidans oranlarının gözlemlenenin üzerinde kaldığını bildirmişlerdir (Karipidis ve ark., 2018). RFR maruziyetine dair epidemiyolojik çalışmaların bir kısmı mobil telefon kullanımı ile beyin tümörü arasında ilişki bulamamış olsa da, bu tür çalışmalarda kullanılan metodolojik yaklaşımların yetersizliğine dikkat çeken bazı bilim insanları, bu sonuçların halk sağlığını yanıltıcı olabileceğini belirtmiştir. Örneğin Bandara (2018), Karipidis ve ark.nın (2018) Avustralya verileriyle yaptığı modelleme çalışmasında, mobil kullanım düzeyinin yanlış temsili ve yetersiz takip süresi gibi ciddi metodolojik sınırlılıkların bulunduğunu vurgulamıştır (Bandara, 2016)

RFR'nin gliomaya neden olabileceğine dair epidemiyolojik bulguların yanı sıra, hücre kültürü çalışmaları da bu ilişkinin biyolojik temellerine ışık tutmaktadır. Son dönemde yapılan bir in vitro çalışmada, 2.4 GHz frekansında RFR'ye maruz bırakılan insan glioblastoma hücreleri (U-118 MG) ve normal böbrek hücreleri (HEK-293) karşılaştırılmış; RFR maruziyeti sonucunda özellikle kanser hücrelerinin canlılığında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin en güçlü biçimde glioblastoma hücrelerinde gözlemlenmesi, RFR'nin malign hücrelerde hücresel metabolizma ve proliferasyon süreçlerine daha duyarlı bir şekilde etki edebileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, aynı koşullarda normal hücrelerin canlılık düzeyinde anlamlı bir bozulma saptanmamıştır (Nowak-Terpilowska ve ark., 2023). Bu bulgular, RFR'nin biyolojik etkisinin hücre tipine özgü olabileceğini ve bazı tümör hücrelerinde metabolik stres veya apoptoza yol açabileceğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, RFR'nin gliomaya etkisi sadece proliferasyonu artırıcı değil, aynı zamanda bazı koşullarda tümör hücreleri üzerinde seçici toksisite yoluyla etki gösterici bir mekanizma içerebilir. Bu da glioma biyolojisine dair daha karmaşık bir etki modeli olduğunu düşündürmektedir.

Diğer taraftan, mesleki ortamlarda RF elektromanyetik alanlara maruziyetin, beyin tümörleriyle ilişkisi halen tartışmalı bir konudur. Almanya'da Interphone Çalışma Grubu tarafından yürütülen geniş çaplı vaka-kontrol çalışmasında, 2000–2003 yılları arasında üç farklı bölgede 30–69 yaş arası 366 glioma ve 381 meningioma olgusu ile 1.494 kontrol incelenmiştir. Katılımcıların mesleki yaşamlarındaki RF maruziyet düzeyleri, bilgisayar destekli kişisel görüşmeler aracılığıyla değerlendirilmiş ve yüksek maruziyet,

ICNIRP'nin genel halka önerdiği sınırları aşabilecek düzeydeki işler olarak tanımlanmıştır. Çalışmada, yüksek RF maruziyeti ile beyin tümörü riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Glioma için düzeltilmiş olasılık oranı (OR), yüksek maruz kalan grupta 1.21 (GA %95: 0.69–2.13) olarak hesaplanmış; benzer şekilde meningioma için OR: 1.34 (GA %95: 0.64–2.81) bulunmuştur. Her ne kadar bu oranlar anlamlılık sınırlarının altında kalsa da, maruziyet süresi arttıkça gözlenen hafif risk artışı, bu konuda daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır (Berg ve ark., 2006). 2.1 GHz frekansında, ortalama SAR değeri 1.12 ± 0.18 W/kg olan glioblastoma hücre hattı (U118-MG) üzerinde RF maruziyetinin zaman bağımlı etkilerini araştırıldığı bir çalışmada; 1, 24 ve 48 saatlik RF maruziyetlerinin hücre canlılığı, apoptoz ve gen ekspresyonları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bulgular, özellikle 48 saatlik maruziyetin CASP3, CASP8 ve CASP9 gen ekspresyonlarında anlamlı artışa neden olduğunu ve BAX/BCL-2 oranında belirgin bir yükselme ile apoptozun tetiklendiğini göstermiştir. Bu durum, uzun süreli RF maruziyetinin glioblastoma hücrelerinde programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) indükleyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu etkinin hücre hattının heterojen morfolojisinden ve hücrelerin bölünme süresini aşan maruziyet süresinden etkilenebileceği belirtilmiştir (Tuysuz ve ark., 2025). RF maruziyetinin hücresel düzeydeki biyokimyasal mekanizmaları üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar arasında, McNamee ve arkadaşları (2021), insan kökenli A172 glioblastoma hücre hattında 1800 MHz frekansında sürekli dalga (CW) ve GSM-modülasyonlu RF-EMF uygulamasının çeşitli sinyal iletim proteinleri (ör. CREB, JNK, STAT3, STAT5) ve antioksidan savunma proteinleri (ör. SOD1, SOD2, CAT, TRX1) üzerindeki etkilerini incelemiştir. Hücreler farklı sürelerle (5, 30, 240 dakika) ve farklı kültür koşullarında (serumlu ve serumsuz) 2.0 W/kg SAR seviyesinde maruz bırakılmıştır. Bulgulara göre, bazı gruplarda katalaz (CAT), JNK, STAT3 ve fosfo-CREB düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptanmışsa da, bu değişiklikler zamana, kültür ortamına ve maruziyet türüne göre düzensiz ve tekrarlanamayan şekilde ortaya çıkmıştır. Öte yandan, antioksidan proteinler olan SOD1, SOD2 ve TRX1 düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmanın genel sonucuna göre, test edilen koşullar altında RFR'nin bu proteinlerin ekspresyonunda tutarlı ve

biyolojik olarak anlamlı bir değişikliğe yol açtığına dair kanıt bulunamamıştır (McNamee ve ark., 2021).

RFR'nin kanserojen potansiyelini değerlendirmek amacıyla hayvan modelleriyle yürütülen uzun süreli maruziyet çalışmalarına literatürde sıkça rastlanmaktadır. Bu kapsamda Zook ve Simmens (2001), 860 MHz frekansında, ortalama beyin SAR değeri 1.0 W/kg olan sürekli dalga (CW) ve darbeli dalga (P) tipi RF maruziyetinin, Sprague-Dawley sıçanlarında beyin tümörleri ve diğer neoplazmların oluşumu üzerindeki olası indükleyici ya da promotör etkilerini araştırmıştır. Çalışmada, sıçanlar 2 ila 24 aylık yaşlar arasında haftada 5 gün, günde 6 saat olmak üzere RF'ye maruz bırakılmış ve beyin tümörü indüksiyonu için bazı gruplara etilnitrozüre (ENU) uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar, ne CW ne de P tipi RF maruziyetinin, beyin ya da diğer dokularda tümör insidansı, hacmi, malignite derecesi veya hayatiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açmadığını göstermiştir. Yüksek doz ENU verilen ve PRF'ye maruz bırakılan grupta, tümör kaynaklı ölüm oranının kontrole göre daha yüksek olduğu gözlemlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.14$). Bu bulgular, uzun süreli ve yüksek düzeyde RF maruziyetinin, en azından bu modelde, beyin tümörlerini anlamlı şekilde indüklemediğini göstermektedir (Zook ve Simmens, 2001). GSM 900 MHz frekansında radyo frekansı elektromanyetik alanlara (RFR) maruziyetin glioblastoma progresyonu üzerindeki etkileri, hayvan modellerinde giderek daha fazla incelenmektedir. Ouadah ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, C6 glioblastoma hücrelerinin beyinlerine enjekte edildiği Wistar sıçanları, farklı beyin ortalamasıyla spesifik soğurma oranı (BASAR) değerlerinde (0, 0.25, 0.5 W/kg) haftada 5 gün, günde 45 dakika RFR'ye maruz bırakılmıştır. Çalışmada tümör hacmi, mitotik indeks, vaskülarizasyon, nekroz ve hücresel proliferasyon gibi parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemekle birlikte, apoptoz (cleaved caspase-3 ile ölçülen) ve bağışıklık hücresi infiltrasyonu düzeylerinde BASAR'a bağlı bir azalma rapor edilmiştir. Bulgular, düşük yoğunluklu RF-EMF maruziyetinin bağışıklık sisteminin tümöre yanıtını ve programlanmış hücre ölümünü (apoptozu) baskılayarak glioblastoma hücrelerinin immün kaçış yeteneğini artırabileceğine işaret etmektedir (Ouadah ve ark., 2018).

3. RFR'NİN OLASI KANSEROJENİK MEKANİZMALARI

RFR'nin potansiyel kanserojen etkileri üzerine yapılan araştırmalarda, bazı biyolojik mekanizmaların tümör gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. RFR'nin iyonlaştırıcı olmamasına rağmen çeşitli moleküler ve hücresel süreçleri etkileyebileceği gösterilmiştir.

3.1. Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Artışı

RFR maruziyetinin hücre içi ROS'u artırabileceği birçok çalışmada rapor edilmiştir. Bu artış, DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve hücresel stres yanıtlarını tetikleyerek kanser gelişimine zemin hazırlayabilir (Burlaka ve ark., 2014; Yakymenko ve ark., 2016). Hücre içi oksidatif dengenin bozulması, genetik instabiliteye ve tümör başlatıcı mutasyonlara neden olabilmektedir. Birincil nöron kültürleri üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, 1800 MHz frekansında ve 2 W/kg SAR seviyesinde uygulanan RFR maruziyeti sonucunda mitokondriyal DNA'da anlamlı düzeyde oksidatif hasar meydana geldiği, 8-hidroksiguanozin (8-OHdG) düzeylerinde artış ve mtDNA kopya sayısında azalma ile ortaya konmuştur. Ayrıca, bu hasarın melatonin ile önlenebildiği bildirilmiştir, bu da oksidatif stresin merkezi rolünü desteklemektedir (Xu ve ark., 2010)

3.2. DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmalarının Bozulması

RFR'nin doğrudan çift zincirli DNA kırıkları oluşturabileceği yönünde çelişkili bulgular bulunmakla birlikte, dolaylı etkilerle DNA hasarına yol açabileceği gösterilmiştir. Lai ve Singh (1996), RFR maruziyeti sonrası sıçan beyin hücrelerinde DNA kırıklarında anlamlı artış gözlemlemiştir (Lai ve Singh, 1996). Ayrıca, DNA onarım süreçlerinde görevli bazı genlerin ekspresyonunda değişiklikler olduğu bildirilmiştir (Ruediger, 2009).

3.3. Apoptoz ve Hücre Döngüsünün Bozulması

RFR, apoptoz (programlanmış hücre ölümü) mekanizmalarını etkileyebilir. Bir in vitro çalışmada, primer sıçan nöronları 24 saat boyunca 900 MHz sürekli dalga (CW) radyo frekansı alanına, 2 W/kg SAR düzeyinde maruz bırakılmış ve bunun sonucunda anlamlı düzeyde apoptoz gözlemlenmiştir.

Apoptoz, DAPI boyama ve TUNEL yöntemiyle doğrulanmış; fakat kaspaz-3 aktivitesinde artış saptanmamıştır. Bunun yerine, apoptoz indükleyici faktör (AIF) pozitif nükleus oranlarında anlamlı bir artış izlenmiştir. Bu bulgular, RFR maruziyetinin kaspaz-bağımsız AIF yoluyla nöronal apoptozu tetikleyebileceğini göstermektedir (Joubert ve ark., 2008). Normal koşullarda, DNA hasarı olan hücrelerin apoptoz yoluyla ortadan kaldırılması, tümör oluşumuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır. Ancak, RFR'ye maruz kalan hücrelerde gözlemlenen apoptoz, her zaman bu koruyuculuğu sağlayamayabilir. Daha açıklayıcı bir dille; apoptozisin düzenlenmesi antikanser kontrolü için çok önemlidir (Lowe ve Lin, 2000). Ancak, artan ROS seviyeleri tarafından tetiklenen aşırı apoptozis, inflamatuar hastalıklar ve kanserle bağlantılıdır (Ikwegbue ve ark., 2017). Bir hücrede ROS'un aşırı üretimi hücrenin antioksidan sisteminin kapasitesini aşırı yüklediğinde, hücre/organizma stres altındadır. Bu durum, sonuç olarak genomik instabilite ve karsinogenez ile önemli DNA hasarına yol açabilir (Ikwegbue ve ark., 2017; Valko ve ark., 2007). Literatürde raporlanmış çalışma bulguları, RFR'nin hücrelerde kontrollü apoptoz süreçlerini uyarabileceğini, ancak bu sürecin aşırı ya da düzensiz tetiklenmesinin, dokulardaki hücre dinamiğini bozarak tümör mikroçevresini olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir. Özellikle bazı hücrelerin apoptozu atlatıp hasarlı DNA'larıyla hayatta kalması, malign dönüşüm için potansiyel bir risk oluşturabilir. Ayrıca p53 gibi tümör baskılayıcı yolların uzun süreli aktivasyonu, hücresel dengeyi bozarak doku rejenerasyonunu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, RFR'nin apoptoz üzerindeki etkileri yalnızca hücre ölümü olarak değil, dokusal bütünlük, proliferasyon ve uzun vadeli kanserleşme riski bağlamında da değerlendirilmelidir.

3.4. Hücre İçi Sinyal İletim Yollarının Modülasyonu

RFR'nin çeşitli hücre içi sinyal yollarını etkileyebileceği gösterilmiştir (Ding ve ark., 2022; Gökçek-Saraç ve ark., 2017; Li ve ark., 2021). Özellikle JNK, CREB, STAT3 ve STAT5 gibi yolaklarda ekspresyon değişiklikleri, hücre proliferasyonu ve farklılaşma süreçlerini etkileyebilir (Ding ve ark., 2016; Jing ve ark., 2024; Mumtaz ve ark., 2022). Bu etkiler, özellikle glioma gibi hızlı çoğalan hücrelerde tümör büyümesini kolaylaştırabilir.

3.5. Hücresel Elektrofizyoloji Üzerindeki Etkiler

Elektromanyetik alanların hücre zarında voltaj bağımlı iyon kanallarını etkileyerek kalsiyum homeostazını bozabileceği bildirilmiştir (Bertagna ve ark., 2021). Bu durum, hücre içi sinyal iletimi, gen ekspresyonu ve hücre proliferasyonu gibi süreçleri etkileyebilir (Panagopoulos ve ark., 2021). Kalsiyum dengesindeki bozulmalar, özellikle sinir dokusu gibi uyarılabilir hücre gruplarında ciddi fizyolojik değişimlere yol açabilir.

3.6. Kan-Beyin Bariyeri Üzerindeki Etkiler

Bazı deneysel çalışmalar RFR'nin kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırabileceğini göstermiştir. Bu durum nörotoksinlerin beyin dokusuna geçişini kolaylaştırarak inflamasyon ve nöronal hasar riskini artırabilir (Persson ve ark., 1997; Stam, 2010). Beyin tümörlerinin gelişimiyle bu süreçler arasında olası dolaylı bağlantılar önerilmiştir.

4. SONUÇ

Günümüzde mobil iletişim teknolojilerinin hızla yaygınlaşması, bireylerin RF elektromanyetik radyasyonuna maruziyetini artırmıştır. Bu kitap bölümünde sunulan bulgular, RFR'nin beyin hücreleri üzerinde oksidatif stres, DNA hasarı, apoptoz ve bağışıklık hücresi invazyonu gibi çeşitli biyolojik etkiler oluşturabildiğini ortaya koymaktadır. Özellikle glioblastoma gibi malign beyin tümörleriyle ilgili deneysel çalışmalar, RFR'nin tümör davranışı üzerinde baskılayıcı ya da teşvik edici potansiyel etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Ancak insan çalışmalarının sınırlı sayıda olması, mekanizmaların hala tam olarak aydınlatılamamış olması ve sonuçlardaki çelişkiler, bu alanda daha geniş çaplı, kontrollü ve çok disiplinli çalışmalara duyulan ihtiyacı göstermektedir. Elde edilen veriler ışığında, RFR maruziyetinin halk sağlığı açısından uzun vadeli etkilerinin daha net anlaşılması adına hem in vitro hem de in vivo düzeyde araştırmaların sürdürülmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

Bandara, P. (2016). Mobile phone use and the brain cancer incidence rate in Australia. *Cancer epidemiology*, *44*, 110.

Bektas, H., Algul, S., Altindag, F., Yegin, K., Akdag, M. Z., & Dasdag, S. (2022). Effects of 3.5 GHz radiofrequency radiation on ghrelin, nesfatin-1, and irisin level in diabetic and healthy brains. *Journal of chemical neuroanatomy*, *126*, 102168.

Bektas, H., & Dasdag, S. (2025). Radiofrequency radiation and Alzheimer's disease: harmful and therapeutic implications. *International Journal of Radiation Biology*, 1-13.

Bektas, H., Dasdag, S., & Bektas, M. S. (2021). Evaluation of 900 and 1800 Mhz Radiofrequency Radiation Emitted from Mobile Phones on Pregnant Women. *Journal of International Dental & Medical Research*, *14*(4).

Berg, G., Spallek, J., Schüz, J., Schlehofer, B., Böhler, E., Schlaefer, K., Hettinger, I., Kunna-Grass, K., Wahrendorf, J., & Blettner, M. (2006). Occupational exposure to radio frequency/microwave radiation and the risk of brain tumors: Interphone Study Group, Germany. *American journal of epidemiology*, *164*(6), 538-548.

Bertagna, F., Lewis, R., Silva, S. R. P., McFadden, J., & Jeevaratnam, K. (2021). Effects of electromagnetic fields on neuronal ion channels: a systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1499*(1), 82-103.

Burlaka, A., Selyuk, M., Gafurov, M., Lukin, S., Potaskalova, V., & Sidorik, E. (2014). Changes in mitochondrial functioning with electromagnetic radiation of ultra high frequency as revealed by electron paramagnetic resonance methods. *International Journal of Radiation Biology*, *90*(5), 357-362.

Carlberg, M., & Hardell, L. (2017). Evaluation of mobile phone and cordless phone use and glioma risk using the Bradford Hill viewpoints from 1965 on association or causation. *BioMed research international*, *2017*(1), 9218486.

Challis, L. J. (2005). Mechanisms for interaction between RF fields and biological tissue. *Bioelectromagnetics*, *Suppl 7*, S98-S106. https://doi.org/10.1002/bem.20119

Ding, Z., Li, J.-T., Li, F., Mephryar, M. M., Wu, S.-C., Zhang, C., & Zeng, Y. (2016). The Protection of Vitamin C and Vitamin E from Oxidation Caused by 1800MHz Electromagnetic Radiation. Medicine and Biopharmaceutical: Proceedings of the 2015 International Conference,

Ding, Z., Xiang, X., Li, J., & Wu, S. (2022). Molecular Mechanism of Malignant Transformation of Balb/c-3T3 Cells Induced by Long-Term Exposure to 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Radiation (RF-EMR). *Bioengineering*, *9*(2), 43.

Foster, K. R. (2000). Thermal and nonthermal mechanisms of interaction of radio-frequency energy with biological systems. *IEEE Transactions on Plasma Science*, *28*(1), 15-23.

Gökçek-Saraç, Ç., Er, H., Kencebay Manas, C., Kantar Gok, D., Özen, Ş., & Derin, N. (2017). Effects of acute and chronic exposure to both 900 MHz and 2100 MHz electromagnetic radiation on glutamate receptor signaling pathway. *International Journal of Radiation Biology*, *93*(9), 980-989.

Hardell, L., & Carlberg, M. (2015). Mobile phone and cordless phone use and the risk for glioma–Analysis of pooled case-control studies in Sweden, 1997–2003 and 2007–2009. *Pathophysiology*, *22*(1), 1-13.

Hardell, L., & Carlberg, M. (2019). Comments on the US National Toxicology Program technical reports on toxicology and carcinogenesis study in rats exposed to whole-body radiofrequency radiation at 900 MHz and in mice exposed to whole-body radiofrequency radiation at 1,900 MHz. *International journal of oncology*, *54*(1), 111-127.

IARC, W. G. o. t. E. o. C. R. t. H. (2013). Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, *102*(PT 2), 1-460.

Ikwegbue, P. C., Masamba, P., Oyinloye, B. E., & Kappo, A. P. (2017). Roles of heat shock proteins in apoptosis, oxidative stress, human inflammatory diseases, and cancer. *Pharmaceuticals*, *11*(1), 2.

Jing, X., Menghua, L., Lihui, Z., Qian, W., Xueli, W., Xuelong, Z., Zhihui, L., Guofu, D., & Changzhen, W. (2024). Multi-frequency electromagnetic radiation induces anxiety in mice via inflammation in the cerebral cortex. *Environmental Science and Pollution Research*, *31*(24), 35161-35172.

Joubert, V., Bourthoumieu, S., Leveque, P., & Yardin, C. (2008). Apoptosis is induced by radiofrequency fields through the caspase-independent

mitochondrial pathway in cortical neurons. *Radiation research*, *169*(1), 38-45.

Karipidis, K., Elwood, M., Benke, G., Sanagou, M., Tjong, L., & Croft, R. J. (2018). Mobile phone use and incidence of brain tumour histological types, grading or anatomical location: a population-based ecological study. *BMJ open*, *8*(12), e024489.

Karipidis, K. K., Benke, G., Sim, M. R., Kauppinen, T., & Giles, G. (2007). Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of glioma. *Occupational medicine*, *57*(7), 518-524.

Lai, H., & Singh, N. P. (1996). Single- and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to radiofrequency electromagnetic radiation. *Int J Radiat Biol*, *69*(4), 513-521. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627134

Li ChungYi, L. C., Liu ChihChing, L. C., Chang YaHui, C. Y., Chou LiPing, C. L., & Ko MingChung, K. M. (2012). A population-based case-control study of radiofrequency exposure in relation to childhood neoplasm.

Li, Y., Deng, P., Chen, C., Ma, Q., Pi, H., He, M., Lu, Y., Gao, P., Zhou, C., & He, Z. (2021). 1,800 MHz radiofrequency electromagnetic irradiation impairs neurite outgrowth with a decrease in Rap1-GTP in primary mouse hippocampal neurons and neuro2a cells. *Frontiers in public health*, *9*, 771508.

Lowe, S. W., & Lin, A. W. (2000). Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*, *21*(3), 485-495.

McNamee, J. P., Grybas, V. S., Qutob, S. S., & Bellier, P. V. (2021). Effects of 1800 MHz radiofrequency fields on signal transduction and antioxidant proteins in human A172 glioblastoma cells. *International Journal of Radiation Biology*, *97*(9), 1316-1323.

Moon, J. (2023). The relationship between radiofrequency-electromagnetic radiation from cell phones and brain tumor: The brain tumor incidence trends in South Korea. *Environmental Research*, *226*, 115657.

Mumtaz, S., Rana, J. N., Choi, E. H., & Han, I. (2022). Microwave radiation and the brain: Mechanisms, current status, and future prospects. *International journal of molecular sciences*, *23*(16), 9288.

Nowak-Terpilowska, A., Górski, R., Marszalek, M., Wosinski, S., Przesmycki, R., Bugaj, M., Nowosielski, L., Baranowski, M., & Zeyland, J. (2023).

Effects of 2.4 GHz radiofrequency electromagnetic field (RF-EMF) on glioblastoma cells (U-118 MG). *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, *30*(4).

Ouadah, N. S., Lecomte, A., Robidel, F., Olsson, A., Deltour, I., Schüz, J., Blazy, K., & Villégier, A.-S. (2018). Possible effects of radiofrequency electromagnetic fields on in vivo C6 brain tumors in Wistar rats. *Journal of Neuro-Oncology*, *140*, 539-546.

Panagopoulos, D. J., Karabarbounis, A., Yakymenko, I., & Chrousos, G. P. (2021). Human-made electromagnetic fields: Ion forced-oscillation and voltage-gated ion channel dysfunction, oxidative stress and DNA damage. *International journal of oncology*, *59*(5), 1-16.

Persson, B. R., Salford, L. G., & Brun, A. (1997). Blood-brain barrier permeability in rats exposed to electromagnetic fields used in wireless communication. *Wireless Networks*, *3*, 455-461.

Repacholi, M. H., Lerchl, A., Röösli, M., Sienkiewicz, Z., Auvinen, A., Breckenkamp, J., d'Inzeo, G., Elliott, P., Frei, P., & Heinrich, S. (2012). Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors. *Bioelectromagnetics*, *33*(3), 187-206.

Ruediger, H. (2009). Genotoxic effects of radiofrequency electromagnetic fields. *Pathophysiology*, *16*(2-3), 89-102.

Stam, R. (2010). Electromagnetic fields and the blood–brain barrier. *Brain research reviews*, *65*(1), 80-97.

Tuysuz, M. Z., Kayhan, H., Saglam, A. S. Y., Senturk, F., Bagriacik, E. U., Yagci, M., & Canseven, A. G. (2025). Radiofrequency Induced Time-Dependent Alterations in Gene Expression and Apoptosis in Glioblastoma Cell Line. *Bioelectromagnetics*, *46*(1), e22543.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *39*(1), 44-84.

Xu, S., Zhou, Z., Zhang, L., Yu, Z., Zhang, W., Wang, Y., Wang, X., Li, M., Chen, Y., & Chen, C. (2010). Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation induces oxidative damage to mitochondrial DNA in primary cultured neurons. *Brain research*, *1311*, 189-196.

Yakymenko, I., Tsybulin, O., Sidorik, E., Henshel, D., Kyrylenko, O., & Kyrylenko, S. (2016). Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation. *Electromagnetic Biology and Medicine*, *35*(2), 186-202.

Zook, B. C., & Simmens, S. J. (2001). The effects of 860 MHz radiofrequency radiation on the induction or promotion of brain tumors and other neoplasms in rats. *Radiation research*, *155*(4), 572-583.

BÖLÜM 4

MEME KANSERİNDE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN 7 (IGFBP7)

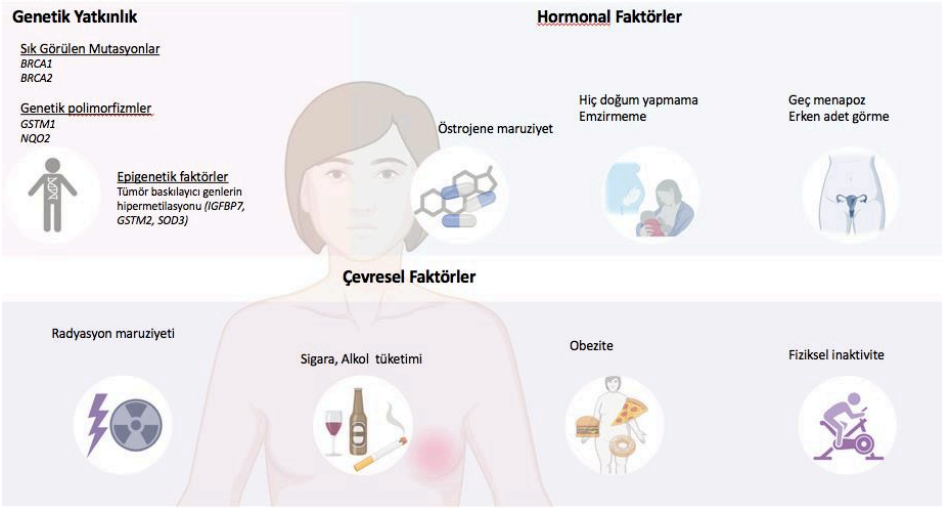
Doç. Dr. Zehra KAYA[4]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16611991

[4] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji AD. Van, Türkiye. zkaya@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-6222-7882

GİRİŞ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en yaygın malignite ve kanser ilişkili ölümlerin en yaygın sebeplerinden biridir (Zhou and Yu, 2024; Liu ve ark., 2020). Ayrıca nadiren de olsa erkeklerde de görülmektedir. Bu kanser, memede çoğunlukla lobüllerde (süt salgılayan bezler) veya duktuslarda (süt taşıyan kanallar) görülen habis tümörlerdir ve nadiren memenin yağ veya bağ dokusunda da görülmektedir. Atipik duktal hiperplazi ve in situ karsinoma gibi potansiyel öncül lezyonlar yoluyla normal epitel dokunun invaziv kansere genetik ve epigenetik gibi çok basamaklı etkenlerin karışmasıyla gelişen bir tümördür (Beckmann ve erk., 1997; Widschwendter ve Jones, 2002). Son yıllarda meme kanseri ile ilgili klinik muayeneler, mamagrofi, genetik tarama, ultrasonografi ve görüntüleme muayenesi gibi tarama yöntemlerindeki gelişmelerin olması ve sıklaştırılması ile erken teşhis ve insidansın daha yüksek belirlenmesine neden olmuştur. Ayrıca obezite, radyasyona maruz kalma, fiziksel inaktivite, sigara, alkol, menopoz sırasında hormon replasman tedavisi, ilk adetin erken yaşta görülmesi ve geç ya da hiç çocuk sahibi olmama gibi çevresel etkiler de meme kanseri insidansını arttırmaktadır (Şekil 1) (Xiong ve ark., 2025).



Şekil 1. Meme kanseri risk faktörleri (Xiong ve ark., 2025). Obezite, radyasyona maruz kalma, fiziksel inaktivite, sigara, alkol, menopoz döneminde hormon replasman tedavisi (HRT), erken menarş ve geç yaşta çocuk sahibi olma veya çocuk sahibi olmama gibi çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin meme kanseri insidansını nasıl artırdığı özetlenmiştir.

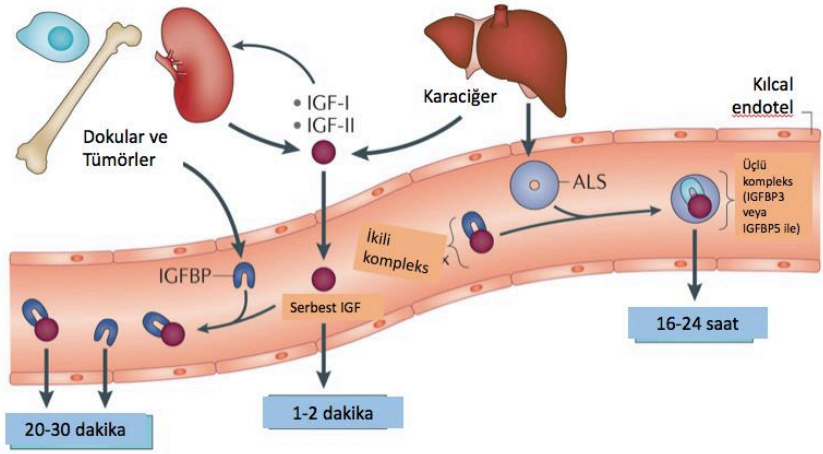
Meme kanseri beş alt türe ayrılır; bunlar Luminal A, Luminal B, HER2, bazal-beneri ve normal meme benzeri olarak adlandırılmıştır. Meme kanserinde 2020 yılında 2.3 milyondan fazla yeni vaka teşhis edilmiş ve bu oran tüm kanser teşhislerinin %12.5'uğunu oluşturmaktadır. Vakaların çoğunu (%15) üçlü-negatif meme kanseri (TNBC) oluşturur ve bu hormon reseptörleri (östrojen resptörü-ER ve progesteron resptörü-PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2) ekspresyonu olmayan tipidir. Agresif ve invaziv bir tip olan TNBC'de tümör hücreleri hızlı çoğalır, metastaz yapar ve kötü prognoz ile hastalık hızlı ilerler (Zhou and Yu, 2024).

Moleküler alt tiplerine ek olarak terapötik alt tipler de oluşturulmuştur. 2011'de ortaya çıkan ilk terapötik amaçlı alt tip; immunohistokimya (IHC) tabanlı alt tiptir. Sonraki çalışmalar, farklı moleküler alt tipler arasında meme kanseri prognozunda önemli farklılıklar olduğunu gösterdi. 2022'de yeniden tanımlanan ve gelecekteki tedavi önceliklerini yönlendirmek için yanıt tabanlı alt tiplerin kullanımını destekleyen alternatif bir alt tip oluşturuldu. 11'den fazla alt tipleme şeması araştırılarak yeniden tanımlamalar yapıldı ve popülasyonda patolojik tam yanıt (pCR) oranını en üst düzeye çıkaran tedavi-alt tip çiftlerini belirledi (Xiong ve ark., 2025).

Meme kanserine genetik yatkınlık BRCA1/2, CHEK2, PALB2 ve TP53 gibi orta ila yüksek penetrans yatkınlık genlerinin bir allelinde tanımlanmış bir germ hattı mutasyonuna dayanır. Tümör baskılayıcı genlerin ikinci allelinin inaktivasyonu (heterozigotluk kaybı) bu onkojenik yolda erken bir aşama olarak tanımlanır. ATM, BRCA1/2, CHEK2 ve PALB2 genlerinde daha kısa veya eksik ya da fonksiyon kazanan bir protein oluşumuna yol açan varyantlar (Protein-truncating variants) da meme kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir. Ancak, orta ila yüksek penetrans yatkınlık gen mutasyonları genel meme kanseri vakalarının yalnızca yaklaşık %5'ini oluşturur; bu nedenle düşük penetrans yatkınlık genetik varyasyonlarına (tek nükleotid polimorfizmi (SNP), ekleme/silme polimorfizmi, kopya sayısı varyasyonu vb.) dikkat edilmelidir. Östrojen sentezinde rol oynayan CYP17, CYP19, GSTM1 ve NQO2 gibi tipik genlerdeki varyantlar (düşük penetrans genetik varyantlar) bireysel olarak etkisi zayıf olsa da, birden fazla bölgenin üst üste gelmesi veya sinerjistik etkisi meme kanseri riskinde önemli bir rol oynar (Xiong ve ark., 2025).

Meme bezinin büyümesinde östrojenle birlikte aktivite gösteren insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) sinyal yolağı da meme kanserinde araştırılan önemli sinyal yolaklarından biridir. IGF-bağlanma proteinleri (IGFBP), IGF-sinyal yolağının üyeleridir. IGF ailesi; 2 büyüme faktörü (IGF-I ve IGF-II), 3 reseptör (IGF-IR, IGF-IIR ve insülin reseptörü-INSR), yüksek afiniteli 6 bağlayıcı protein (IGFBP 1-6), bazı proteazlar (kallikreinler, katepsinler ve matris metalloproteinazlar-MMP) ve düşük afiniteli IGFBP-ilişkili proteinler (IGFBP-rP 1-10) olarak tanımlanır (Jin ve ark., 2020).

IGF'ler otokrin ve parakrin olarak işlev görürler. Şekil 2'de görüldüğü gibi IGF'ler karaciğer ve diğer organlardan veya tümörlerden salgılandıktan sonra kan dolaşımına girerler. Kan dolaşımında ya serbest halde (yarı ömrü 1-2 dakika), ya IGFBP'ler ile ikili kompleks halinde (yarı ömrü 20-30 dakika) ya da ikili komplekse (sadece IGFBP-3 ve 5) asit kararsız alt ünite (ALS) de katılarak üçlü kompleks halinde bulunur (IGFBP3 ile daha fazla kompleks). Oluşan kompleksler IGF'lerin dolaşımdaki yarı ömrünü uzatır. IGF'ler mitojenik aktivitlerini yapabilmek için reseptörlerine (IGFR-I)'e bağlanırlar. IGFBP'ler, IGF bağımlı yolaktaki aktivitesinde IGF'lere bağlanarak ikili kompleks oluştururlar. Böylece IGF, IGFR-I'e bağlanamaz ve büyüme baskılanmış olur. IGFBP proteoliz edilirse serbest kalan IGF'ler reseptörüne bağlanarak hücre sağkalımı ve profilerasyonunu aktifleştirir (Şekil 2 ve 3) (Baxter, 2014).

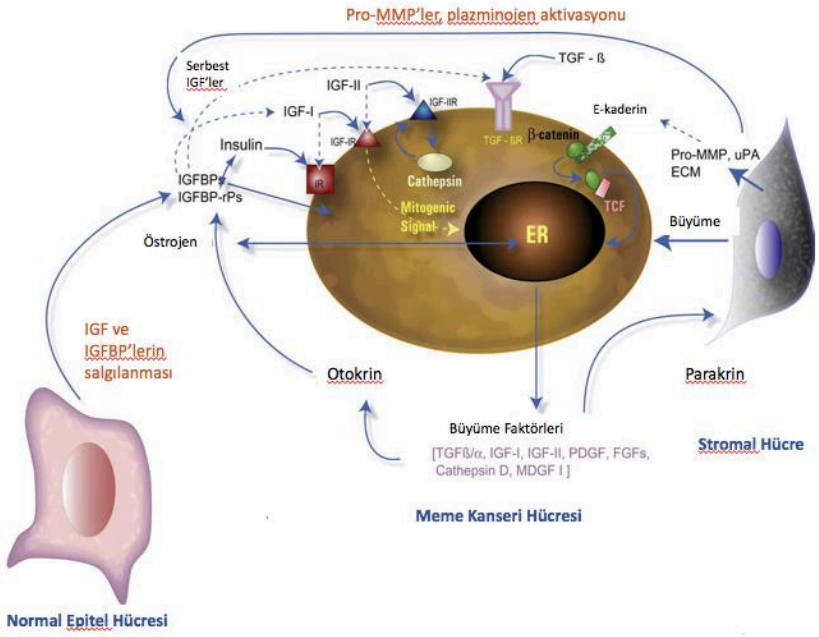


Şekil 2. IGFBP'lerin IGF bağımlı ve bağımsız yolakları (Baxter, 2014).

IGFBP aktivitesi, birkaç matris metalloproteinazı (MMP) içeren proteazlar tarafından kontrol edilir. Bu proteazlar IGFBP'yi parçalayan proteazlardır. IGFBP aktivitelerini etkileyen diğer bir mekanizma da translasyon sonrası modifikasyonlardır. IGFBP'ler, hem translasyon sonrası modifikasyonlarına hem de birincil yapılarına bağlı olarak dokulara farklı şekilde hedeflenebilir. Bu modifikasyonlar; glikozilasyon (hücre etkileşimlerini etkiler), fosforilasyon (IGF'ye bağlanma afinitesini ve proteazlara duyarlılığını etkiler) ve proteoliz (hem IGF'ye bağımlı hem de IGF'den bağımsız eylemlerini etkiler) olarak sınıflandırılmıştır (Burger ve ar., 2005).

IGFBP7 gelişim, fizyolojik ve patolojik doku yeniden şekillenmesi sırasında aktifleşen damarlarda oldukça yüksek bulunan bir hücre dışı matris (ECM) glikoproteinidir ve IGFBP-rP'lerin keşfedilen ilk üyesidir (IGFBP-rP1). Ancak daha önce normal leptomeningeal hücrelerde menenjiyomlara göre daha fazla eksprese olan MAC25 cDNA'sı olarak ilk adlandırılması literatüre geçmiştir. Bu proteinin hücresel proliferasyon, adezyon ve anjiyogenezi düzenlediği ve prostasiklin sentezini uyardığını keşfeden çalışmalar nedeniyle aynı protein ayrıca literatürde; tümör-türevli adezyon faktörü (TAF), anjiyomodülin (AGM), prostasiklin-uyarıcı faktör (PSF) ve T1A12 isimleri ile de geçmektedir (Burger ve ar., 2005; Jin ve ark., 2020).

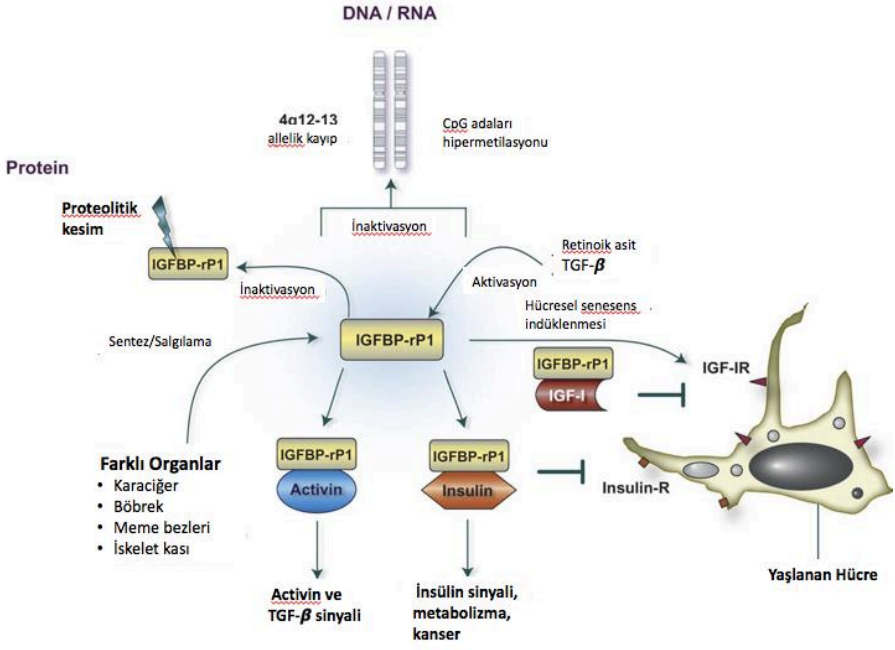
IGFBP-rP1, insüline bağlanma yeteneği ile diğer IGFB-rP proteinlerinden ayrılır. IGFBP'lere benzer şekilde belirli bölgelerde benzer afiniteler gösterir. IGFB-rP'lerden farklı olarak insüline güçlü bağlanabilme özelliği olsa da, bu bağlanma afinitesi IGF'lerin insüline bağlanma gücüne göre daha zayıftır (6 kat). Ayrıca IGFBP-rP1, yüksek afiniteli IGFBP'ler gibi NH2 terminalinde aynı IGFBP motifine (GCGCCXXC) sahiptir. Bu nedenle IGFBP-rP1, IGFBP ailesine dahil edilerek IGFBP7 olarak yeniden adlandırılmıştır. Ancak IGFBP'ler ile de tüm özellikleri aynı değildir. IGFBP'ler IGF'lere yüksek afinite ile bağlanırken, C-terminal domaininde korunmuş sisteinleri olmadığı için IGFBP7, IGF'lere düşük afinite ile bağlanmaktadır. Bu sonuçların neticesinde IGFBP7, IGFBP ailesinin düşük-afiniteli ilk üyesi olarak literatüre geçmiştir Ayrıca diğer IGFBP'lere göre IGFBP7, IGF-I ve IGF-II'ye 100 kat daha düşük afinite ile bağlanır (Hwa ve ark., 1999; Burger ve ar., 2005; Jin ve ark., 2020).



Şekil 3. IGF sinyal yolağı (Burger ve ark., 2005). IGF'in IGFR-I reseptörüne bağlanmasının ardından aktivasyonuyla PI3K/AKT/mTOR ve RAS/MEK/ERK yollarında hücre büyümesi, çoğalma ve hayatta kalmayı nasıl etkilediğini göstermektedir ER, östrojen reseptörü; MMP, matris metalloproteinaz; uPA, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü; FGF, fibroblast büyüme faktörü; PDGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü; MDG I, meme kaynaklı büyüme faktörü-1; TCF, T hücre faktörü.

IGFBP7 geni 4. Kromozomda (4q12) haritalanmıştır. Bu gen 5 ekzon içerir ve 30 kDa'luk bir protein kodlar. IGFBP7 proteini, IGF1R'e bağlanarak IGF aktivitesini bloke eden ve çeşitli endotel ve epitel hücrelerinde ifade edilen salgılanan bir proteindir. Ancak sadece IGF'lere bağlanarak aktivite göstermez, IGF-bağımsız olarak da rol oynamaktadır. Diğer IGFBP'lere göre IGF'e affinitesi daha düşük olduğu için onlara göre IGF-bağımsız rolleri daha fazladır. IGFBP7 matriptaz (bir serin peptidaz) ile kesilir ise insülin/IGF-I bağlanma aktivitesi kaybolur, heparin-bağlama aktivitesi de azalır. Kesilen parçalar ise hücre yüzey reseptörü sendikan-1'e bağlanarak farklı hücresel fonksiyonlarda aktivite gösterir. IGFBP7 aktivin-A'ya da bağlanarak TGF-β sinyal yolağının büyümeyi baskılayan etkilerini değiştirebilir. Aktivin, FSH salgılanması ve gonadal işlevlerin düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik işlevde

önemli rol oynar. Bunların dışında tip IV kolajene ve hücre yüzeyindeki heparan sülfata bağlanarak da aktivite gösterir. Tip IV kolajen ile ilgili çalışmalarda IGFBP7'nin potansiyel bir tümör endotel hücre belirteci olabileceği belirtilmiş ve insan göbek kordonu endotel hücrelerinin tip IV kollajen substratına yapışmasını indüklediği gösterilmiştir (Şekil 4) (Hwa ve ark., 1999; Ahmed ve ark., 2003; Burger ve ar., 2005; Jin ve ark., 2020).



Şekil 4. IGFBP7 (IGFBP-rP1) moleküler mekanizmaları (Burger ve ark., 2025). IGFBP7'nin IGF yolağı ile matriptazla proteoliz sonrası farklı reseptörlerle etkileşimleri, aktivin-A'ya. bağlanma mekanizmaları ve bu yolla hücresel proliferasyon ve hücresel yaşlanmanın nasıl düzenlendiği detaylı olarak gösterilmiştir.

Organlarda belirli hücre tipleri ile sınırlı kalan *IGFBP7* ekspresyonu, meme epitilende, böbrek epitelinde, periferik sinirler, düz kas hücrelerinde, iskelet kası, karaciğer ve pankreasta eksprese edilir ancak ovaryum, plasenta ve prostat salgı epitelinde eksprese olmaz veya çok az eksprese edilir. Ayrıca lenfositler, plazma hücreleri ve yağ hücrelerinde eksprese olmaz (Degeorges ve ark., 2000; Jin ve ark., 2020; Lit ve ark., 2024). IGFBP7 ekspesyonu yapıldıktan sonra dolaşıma katılır. Bağlanarak aktivite gösterdiği diğer proteinlerden aktivin, normal meme hücresi fonksiyonu için gerekli bir proteindir ve bu

proteinin yer aldığı sinyal yolağındaki bozulmalar yüksek dereceli meme kanseri ile ilişkilidir. Farklı kanserlerde *IGFBP7* özelliği ile ilgili zıt sonuçlar bildirilmiştir. Bazı kanserler için tümör baskılayıcı bazıları için onkogen olarak fonksiyon gösterdiğine dair sonuçlar bulunmaktadır. Bu nedenle *IGFBP7*'nin biyolojik fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır (Jin ve ark., 2020; Lit ve ark., 2024). Literatürdeki bu farklılıklar, IGFBP7'nin hücresel düzeydeki etkilerinin çeşitliliğini yansıtmaktadır.

Günümüzde, DNA metilasyonu gibi epigenetik değişikliklerin rolü, pre- veya post-transkripsiyonel seviyelerde gen ekspresyonunu düzenlemeyle ilgili olarak büyüleyici bir alan haline gelmiştir ve bu da meme kanserinin klinik yönetimi için yeni bir fırsat sunabilir.

Bu bölümde, IGFBP7'nin meme kanseri biyolojisindeki rolü moleküler ve hücresel düzeyde ele alınmakta; tanı ve tedavi süreçlerine olan potansiyel katkısı değerlendirilmektedir.

1. MEME KANSERİNDE IGFBP7

Normal meme dokusunda IGF'ler, özellikle ergenlik ve gebelik sırasında meme bezinin proliferasyonunda ve hayatta kalmasında önemli bir rol oynar (Zeng and Yee, 2007). IGF'ler buradaki güçlü mitojenler olarak rol oynar ve hücre büyümesini uyarmak için östrojenle birlikte etki eder. Ayrıca IGF'ler ergenlik ve gebelik sırasında meme bezinin proliferasyonu ve hayatta kalmasında önemlidir.

Meme kanseri hücreleri, bazı durumlarda normal meme bezinin büyümesi için de gerekli olan hücre dışı sinyaller ile düzensiz şekilde çoğalabilir. Bu sinyallerin en iyi bilinenlerine örnek östrojen ve östrojen reseptörüdür (ER). Ancak meme kanseri hücrelerinin çoğalması ve metastaz yapmasında çok fazla sinyal yolağı işin içine karışır. Bu sinyaller; IGF yolağı, IGFBP'ler ve reseptörleri, sitokinler, kadherin bağımlı sinyalleme ve hücre dışı matris proteinleri (ECM) gibi çeşitli diğer sinyal uyarılarından oluşmaktadır (Burger ve ar., 2005).

Ayrıca, transgenik fare modelleri meme bezinde IGF-I veya -II'nin aşırı ekspresyonunun, bezde spesifik değişikliklere neden olduğu ve tümör gelişiminin arttığı bildirilmiş. Bununla uyumlu olarak, normal aralıktan daha yüksek seviyede dolaşımdaki IGF-I seviyelerine sahip bireylerin meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli yaygın kanserler için artmış risk altında olduğunu

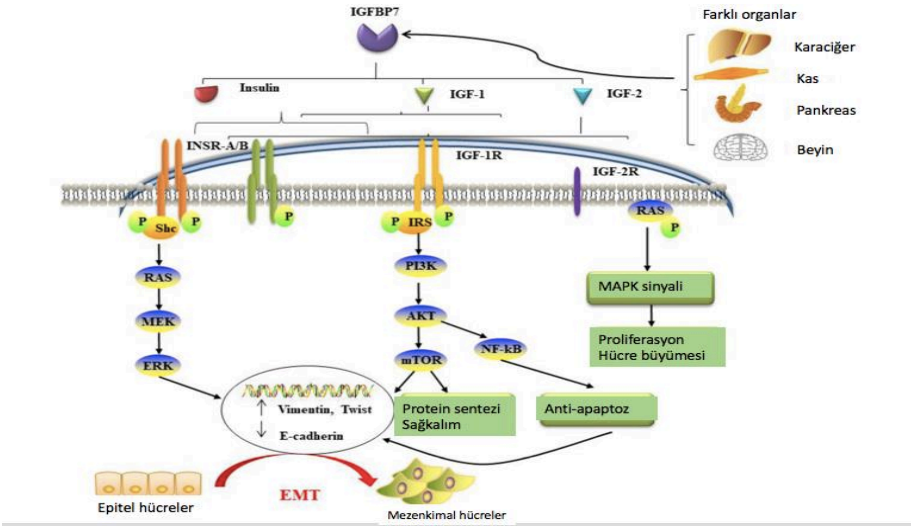
öne süren epidemiyolojik çalışmalar olduğu bildirilmektedir (Burger ve ar., 2005).

IGFBP7'nin farklı kanserlerde farklı rol oynadığı bildirilmektedir, bazılarında tümör baskılayıcı bazılarında ise onkogen özellik gösterir. Aslında bu çalışmaların karmaşıklığını ve yetersizliğini göstermektedir. Meme kanserinde daha çok tümör baskılayıcı olarak aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Meme kanserinde *IGFBP7* (*in vivo* ve *in vitro*) ekspresyon azlığı veya yokluğu Rb proteininin inaktivasyonu, siklin E'nin aşırı ekspresyonu, kısa telomer uzunluğu (TL), azalmış sağkalım, zayıf farklılaşma, artmış proliferasyon (ER negatif ve pozitif tümörlerde), promotor DNA metilasyonu, daha kötü prognoz ve ileri tümör evresi ile ilişkilidir. Tersi durumda yani ekspresyonu yüksek olduğunda ise hücre bölünmesi, hücre göçü ve tümör büyümesinin azaldığı, hücre bölünmesinin durduğu ve apoptoz veya yaşlanmanın indüklendiğini *in vitro* deneyler ile gösterilirken, anjiyogenezin de azaldığı *in vivo* deneylerle desteklenmiştir (Landberg ve ark., 2001; Kaya ve ark., 2017; Jin ve ark., 2020). Klinikte biyobelirteç olarak kullanıldığı alan akut böbrek hasarıdır ve renal tübüler böbrek hasarını şiddetlendirdiği bildirilmiştir (He ve ark., 2024).

Normal meme epitelinde *IGFBP7* ekspresyonu vardır ve ileri yaşlarda insan meme epitel hücrelerinde aşırı ifade edilmektedir. IGFBP7 ekspresyon kaybının genel olarak meme kanseri ilerlemesi ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. Bununla bağlantılı olarak invaziv meme kanseri (IDC) hücrelerinde genin ekspresyonu olmadığı invaziv olmayan meme kanseri (DCIS) hücrelerinde ise ya yok ya da çok az olduğu bildirilmiştir (Burger ve ar., 2005; Jin ve ark., 2020). Meme kanserli vakalarda hepsinde olmasa da önemli bir kısmında IGFBP7'nin lokalize olduğu 4. kromozomun uzun kolunda bir heterozigotluk kaybı bulunmuştur. Bu da IGFBP-7'nin tümör baskılayıcı işlevi olduğunu göstermektedir (Burger ve ar., 2005). TNM1 ve TNM2'ye göre daha zayıf prognozlu olan TNM3 grubu meme kanserli hastalarda genin mRNA ekspresyonu daha düşük tespit edilmiştir. Dolayısı ile *IGFBP7* meme kanserinde bir tümör baskılayıcı olarak davranır, ama hangi yolaklar üzerinden olduğu tam olarak net değildir. Fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K) ve RAS sinyal yolakları meme kanserinde önemli rol oynadığı için *IGFBP7*'nin ya *BRAF-MEK-ERK* yolağında ya da *PI3K* yolağında etkili olabileceği düşünülmüştür (Amemiya ve ark., 2011). Ayrıca genin düşük seviyelerinin retinoblastoma

proteininin inaktivasyonuyla, siklin E aşırı ekspresyonuyla, ER-negatif tümörlerde artan proliferasyonla ve düşük sağkalımla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (Burger ve ar., 2005). Bu sonuçlar IGFBP7'nin meme kanserinde daha çok tümör baskılayıcı olarak aktivite gösterdiğini desteklemektedir.

IGFBP7; beyin, karaciğer, pankreas ve iskelet kası dahil olmak üzere çoğu normal dokuda eksprese edilir ve dolaşıma boşaltılır. İnsülin reseptörlerine (INSR-A ve INSR-B) hem insülin hem de IGF-1 ve IGF-2 bağlanabilir, oysa IGF-2R'ne yalnızca IGF-2 bağlanabilir. IGF-1R'nin ligand ile aktivasyonu sonrasında hücre içindeki tirozin kinaz fosforile edilir. Sonra, genel olarak üç ana sinyal yolağı aktifleşir: IRS-PI3K-AKT-mTOR yolağı, Ras-MEK-ERK yolakları ve Ras-MAPK yolağı. İlk iki ana yolak epitel hücrelerinin hücre-hücre yapışmasını kaybetmesini ve mezenkimal fenotipin oluşmasını sağlar. Hücre yapışma molekülü E-kadherin gibi epitelyal belirteçlerin kaybı ve vimentin ve diğer mezenkimal belirteçlerin kazanılması EMT'nin başlatılmasında ve yürütülmesinde ayırt edici özellikler olarak kabul edilir. Üç yolağın aktivasyonu protein sentezi, çoğalma, anti-apoptoz, hücre sağkalımı ve büyüme gibi birçok farklı olayı indükler (Şekil 5) (Jin ve ark., 2020).



Şekil 5. IGFBP7 ve kanserle ilişkili olası yolaklar (Jin ve ark., 2020). IGFBP7'nin IGF-bağımlı ve bağımsız yollarla PI3K, RAS ve MAPK sistemlerine müdahale ederek hücre döngüsü, proliferasyon, apoptoz ve epitel-mesenkimal dönüşüm mekanizmalarını düzenlediğini özetlemektedir.

IGFBP7-aracılı tümör baskılanmasını, bazı araştırıcılar onkogen indüklü senesens olayı ile açıklamaktadır. Melanomlarda aktifleşmiş onkogenlerin (BRAF gibi) artması, IGFBP7 gibi bir tümör baskılama ağının bileşenlerini indükleyebilir. Bunu IGFBP7'nin promotoruna bağlanıp onu aktifleştirerek gerçekleştirir. Onkogenlerle aktifleşen bu olay "onkogenle uyarılmış senesens" olarak adlandırılır (Wajapeyee ve ark., 2008). IGFBP7, BRAFV600E-pozitif hücrelerde negatif feedback sinyali oluşturarak BRAF-MEK-ERK yolağını inhibe ederek hücresel senesensi aktifleştirir. Ama eğer hücrelerde IGFBP7 ekspresyonu yoksa, hücreler senesensden kaçar ve kontrolsüz proliferasyona uğrar (Amemiya ve ark., 2011; Wajapeyee ve ark., 2008).

2. MEME KANSERİNDE IGFBP7 İLE İLGİLİ TERAPÖTİK ÇALIŞMALAR

Meme kanseri için cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, endokrin tedavisi, hedefli tedavi ve diğer ilgili yaklaşımlar geleneksel tedaviler olarak yapılmaktadır. Moleküler alt tip tanılarındaki ilerlemeler, özellikle endokrin tedavi ve anti-HER2 tedavisi alanlarında, son yıllarda meme kanseri için sistemik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini hızlandırmıştır. Yeni ilaçların ve klinik denemelerin sürekli olarak tanıtılması, hasta sağkalım sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Ancak kanserin patogenezi ve çeşitli klinik görünümlerindeki karmaşıklık ile etkili tedavi ve önlemeye yönelik gelişmelerde zorluklar yaşanmaktadır (Xiong ve ark., 2025). Meme kanseri ölümleri neredeyse her zaman kanserin metastatik bölgelerde büyümesiyle meydana geldiğinden, genellikle sistemik sitotoksik ve endokrin tedaviler verilir. Ameliyat edilebilir meme kanseri hastalarında ise, tekrarlama riskini azaltmak ve genel sağkalımı uzatmak için sistemik adjuvan tedavi uygulanır. Metastatik meme kanserli kadınlarda, uzak organlarda kanserin büyümesini kontrol etmek için sistemik tedavi verilir. Her iki tedavi de esasen metastatik hastalığı hedefler; adjuvan ortamda amaç, klinik olarak tespit edilemeyen herhangi bir mikroskobik hastalığı ortadan kaldırmaktır, metastatik hastalığın tedavisi ise klinik olarak belirgin bölgeleri hedefler (Zeng and Yee, 2007).

Meme kanseri tümör tespiti ve tanısında önemli ilerlemeler kaydedildi. Bu ilerlemeler deneysel teknikler ve dizileme teknolojisindeki sürekli ilerlemelerle sağlandı. Sıvı biyopsi ve yüksek verimli dizileme teknolojisinin bir arada kullanımı kanser teşhisi için yeni yollar açtı. Klinik onkolojide yapay

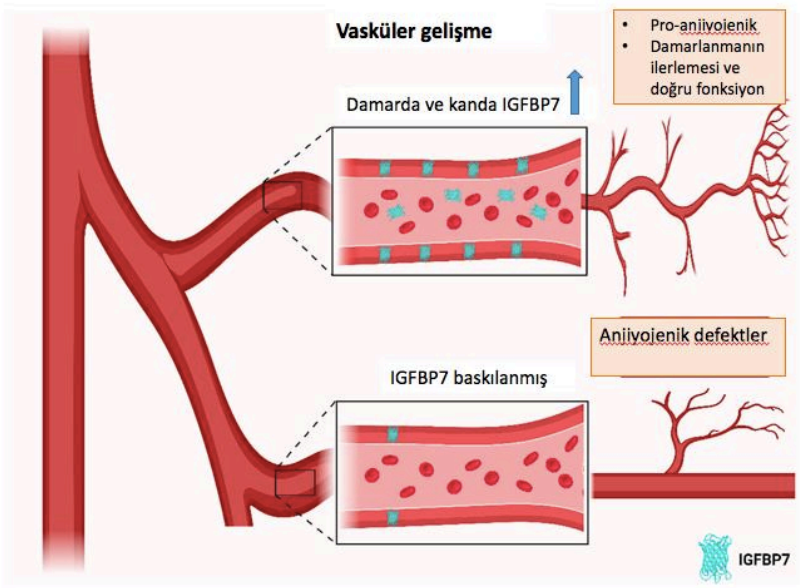
zekanın kullanımı da erken tümör tespiti ve risk değerlendirmesini iyileştirmek ve daha doğru kişiselleştirilmiş tedavi önerilerini için önemli bir potansiyele sahiptir. Son yıllarda, meme kanseri tedavisinde bireysel tümörlerin spesifik moleküler özelliklerini hedef alan kişiye özel tedavilere vurgu yapılmaktadır (Xiong ve ark., 2025).

Bu hastalığın küresel insidansı artmaya devam ettikçe, etkili tedavi stratejileri geliştirmek için meme kanserinin çok yönlü doğasını çözmek gereklidir (Xiong ve ark., 2025). Son yıllarda, meme kanserinin çoklu gen testleri geliştirilerek teşhis ve tedaviyi büyük ölçüde iyileştirdi. Ancak, hala DNA metilasyon ilişkili olanlarda iyi kabul görmüş tanı ve prognoz belirteçleri yoktur (Liu ve ark., 2020). Bundan dolayı genetik, epigenetik, çevresel ve yaşam tarzı değişiklikleri ile karmaşık etiyoloji net olarak anlaşılabilir ise meme kanserinin erken teşhisi ve önlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca tümör kök hücre, tümör içi mikrobiyota ve sirkadiyen ritimler gibi tümör ilerlemesinde katkısı olan mekanizmaların da detaylı araştırılması klinik tedavi hedeflerine yardımcı olacaktır. Hormonal tedavi genellikle ER pozitif meme kanseri hastalarında kullanılır, ancak genellikle ilaç direncinin gelişmesine neden olur (Xiong ve ark., 2025; Ma ve ark., 2023). Özellikle metastazın ve tekrarlanan türlerin altında yatan moleküler mekanizmaları anlamak, daha kişiselleştirilmiş ve etkili tedaviler geliştirmek için genomik, proteomik ve metabolomikteki ilerlemelerden yararlanmak ve temel araştırma bulguları ile klinik uygulamalar arasındaki boşluğu kapatmak gerekmektedir (Xiong ve ark., 2025).

Meme kanserinin tedavisnde HER2 pozitif olan hastalar için bir tedavi seçeneği de bulunmaktadır. Ancak diğer genlerle ilgili olarak sonuçların netleştirilmesine ihtiyaç vardır. Meme kanserine yatkın hale getiren BRCA1/2 mutasyonu, homolog rekombinasyon onarımındaki eksikliklerleriyle karakterize olan üçlü negatif meme kanserinin tedavisinde tartışılan bir konudur. Poli (adenozin difosfat-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri, DNA tek zincirli kırıklarının onarımını engeller, böylece bu tür transkripsiyon hatalarının birikmesine ve tümör hücresi ölümüne yol açmasına izin verir. Bundan dolayı PARP'ın BRCA1/2 mutasyonlu meme kanseri hastalarının tedavisinde kullanılması yönünde araştırmalar gündeme gelmiştir (Ben-Dror ve ark., 2022).

Anti-östrojenleri, TGF-β'nın ve retinoik asidin IGFBP ve IGFBP-rP ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Burger ve ar., 2005). TGF-β1 ile tedavi

edilen hücrelerde ise IGFBP7 ekspresyonunu arttırarak tedavinin düzenlendiği gözlenmiştir. Tümörle ilişkili endoteldeki IGFBP7 ekspresyonunun sağlıklı endotel hücrelerindekinden çok daha yüksek olduğunu bulunmuş (Jin ve ark.,2020). Tümörde vasküler endotel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü de desteklediği bildirilmiştir (Şekil 6) (He ve ark., 2024). Meme kanserinde IGFBP7'nin ekspresyonu aşırı arttırıldığında tümör büyümesinin ve profilerasyonun azaldığı rapor edilmiştir (Landberg ve ark., 2001; Wilson ve ark., 2002; Burger ve ar., 2005). Tümör büyümesini nasıl azalttığı incelendiğinde; hücre döngüsünün G1 fazındaki hücrelerin artması ve G2/M fazındaki hücrelerin azalmasıyla gerçekleştiği tanımlanmıştır (Burger ve ar., 2005). Bunu PIK-AKT-mTOR sinyal yolağını aktifleştirerek yapmaktadır. Bu yolakta IGFBP7, hücre döngüsü ilişkili proteinlerinden siklin A, siklin E, p16 (CDKN2A) ve p27'nin (CDKN1B) ekspresyonunu arttırırken, siklin D1 ve p21 (CDKN1A)'in ekspresyonunu azaltır. Böylece hücre G0/G1 fazında durdurulur (Chen ve ark., 2024). Bulgular, IGFBP-rP1'in kanser hücresi çoğalmasının bir inhibitörü olabileceğini ve hücresel yaşlanmaya benzer bir mekanizma yoluyla etki edebileceğini göstermiş ve *in vivo'da* terapötik olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (Burger ve ar., 2005). Dahası, IGFBP7 kemoterapötik ilaçlara karşı hücre duyarlılığını değiştirebileceği ve antikanser tedavisinde potansiyel olarak fayda sağlayacağı bildirilmiştir (Jin ve ark.,2020). Yapılan tüm çalışmalar ile IGFBP7'nin tümör tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceği anlaşılmaktadır. Ancak farklı kanserlerde farklı roller oynadığı bildirildiğinden öncelikle bu zıt sonuçların nedenleri netleştirilmeli ve tüm mekanizmaları iyi anlaşılmalıdır.



Şekil 6. IGFB7'nin damarsal (vasküler) yapı üzerindeki etkileri (He ve ark., 2024). Tümör mikroçevresindeki vasküler endotel hücrelerinde IGFBP7'nin ekspresyonunun artışı, anjiyogenezi inhibe etmesi ve damar yapısındaki değişikliklere etkisini göstermektedir

IGFBP7'nin meme kanserindeki rolünün PI3K ile ilişkili olduğu yukarıda belirtilmişti. PI3K/protein kinaz B (AKT)/memeli rapamisin hedefi (mTOR) yolağının aktivasyonu endokrin direncinde önemli bir rol oynadığı için, bu yolak potansiyel bir terapötik hedef olarak görülür. Aromataz inhibitörü tedavisi başarısız olmuş HR+ metastatik meme kanseri olan postmenopozal hastalara tamoksifen ile mTOR inhibitörü kombinasyonu verilerek tamoksifen monoterapisiyle karşılaştırılmış. Sonuçlar, kombinasyon tedavisi grubunun monoterapi grubuna göre önemli ölçüde daha iyi klinik fayda oranları göstermiştir (Xiong ve ark., 2025)

SONUÇ

Meme kanserinin moleküler alt tiplerinin giderek daha ayrıntılı hale gelmesi, bu hastalığın anlaşılmasını ve hassas tedavisini geliştirmiştir. Yeni terapötik konseptlerin ve ilaçların ortaya çıkmasıyla kişiselleştirilmiş tıbba doğru bir yönelim olmuştur. Onkolojideki hızlı gelişmelere ve meme kanserinin klinik hassas tedavisindeki artışa rağmen, bu hastalıkla ilgili bilginin kapsamlı

olarak güncellenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Meme kanserinde IGFBP7 ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazıları birbiriyle zıt sonuçlar bulmasına rağmen, genel olarak meme kanserinde genin tümör baskılayıcı olarak aktivite gösterdiği düşünülmektedir. Özellikle *in vivo* olarak profilerasyonu ve tümör büyümesini düşürdüğü gösterildiği için kanser tedavisinde potansiyel bir hedef olarak görülmektedir. Tüm bunlardan yola çıkarak IGFBP7'nin düşük ekspresyonunun, meme kanseri hücrelerinin agresif fenotip kazanmasına neden olduğu; yüksek ekspresyonunun ise tümör baskılayıcı etkinlik gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu özellikleriyle IGFBP7, hem prognostik bir biyobelirteç hem de terapötik hedef olarak değerlendirilmeye adaydır. Bununla birlikte meme kanserinde IGFBP7 için henüz kliniğe yansımış bir tedavi seçeneği yoktur. Bu nedenle genin meme kanserinde özellikle *in vivo* deneylerinin arttırılarak etki mekanizmasının netleştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Ahmed, S., Yamamoto, K., Sato, Y., Ogawa, T., Herrmann, A., Higashi, S., & Miyazaki, K. (2003). Proteolytic processing of IGFBP-related protein-1 (TAF/angiomodulin/mac25) modulates its biological activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *310*(2), 612–8.

Amemiya, Y., Yang, W., Benatar, T., Nofech-Mozes, S., Yee, A., Kahn, H., Holloway C., Seth, A. (2011). Insulin like growth factor binding protein-7 reduces growth of human breast cancer cells and xenografted tumors. *Breast Cancer Research and Treatment*, *126*(2), 373–84. doi:10.1007/s10549-010-0921-0.

Baxter, R.C. (2014). IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Reviews Cancer*, 14(5):329-41.

Beckmann, M. W., Niederacher, D., Schnürch, H. G., Gusterson, B. A., & Bender, H. G. (1997). Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, *75*(6), 429–39

Ben-Dror, J., Shalamov, M., Sonnenblick, A. (2022). The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes (Basel),* 27;13(6):960.

Burger, AM., Leyland-Jones, B., Banerjee ,K., Spyropoulos, DD., Seth, AK. (2005). Essential roles of IGFBP-3 and IGFBP-rP1 in breast cancer. *European Journal of Cancer*, 41(11):1515-27.

Chen, L., Hui, L., Li, J. (2024). The multifaceted role of insulin-like growth factor binding protein 7. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 16:12:1420862.

Degeorges, A., Wang, F., Frierson, H. F., Seth, A., & Sikes, R. A. (2000). Distribution of IGFBP-rP1 in normal human tissues. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry : Official Journal of the Histochemistry Society, 48*(6), 747–54

He, R., Feng, B., Zhang, Y., Li, Y., Wang, D., Yu, L. (2024) IGFBP7 promotes endothelial cell repair in the recovery phase of acute lung injury. *Clin Sci (Lond).* 3;138(13):797-815.

Hwa, V., Oh, Y., & Rosenfeld, R. G. (1999). The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocrine Reviews*, *20*(6), 761–

87. doi:10.1210/edrv.20.6.0382

Jin, L., Shen, F., Weinfeld, M., Sergi, C. (2020). Insulin Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)-Related Cancer and IGFBP3 and IGFBP7 Crosstalk. *Frontiers in Oncology.* 15;10:727.

Kaya, Z., Akkiprik, M., Karabulut, S., Peker, I., Gullu Amuran, G., Ozmen, T., Gulluoglu, BM., Kaya, H., Ozer, A. (2017). Comparison of telomere length and insulin-like growth factor-binding protein 7 promoter methylation between breast cancer tissues and adjacent normal tissues in Turkish women. *Journal of Clinical Laboratory Analysis,* 31(5):e22083.

Landberg, G., Ostlund, H., Nielsen, N. H., Roos, G., Emdin, S., Burger, A. M., & Seth, A. (2001). Downregulation of the potential suppressor gene IGFBP-rP1 in human breast cancer is associated with inactivation of the retinoblastoma protein, cyclin E overexpression and increased proliferation in estrogen receptor negative tumors. *Oncogene*, *20* (27), 3497–505.

Liu, XP., Hou, J., Chen, C., Guan, L., Hu, HK., Li., S. (2020). A DNA Methylation-Based Panel for the Prognosis and Dagnosis of Patients With Breast Cancer and Its Mechanisms. *Front Mol Biosci,* 7:7:118

Lit, KK., Zhirenova, Z., Blocki, A. (2024). Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7): A microenvironment-dependent regulator of angiogenesis and vascular remodeling *Frontiers in Cell and Developmental Biology,* 9;12:1421438.

Ma, L., Li, C., Yin, H., Huang, J., Yu, S., Zhao, J., Tang, Y., Yu, M., Lin, J., Ding, L., Cui, Q. (2023). The Mechanism of DNA Methylation and miRNA in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences,*27;24(11):9360.

Wajapeyee, N., Kapoor, V., Mahalingam, M., & Green, M. R. (2009). Efficacy of IGFBP7 for treatment of metastatic melanoma and other cancers in mouse models and human cell lines. *Molecular Cancer Therapeutics*, *8*(11), 3009–14.

Widschwendter, M., & Jones, P. A. (2002). DNA methylation and breast carcinogenesis. *Oncogene*, *21*(35), 5462–82. doi:10.1038/sj.onc.1205606

Xiong, X., Zheng, LW., Ding, Y., Chen, YF., Cai, YW., Wang, LP., Huang, L., Liu, CC., Shao, ZM., Yu, KD. (2025). Breast cancer: pathogenesis and

treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 19;10(1):49.

Zeng, X., and Yee, D. (2007). Insulin-like growth factors and breast cancer therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 608:101-12 (Breast Cancer Chemosensitivity Kitabı 7. Bölüm).

Zhou L, Yu CW. (2024). Epigenetic modulations in triple-negative breast cancer: Therapeutic implications for tumor microenvironment. *Pharmacological Research,* 204:107205.

1

BÖLÜM 5

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA miRNA'LAR

Dr. Öğr. Üyesi Ares ALİZADE[5], Öğrenci Kübra YALÇIN[6]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16612070

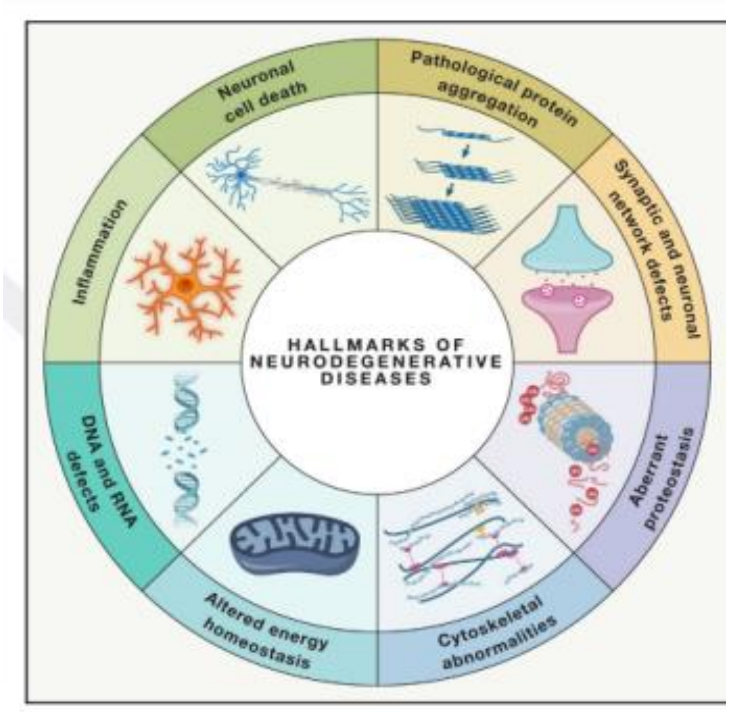
[5] Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, Turkey.Orcid: 0000-0003-0334-8152
[6] Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, Turkey, Orcid: 0009-0005-4420-5619

1. GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir sistemi üzerinde ilerleyici bir etkisi olan ve genellikle yaşam boyu devam eden bozukluklardır. Bu hastalıklar, genellikle bilişsel ve motor fonksiyonlarda bozulma ile karakterizedirler. Son yıllarda yapılan araştırmalar, miRNAların (mikroRNA'ların) gen ifadesini düzenleyen küçük RNA molekülleri olarak, nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde ve semptomlarında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

miRNAlar veya mikroRNA'lar, gen ekspresyonunu düzenleyen kısa RNA molekülleridir ve son yıllarda ağrı mekanizmalarıyla ilişkili oldukları keşfedilmiş önemli moleküllerdir. Bu ilişki, miRNAların sinirsel işlevler üzerindeki etkileri ve ağrı sinyallemesinin düzenlenmesindeki rolleri üzerine yapılan araştırmalara dayanmaktadır.

Nörodejeneratif hastalıklar insan sağlığı ve yaşam kalitesi için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Merkezi sinir sisteminde işlev bozukluğu oluşturan bu hastalıkların öne çıkan örnekleri Multipl skleroz (MS), Alzheimer hastalığı (AD), Amyotrofik lateral skleroz (ALS), Parkinson hastalığı (PD) ve Huntington hastalığıdır (HD) (Rahmani ve ark., 2022). Genel olarak bu hastalıkların çoğu spesifik nöronal popülasyonların ilerleyici kaybı ile ve aynı zamanda yanlış katlanmış proteinlerin toplanmasıyla ilişkilendirilir. Genetik mutasyonlar , mitokondriyal disfonksiyon, nöronal hücre ölümü, yanlış katlanmış protein agregasyonu ve glial 2 hücre aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli faktörler nörodejeneratif hastalıkların etkileri arasında bulunur (Li K. ve Wang Z., 2023). Genel olarak nörodejeneratif hastalıkların tedavilerinde merkezi sinir sitemini etkileyen tedaviler olmasına rağmen dünyada önde gelen ölüm nedenlerindendir. Bu hastalıklar çok fazla çevresel ve kalıtsal faktörden etkiledendiği için tedavi yöntemleri yeterli kalmamaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar ile ilgili uzun süreli translasyonel ve klinik araştırmalara dayanarak bu hastalıklar ile ilişkili birçok genetik faktör ve biyokimyasal yollar tanımlanmıştır.



Şekil 1. Nörodejeneratif hastalıkların ayırt edici özellikleri (Wilson DM. ve ark., 2023)

Yukarıda Şekil 1'de belirtilen 8 temel ayırt edici özellik ile genel olarak sınıflandırılmıştır: patolojik protein agregasyonu, sinaptik ve nöronal ağ disfonksiyonu, anormal proteostaz, hücre iskeleti anormallikleri, değiştirilmiş enerji homeostazı, DNA ve RNA kusurları, iltihaplanma ve nöronal hücre ölümü olarak belirlenmiştir (Wilson DM. ve ark., 2023).

2. MİKRORNA'LAR (MİRNA)

miRNA, yaklaşık 18-25 nükleotid uzunluğunda, gen ifadesinin düzenlenmesinde kritik rol oynayan ve protein kodlamayan RNA'lardır. miRNA'lar hücrede mesajcı RNA (mRNA) degradasyonunu, post-transkripsiyonel regülasyon veya translasyonun inhibisyonu yoluyla hedef gen ekspresyonunu etkiler (Blennow ve Zetterberg, 2018; Gerards ve ark., 2022; Huber ve ark., 2018). Her miRNA yüzlerce mRNA'yı hedefleyerek birçok genin ekspresyonunu etkileyebilmektedir (Cai ve ark., 2009; Sempere, 2019, (Brenowitz ve ark., 2017). miRNAların rolü kanser, enfeksiyon,

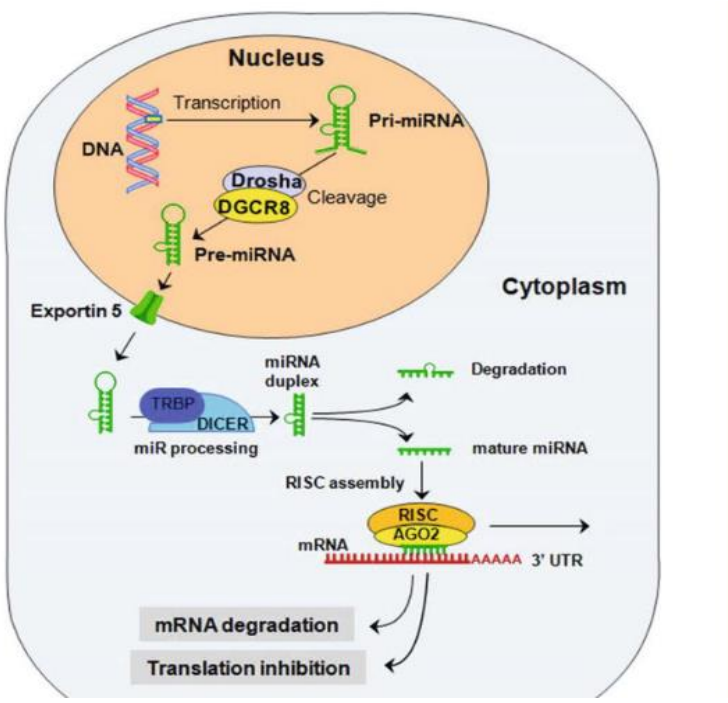
kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalıkta kanıtlanmıştır .Başlangıçta hücre içinde var olduğu düşünülen miRNAların hücre dışında serum, plazma, idrar ve tükürük, gözyaşı, hümor aköz ve vitreus gibi biyolojik sıvılarda da bulunduğu gösterilmiştir .MiRNAların ekzozomlarda, mikroveziküllerde veya taşıyıcı protein komplekslerinde korunması stabilitesini sağlar ve saptanmasını kolaylaştırır (Cortez ve ark., 2011; Mori ve ark., 2019).

miRNAlar, hücresel uyaranlara ve patofizyolojik koşullara karşı oldukça hassas 18- 22 nükleotidli, protein kodlamayan küçük RNA'lardır. Gen ifadesinin transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde kritik rol oynayarak hücre proliferasyonu, apoptoz ve hücre farklılaşması gibi birçok biyolojik sürecin yönetilmesinde etkileri bulunmaktadır (Gareev ve ark., 2021). Çoğunlukla hücre içinde eksprese olan miRNAlar, hücre dışı serum, plazma, beyin omurilik sıvısı (BOS), tükürük , gözyaşı, ter ve süt gibi insan vücudunun 2 birçok biyolojik sıvısında da bulunur ve sirküle miRNA olarak adlandırılır. Sirküle miRNAlar nükleazlara dirençli oldukları için stabildir ve ideal prognostik biyobelirteç olma potansiyeline sahiptir (Cortez ve ark., 2011; Nik Mohamed Kamal ve Shahidan, 2020). Bu özellikleri sirküle miRNAların hastalık patogenezi, tanı ve prognozunun belirlenmesinde biyobelirteç olarak yaygın kullanılmasına neden olmaktadır (Balacescu ve ark., 2019; Blennow ve Zetterberg, 2018; Johnson ve ark., 2008; Larrea ve ark., 2016; Martinez ve Peplow, 2022).

3. MiRNA BİYOGENEZİ VE FONKSİYONU

1**.** Aşama**:** Hücre çekirdeğinde Pri-miRNA transkripsiyonu ile başlar.
2. Aşama: Pri-miRNA Drosha ve DGCR8 tarafından 70 nükleotidli PremiRNA ya dönüşür ve Exportin 5 aracılığı ile sitoplazmaya aktarılır.
3. DİCER enzimi sonrası çift iplikli miRNAlar 18-25 nükleotidli tek iplikli miRNAlara dönüşür.
4. Olgun miRNAlar Argonaute ve RISC kompleksi ile etkileşime girer burada mRNA'nın 3'UTR bölgesini hedefler.
5. mRNA degradasyonu veya translasyonun inhibisyonuna yol açar (Ha ve Kim, 2014; Hammond, 2015).

Ago-miRNA kompleksi, vücut sıvılarında çok kararlıdır ve miRNA, belirli organlara ve patolojilere atfedilebilir, bu da miRNAyı ideal bir biyobelirteç hedefi yapar (Turchinovich ve ark., 2011).



Şekil 2. miRNA biyogenezi ve fonksiyonu (Balacescu ve ark., 2019)

İnsan genomunun tamamının şifresinin çözülmesi modern biyolojinin bir dönüm noktasını temsil ediyorsa da, onun kesin işlevselliğinin belirlenmesi hala büyük bir zorluktur. Ancak ENCODE projesinin tamamlanmasıyla insan genomunun nasıl çalıştığına dair birçok veri ortaya çıktı. Örneğin, insan genomunun yaklaşık %1,5'inin, protein kodlayan genlerden (PCG'ler) gelen kodlayıcı DNA eksonlarını içerdiği tahmin edilirken, geri kalan %98'in, kodlayıcı olmayan RNA'ları (miRNAlar) tanımlayanlar gibi düzenleyici diziler dahil kodlayıcı olmayan DNA'ları temsil ettiği tahmin edilmektedir. yanı sıra intronlar ve bilinmeyen işlevlere sahip diğer DNA dizileri MAR insan genomunun yaklaşık %80'i hücre fizyolojisinde etkinleştirilir ve PCG(Protein

Kodlayan Gen)'lerin düzenlenmesinde yer alan kodlayıcı olmayan düzenleyici öğelerin önemli bir kısmı, kodlayıcı olmayan RNA'ları içerir.

Mikro-RNA'lar (miRNAlar), biyolojik düzenleyicilerin ayrı bir sınıfı olarak tanındıklarından beri (Ambros V . 2008),kodlamayan RNA'ların en çok incelenen türü haline geldi. miRNAlar, hem PCG'ler hem de kodlamayan transkriptler dahil olmak üzere genomun hemen hemen tüm bölgelerinde bulunan genler tarafından kodlanır. MiRNA genlerinin yaklaşık yarısı kodlamayan genlerin hem intronik (%40) hem de ekzonik (%10) bölgelerinde bulunurken, diğer miRNA lokuslarının çoğunluğu PCG'lerin intragenik bölgelerinde bulunur (Kim ve ark., 2009). miRNA biyogenezinin ilk adımı, yüzlerce veya binlerce nükleotid uzunluğunda birincil uzun saç tokası transkripti olan pri-miRNAnın transkripsiyonunu içerir. Ayrıca, yaklaşık 70 nükleotidlik daha kısa bir saç tokası yapısına işlendikten sonra, pre-miRNA sitoplazmaya aktarılır ve burada enzimatik işlem altında yaklaşık 21-23 nükleotidlik tek iplikçikli bir RNA'ya (olgun miRNA) indirgenir. Uzunluk. daha sonra, Argonaute 2 proteinine ve daha sonra RNA kaynaklı susturma kompleksine (RISC) dahil edilmesiyle, olgun miRNA, kompleksin susturulması için bir kılavuz molekül olarak işlev görecek ve genellikle spesifik mRNA transkriptlerini baz eşleştirerek spesifik mRNA transkriptlerini hedefleyecektir. 3' çevrilmemiş bölge (3' UTR). mRNA'nın belirli bir miRNA tarafından hedeflenmesi, mRNA'nın translasyonel baskılanmasına ve onun ekzonükleolitik bozulmasına yol açar.(Kim ve ark., 2009).

PCG'lerin %60'ına kadar modüle etme kapasiteleri nedeniyle miRNAlar, insan genomunun "ana modülatörleri" olarak tanımlanır (Lewis BP ve ark., 2005). MiRNAların önemli bir özelliği, tek bir miRNAnın 200'e kadar mRNA'yı hedefleyebilmesi, tek bir mRNA'nın ise farklı miRNAlar tarafından modüle edilebilmesidir (Krek A. ve ark., 2005)

Şu anda, 2654 olgun insan miRNAsı dahil olmak üzere 271 türden 48.885 olgun miRNA ürünü, mevcut en son miRNA veri tabanında rapor edilmiştir (miRBase sürüm 22; http://www.mirbase.org/) (Kozomara A. ve ark., 2014). Normal fenotipte miRNAlar modülatör etkileriyle hücre fizyolojisini korurken, anormal ekspresyonlarıyla miRNAlar kanser dahil birçok hastalığın doğrulanmasına yol açar.

4. MİKRORNA'LARIN NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

MikroRNA'ların büyük bir kısmı nöronlara özgü olup özellikle aksonlarda ve sinapslarda zengindir. miRNAların yaklaşık %70'i beyinde ifade edilmektedir. MikroRNA'ların ifadelerinde değişikliklerin meydana gelmesi ile nöronların farklılaşması, sinapsların bütünlüğü bozulması, nöronların ölümü ve nihayetinde anormal beyin gelişimi ve farklı nörodejeneratif hastalıkların oluşumu gözlenmektedir (Silvestro ve ark., 2019).

Yapılan çalışmaların pek çoğunda nörogenez ile ilişkili olarak miR-9, miR-132 ve miR-134'e rastlanılmış ve ifadelerindeki değişimlerin bilişsel bozukluk ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Ma ve ark., 2020; Van der Berf ve ark., 2020; Siedlecki- Wullich ve ark., 2021). miR-155'in immünite için önemli olduğu bilinmekte ve ekspresyon düzeyinin artışıyla miyeloid hücre çoğalması baskılanarak oksidatif stres ve kan beyin bariyerinin bozulmasına yol açmaktadır (Silvestro ve ark., 2019). miR-124 ifadesi nöron oluşumu, nöron farklılaşması, akson oluşumu ve apoptozu etkilemektedir (SiedleckiWullich ve ark., 2021). miR-223'ün glutamat eksitotoksitesi ve akson gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Nguyen ve ark., 2022).

MikroRNA'lar, sinaptik düzenin korunması ve nörodejenerasyon üzerindeki düzenleyici rolleri nedeniyle karmaşık yapıya sahip ve mekanizmaları henüz tam olarak çözümlenememiş pek çok nörodejeneratif hastalık için potansiyel tanı araçları olarak görülmüştür. Mevcut tanıların invaziv bir yöntem olan BOS biyobelirteçleri ya da pahalı ve zor ulaşılabilir yöntemler olan nükleer tıp yöntemleri ile konması noninvaziv, kolay ulaşılabilir ve daha ucuz yöntem arayışına yönlenilmesine sebep olmuştur. Dolaşımda yer alan ve kararlı olan mikroRNA'ların ifadelerindeki değişikler demans türleri arasında farklılık göstermektedir ve ayırıcı tanı için önemli hale gelmektedir. Spesifik mikroRNA'ların tanımlanması; demans türlerinin erken evrelerde tespitininin sağlanması, prognostik sürecinin takibi, potansiyel tedaviler geliştirilmesi ve daha iyi terapötik sonuçlar elde etme olasılıkları bakımından önem taşımaktadır (Siedlecki- Wullich ve ark., 2021; Nguyen ve ark., 2022).

Farklı dokularda ifade edilebilen mikroRNA'ların hipokampus, serebellum ve orta frontal girustaki değişimlerinin Alzheimer hastalığının oluşumunda etkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda miRNAların Alzheimer hastalığının oluşumundaki rolüne yönelik pek çok miRNA

tanımlanmıştır. Alzheimer hastalığının patolojisinde rol oynayan ve farklı moleküler patolojileri hedef alan miRNAlara yönelik çalışmalarda, Aβ düzenlenmesinde; miR-149, miR-128, miR-126, tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu ve birikiminde; miR-483, miR-15, miR-101'in artan ifadeleriyle birlikte, miR-29, miR-206, miR-299, miR-10 ifadelerindeki azalma sonucu sinaptik düzenlemenin bozulması, nöroinflamasyon ve otofajinin bozulmasında önemli rolleri olduğu tespit edilmiştir (Patel ve ark., 2008, Kou ve ark., 2020; 23 Nguyen ve ark., 2022). miR-125 ve miR-146 ifadesinin artması inflamatuar transkripsiyon faktörü olan NF-kB'yi artırarak nöroinflamasyonda etkili olmaktadır. miR-26, mir-34, miR-107 ifadelerinin nöronlarda hücre döngüsü ve apoptoz da değişiklik göstererek bellekte bozulmaya yol açmaktadır (Swarbrick ve ark., 2019).

Kronik serebral hipoperfüzyon, vasküler demans için önemli bir risk faktörüdür (Vijayan ve ark., 2020). miR-195'in baskılanması amiloid oluşumu ve düzenlenmesini bozarak kronik serebral hipoperfüzyon (KKH) kaynaklı bilişsel kayba yol açabileceği bildirilmiştir. miR-9'unda KKH patogenezinde yer aldığı tespit edilmiştir. miR-9'un hipokampus ve serebral kortekste artışıyla BACE1'in ekspresyonunu baskılayarak vasküler demansa yatkınlık oluşturduğu rapor edilmiştir. miR-9'un antogomirleri kullanılarak yapılan çalışmada, kolinerjik nöral fonksiyonların iyileştirilebildiği, oksidatif stresin azaltılabileceği ve böylece nöral kayıpların önlenebileceği bildirilmiştir (Wei ve ark., 2017; Xie ve ark., 2017).

miR-96'nın mTOR'un düzenlenmesine katkısıyla birlikte KKH'ın otofajisi üzerinde de iyileştirici etkisi bulunmuştur. Vasküler demansın patolojisinde yer alan beyaz cevher lezyonları ve biliş bozulmalarında miR-501'in yüksek ifadesine rastlanılmış ve sıkı bağlantı noktalarının hasar alması ile birlikte kan beyin bariyerinin bozulmasında önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte antagomiR-21'in kan beyin bariyeri üzerinde onarıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir. miR-126 ifadesi mikroglial/astrosit aktivasyonunu artırarak nöroinflamasyonu teşvik etmekte, miR-181'in ise sinaptik bağların oluşumunu baskılayarak vasküler demansa yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (Vijayan ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020).

5. SONUÇ

Nörodejeneratif hastalıklar, dünya genelinde yaygın bir sağlık sorunudur ve sıklıkları giderek artmaktadır. Özellikle Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, ALS ve benzeri hastalıklar, yaşam boyu devam eden bireylerin yaşamını önemli ölçüde etkileyen olumsuz durumlardır. Hafıza kaybı, bilişsel bozukluklar, motor kontrol kaybı, kas güçsüzlüğü, duygusal değişiklikler ve kronik ağrı benzeri semptomlarla ilişkilidirler. Bu hastalıkların patogenezi tanı ve prognozunun belirlenmesinde miRNA'lar önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda miRNA ekspresyonunun, ağrı mekanizmalarını ve hastalık semptomlarını düzenlemede kilit bir rol oynayabileceği hipotezi önemlidir. Bu bağlamda yapılacak olan araştırmalar, bu hastalıkların ilerleyişi ve semptomatolojisi üzerindeki miRNA'nın potansiyel etkisini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Bu hastalıkların karmaşık ve genellikle çok yönlü olması nedeniyle, etkili tedavilerin geliştirilmesi ve erken teşhis için daha fazla araştırmaya ve anlayışa ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

Ambros V. MikroRNA'lar hakkındaki düşüncemizin evrimi. Doğa Tıbbı. 2008;14(10):1036-1040

Balacescu, O., ve ark. (2019). MiRNA-based therapeutics in oncology, realities, and challenges. Antisense Ther.

Blennow, K., ve Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. Journal of internal medicine, 284(6), 643- 663.

Cai, W., ve ark. (2012). Effects of avastin on expression of AQP4 in Müller cells under hypoxia. Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences], 32, 607-612.

Cortez, M. A., ve ark. (2011). MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. Nature reviews Clinical oncology, 8(8), 467-477.

Gareev, I., ve ark. (2021). The role of MicroRNAs in therapeutic resistance of malignant primary brain tumors. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, 740303.

Ha, M., ve Kim, V. N. (2014). Regulation of microRNA biogenesis. Nature reviews Molecular cell biology, 15(8), 509-524.

Kim VN, Han J, Siomi MC. Hayvanlarda küçük RNA'ların biyogenezi. Doğa İncelemeleri. Moleküler Hücre Biyolojisi. 2009;10(2):126-139

Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: Derin sıralama verilerini kullanarak yüksek güvenilirliğe sahip mikroRNA'lara açıklama eklemek. Nükleik Asitler Araştırması. 2014;42(Veritabanı sorunu):D68-D73

Krek A, Grun D, Poy MN, Wolf R, Rosenberg L, Epstein EJ, ve ark. Kombinatoryal mikroRNA hedef tahminleri. Doğa Genetiği. 2005;37(5):495-500

Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Çoğunlukla adenozinlerle çevrelenen korunmuş tohum eşleşmesi, binlerce insan geninin mikroRNA hedefleri olduğunu gösterir. Hücre. 2005;120(1):15-20

Li, K., ve Wang, Z. (2023). lncRNA NEAT1: Key player in neurodegenerative diseases. Ageing Research Reviews, 101878

Ma, R., Wang, M., Gao, S., Zhu, L., Yu, L., Hu, D., ... ve Han, X. (2020). miR-29a promotes the neurite outgrowth of rat neural stem cells by targeting

extracellular matrix to repair brain injury. Stem Cells and Development, 29(9), 599-614.

Nguyen, T. N., Kumar, M., Fedele, E., Bonanno, G., ve Bonifacino, T. (2022). MicroRNA alteration, application as biomarkers, and therapeutic approaches in neurodegenerative diseases. International journal of molecular sciences, 23(9), 4718.

Patel, N., Hoang, D., Miller, N., Ansaloni, S., Huang, Q., Rogers, J. T., ... ve Saunders, A. J. (2008). MicroRNAs can regulate human APP levels. Molecular neurodegeneration, 3, 1-6

Rahmani, M., Álvarez, S. E. N., ve Hernández, E. B. (2022). The potential use of tetracyclines in neurodegenerative diseases and the role of nanobased drug delivery systems. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 106237.

Siedlecki-Wullich, D., Miñano-Molina, A. J., ve Rodríguez-Álvarez, J. (2021). microRNAs as early biomarkers of Alzheimer's disease: A synaptic perspective. Cells, 10(1), 113.

Silvestro, S., Bramanti, P., ve Mazzon, E. (2019). Role of miRNAs in Alzheimer's disease and possible fields of application. International journal of molecular sciences, 20(16), 3979.

Swarbrick, S., Wragg, N., Ghosh, S., ve Stolzing, A. (2019). Systematic review of miRNA as biomarkers in Alzheimer's disease. Molecular neurobiology, 56, 6156-6167.

Turchinovich, A., ve ark. (2011). Characterization of extracellular circulating microRNA. Nucleic acids research, 39(16), 7223-7233.

Vijayan, M., ve Reddy, P. H. (2020). Non-coding RNAs based molecular links in type 2 diabetes, ischemic stroke, and vascular dementia. Journal of Alzheimer's Disease, 75(2), 353-383.

Wei NA, Zheng K, Xue R, ve ark. Suppression of microRNA-9-5p rescues learning and memory in chronic cerebral hypoperfusion rats model. Oncotarget. 2017; 8(64): 107920- 107931.

Wilson, DM, Cookson, MR, Van Den Bosch, L., Zetterberg, H., Holtzman, DM ve Dewachter, I. (2023). Nörodejeneratif hastalıkların ayırt edici özellikleri. Hücre , 186 (4), 693-714

BÖLÜM 6

KEMOTERAPİYLE İNDÜKLENEN PERİFERİK NÖROPATİ

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ŞEKER[7]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16612136

[7] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Fizyoloji ABD, VAN, Türkiye. ayseseker@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-8842-135X

1. GİRİŞ

Periferik nöropati (PN), periferik sinirlerin yapısal ve işlevsel bütünlüğünde bozulmaya yol açan, çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ve farklı şiddetlerde seyreden bir sinir sistemi bozukluğudur. PN; diyabet, sinir yaralanmaları, toksin maruziyeti, alkol kullanımı, kalıtsal hastalıklar ve beslenme yetersizlikleri gibi pek çok faktöre bağlı gelişen nörotoksisite sonucunda oluşmaktadır (Castelli ve ark., 2020). Duyusal belirtiler sıklıkla ön plandadır ve yanma, batma, karıncalanma gibi paresteziler şeklinde tarif edilmektedir. Ayrıca duyusal yanıtların artması (allodini) ya da azalması (hipoestezi) da görülebilmektedir. Motor belirtiler ise kas güçsüzlüğü, kas atrofisi ve derin tendon reflekslerinde azalma gibi bulgularla karakterizedir (Desforges ve ark., 2022). Sinir hasarı, yalnızca bir bileşeni etkilemekle sınırlı kalmayıp; nöronun somasını, aksonunu, miyelin kılıfını veya bu yapıların tümünü kapsayabilmektedir (Castelli ve ark., 2020)

Kemoterapotik ajanlara bağlı gelişen nörotoksisite, kanser tedavisi gören bireylerde sık karşılaşılan ve tedavi sürecine uyumu olumsuz yönde etkileyebilen önemli bir klinik sorundur. Kemoterapiye bağlı periferik nöropati (KİPN), hem yaşam kalitesini azaltmakta hem de sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yükü artırmaktadır (Barrell ve Smith, 2019; Staff ve ark., 2017). KİPN'ye solid organ tümörleri ve hematolojik kanserlerin tedavisi için kullanılan tüm ilaçlar sebep olmaktadır. Kemoterapiye maruz kalan hastalarda, tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk ayda KİPN prevalansı %68'e kadar ulaşabilmekte, bu oran üçüncü ayda yaklaşık %60'a, altıncı ayda ise %30 civarına düşmektedir (Seretny ve ark., 2014). KİPN gelişiminden en çok sorumlu tutulan kemoterapi ajanları; platin türevleri (örneğin sisplatin, oksaliplatin), antitübülin ajanlar (paklitaksel, doketaksel), proteazom inhibitörleri (bortezomib) ve immunomodülatör ajanlardır (talidomid) (Cavaletti ve Marmiroli, 2010; Staff ve ark., 2017). Bu ilaçların bazen kombine şekilde kullanılması, sinir sistemi üzerindeki toksik etkilerin şiddetlenmesine ve nöropatik komplikasyonların daha belirgin hale gelmesine neden olabilmektedir (Cavaletti ve Marmiroli, 2010).

1.1. Platin Bileşikleri ile İlişkili Nörotoksisite

Bu grup ilaçlar; sisplatin, karboplatin ve oksaloplatin'den oluşur. Bu ilaçlar nörotoksik etkilerini özellikle dorsal kök ganglion (DRG) nöronlarında

gösterir. Her ne kadar platin bileşiklerinin kimyasal yapıları farklılık gösterse de, nörotoksisiteye neden olan mekanizmalar büyük ölçüde benzerdir. Bu ajanlar, DRG nöronlarında DNA hasarı oluşturarak apoptozu tetiklemektedir (Cavaletti ve Marmiroli, 2010). Ayrıca oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve p53, sitokrom C, p38, ERK1/2 gibi sinyal yollarındaki artışla da apoptoz tetiklenebilmektedir (Gill ve Windebank, 1998; McDonald ve ark., 2005; McDonald ve Windebank, 2002; Scuteri ve ark., 2009; Ta ve ark., 2006; Yoon ve ark., 2009).

Paklitaksel ve oksaliplatin nörotoksisitesi genellikle akut olarak ortaya çıkarken, sisplatin kaynaklı nörotoksisite daha yavaş seyir gösterir. Akut oksaliplatin nörotoksisitesinin, voltaj kapılı sodyum kanallarının geçici disfonksiyonu sonucu geliştiği belirtilmiştir (Kiernan ve Krishnan, 2006; Krishnan ve ark., 2005). Platin analogları ile tedavi edilen hastalarda, tedavinin erken döneminde aşil refleksinin kaybı ve ayak parmaklarında vibrasyon hissinin azalması sık görülür. Doz arttıkça, el ve ayak parmaklarında uyuşma, karıncalanma ve paresteziler gelişebilmektedir. Bununla birlikte, "eldiven-çorap" tarzı iğne batma hissi, sıcaklık duyusu, eklem pozisyonu ve hafif dokunma duyularında da bozulmalar yaygın olarak gözlemlenmektedir (Park, Lin, ve ark., 2009).

İleri vakalarda, arka kolonda oluşan tutulum sonucu ataksik yürüyüş gelişebilir; bu durum bireylerin günlük yaşam aktivitelerini ciddi şekilde sınırlar. Ayrıca Lhermitte fenomeni de bildirilmiştir (Park, Lin, ve ark., 2009).

Tüm platin bileşikleri ile tedavi sonlandırıldıktan sonra dahi nöropatik semptomların haftalar veya aylar içinde kötüleşebileceği gösterilmiştir (Fosså, 2004). KİPN'nin en şiddetli formlarının genellikle sisplatin ve oksaliplatin ile gözlendiği; karboplatin'in ise daha düşük nörotoksisite profiline sahip olduğu bildirilmiştir (Cavaletti, Piatti, ve ark., 2004; Quasthoff ve Hartung, 2002; Umapathi ve Chaudhry, 2005). Kronik nörotoksisiteye ek olarak, oksaliplatin infüzyonu sırasında ya da sonrasındaki saatlerde, genellikle 1–2 gün süren ve soğukla tetiklenen akut, geçici bir sendrom da gelişebilmektedir. Bu sendrom sıklıkla distal ekstremiteler ve perioral bölgede parestezi ile kendini gösterir. Ayrıca hastaların çoğunda konuşma bozukluğu, çiğneme sırasında çene ağrısı ve yürüyüş sırasında baldır krampları da rapor edilmiştir; bu semptomlar günlerce sürebilmektedir (Wilson ve ark., 2002).

1.2. Antitübülin Ajanlarına Bağlı Nörotoksisite

Paklitaksel ve dosetaksel gibi ajanlar, mikrotübül polimerizasyonunu artırarak duysal nöronların somalarını ve aksonlarını hedef alır (Cavaletti ve Marmiroli, 2010; Persohn ve ark., 2005; Peters ve ark., 2007). Bu ilaçların DRG'lerde makrofaj ve mikroglia aktivasyonunu artırarak KİPN'ye katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (Peters ve ark., 2007). Ayrıca paklitaksel, aksonal mikrotübül polaritesini bozarak organel taşınımında da aksamalara yol açmaktadır (Shemesh ve Spira, 2010)

İksabepilon, in vitro çalışmalarda tübülin dimerlerinin mikrotübüllere polimerizasyonunu indükleyebilen ve önceden oluşmuş mikrotübülleri depolimerizasyona karşı stabilize edebilen bir antitübülin ajanıdır (Altmann ve ark., 2000; Bollag ve ark., 1995; Kowalski ve ark., 1997). Taksanlar ve epotilonlar, antikanser etkilerini benzer mekanizmalarla ve tübülin üzerindeki ortak bağlanma bölgeleri aracılığıyla gösterdiklerinden, bu iki ilaç sınıfının en azından kısmen ortak bir periferik nörotoksisite mekanizmasını paylaştığı düşünülmektedir. Taksanlar ve epotilonlardan farklı olarak, vinkristin gibi antitübülin vinka alkaloidleri, tübülinin çözünür dimerlerden mikrotübüllere polimerizasyonunu inhibe eder. Tübüline bağlanma afiniteleri bakımından değerlendirildiğinde, bu bileşikler arasında en yüksek afiniteye sahip olan vinkristindir; bunu sırasıyla vinblastin, vinorelbin ve vinflunin izlemektedir. Bu biyokimyasal özellik, her bir ilacın KİPN şiddeti açısından farklı nörotoksik etkilerini açıklamaktadır (Lobert ve ark., 1996). Tübülin dimerlerine etkileri sonucu, bu ajanlar aksonal mikrotübüllerin kaybına, uzunluk, düzen ve yönelim gibi yapısal özelliklerinde değişikliklere ve nöronal hücre iskeletinde anormalliklere yol açmaktadır (Sahenk ve ark., 1987; Tanner ve ark., 1998; Topp ve ark., 2000). Bu değişiklikler sıklıkla Wallerian benzeri aksonal dejenerasyonla sonuçlanır (Cavaletti ve Marmiroli, 2010).

Antitübülin ajanlara bağlı gelişen nöropati, sıklıkla parestezi, uyuşma ve çorap-eldiven dağılımında ağrı ile karakterizedir. Klinik muayenede vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma, ağrı ve sıcaklık duyularında bozulma ve derin tendon reflekslerinde azalma görülmektedir (Argyriou ve ark., 2008; Postma ve ark., 1993). Tedavi devam ettikçe ayak, parmak ve ayak bileği ekstansör kaslarında güçsüzlük gelişebilmektedir (DeAngelis ve ark., 1991; Verstappen ve ark., 2005). Bazı hastalarda, yalnızca parmak uçları ve ayak parmaklarının

kılsız derisiyle sınırlı nöropatik ağrı görülürken, taksan tedavisi sonrası yaygın miyalji bildirilmiştir (DeAngelis ve ark., 1991; Dougherty ve ark., 2004).

Epotilonlara bağlı gelişen KİPN, klinik olarak büyük ölçüde taksan kaynaklı nöropatiye benzemekle birlikte, epotilon ile tedavi edilen hastalarda iyileşmenin daha hızlı gerçekleştiği rapor edilmiştir (Goel ve ark., 2008; Swain ve Arezzo, 2008; Yardley, 2009).

Vinkristin tedavisi sırasında duyusal semptomlar, periferik sinir hasarının klinik bulgularından önce ortaya çıkabilir; ancak büyük çaplı duysal lif tutulumu nadirdir. Vinkristin, sıklıkla kolik tarzda karın ağrısı ve kabızlıkla seyreden orta ila şiddetli otonomik disfonksiyona yol açmaktadır (Pal, 1999; Quasthoff ve Hartung, 2002; Tarlaci, 2008). Diğer otonomik belirtiler daha seyrektir (Quasthoff ve Hartung, 2002). Ayrıca, vinca alkaloidlerinin, diğer nörotoksik antineoplastik ajanlarda gözlenmeyen kranial sinir felçleriyle ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Cavaletti ve Marmiroli, 2010).

1.3. Bortezomib Grup İlaçlarına Bağlı Nörotoksisite

Bu grup ilaçların esas etki gösterdiği yapılar DRG'lerdir. Deneysel çalışmalarda, bu ajanların DRG'lerde transkripsiyon ve mRNA translasyonunda değişikliklere yol açtığı (Casafont ve ark., 2010), miyelinli ve miyelinsiz aksonlarda hasara neden olduğu gösterilmiştir (Bruna ve ark., 2010; Meregalli ve ark., 2010). Ayrıca, mitokondri ve endoplazmik retikulum düzeyinde kalsiyum iyonu dengesizliklerine yol açtığı da bildirilmiştir (Landowski ve ark., 2005; Montagut ve ark., 2006). Bu patolojik değişikliklerin, periferik nöropati gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. İlgili çalışmalar, bu ilaçların apoptozu indüklediğini ve nükleer faktör kappa B aracılığıyla, sinir büyüme faktörü inhibisyonuna neden olabileceğini de ortaya koymuştur (Montagut ve ark., 2006). Klinik olarak, ağrılı distal duysal semptomlar, nöropatik ağrı, çorap ve eldiven dağılımında distal duyusal kayıp, derin tendon reflekslerinde azalma veya kayıp ile propriosepsiyon bozuklukları yaygın olarak görülürken; belirgin motor bozukluklar genellikle nadir ve hafif düzeyde seyretmektedir (Badros ve ark., 2007; Cata ve ark., 2007).

1.4. Talidomid'e Bağlı Nörotoksisite

Talidomidin antikanser etkileri ve nörotoksisite mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, doza bağlı olarak distal parasteziler ve

duyusal kayıplar görüldüğü bildirilmektedir (Briani ve ark., 2004; Cavaletti, Beronio, ve ark., 2004; Cundari ve Cavaletti, 2009). Klinik olarak kas gücü genellikle korunmakla birlikte hafif düzeyde kas güçsüzlüğü oluşabileceği, derin tendon reflekslerinde azalma gözlenebileceği ve bazı vakalarda Lhermitte fenomeninin gelişebileceği belirtilmiştir (Cavaletti ve Marmiroli, 2010)

2. KLİNİK ÖZELLİKLER

KİPN, genellikle "eldiven ve çorap" dağılımı gösteren distal, simetrik bir duyusal nöropati olarak başlar. Ancak, daha şiddetli olgularda proksimal yönde ilerleyerek tüm ekstremiteleri etkileyebilmektedir. KİPN esas olarak duyusal sinir liflerini tutan bir nöropati olmakla birlikte, bazı hastalarda otonomik fonksiyonlar, ince motor beceriler ve propriosepsiyon da etkilenebilmektedir. Histopatolojik olarak, duyusal lif kaybı ile birlikte intraepidermal sinir lifi yoğunluğunda azalma rapor edilmiştir (Bechakra ve ark., 2018; J. Boyette-Davis ve ark., 2011; Boyette-Davis ve ark., 2018; Ventzel ve ark., 2018).

Duyusal işlev bozukluğu, hem pozitif (yanma, batma, elektrik çarpması hissi) hem de negatif (uyuşma, his kaybı) belirtilerle kendini gösterir. Bu belirtilerin bazıları, kullanılan kemoterapi ajanının tipine göre değişiklik gösterebilir. Örneğin, platin bazlı tedaviler sırasında soğuğa karşı aşırı duyarlılık sıkça bildirilen bir semptomdur. Yanma ve ani ateş benzeri ağrılar ile parestezi, hastalar tarafından sıklıkla tanımlanan belirtiler arasında yer alırken, ağrı her zaman ön planda olmayabilir (Grisold ve ark., 2012).

KİPN semptomları yalnızca tedavi sürecinde sınırlı kalmayıp, tedavi sonrasında da uzun süre devam edebilir. Özellikle çocukluk çağında kanser tanısı almış ve uzun süre sağ kalan bireylerde, KİPN'nin kalıcı etkileri dikkat çekicidir. Bu grupta, duyusal işlev bozukluğu ve buna bağlı yaşam kalitesinde belirgin azalma bildirilmiş olup, yaklaşık %48 oranında kalıcı nöropatik bulgular saptanmıştır (Kandula ve ark., 2018).

KİPN semptomları genellikle tedavinin ilk iki ayı içerisinde ortaya çıkar, tedavi süresince ilerleyici bir seyir izler ve kemoterapinin tamamlanmasından kısa bir süre sonra stabil hale gelir. Semptomların şiddeti ve ortaya çıkışı genellikle kümülatif doza bağlıdır; ancak bu durum kullanılan kemoterapi ajanının türüne göre değişkenlik gösterebilir. Literatürde, KİPN gelişen hastaların yaklaşık üçte ikisinde zaman içinde semptomlarda belirli bir düzelme gözlendiği bildirilmektedir (Barrell ve Smith, 2019).

2.1. Değerlendirme ve tanı

KİPN'nin doğru değerlendirilmesi ve tanısı, yalnızca etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için değil, aynı zamanda bu durumun epidemiyolojisinin anlaşılabilmesi açısından da büyük önem taşımaktadır.

KİPN tanısında sinir iletim çalışmaları, sıklıkla başvurulan yöntemlerdir; ancak bu yöntemler, özellikle duyusal liflerin erken etkilenmesini daha hassas biçimde ortaya koyabilen kantitatif duyusal testlere (KDT) kıyasla daha az duyarlıdır. Bununla birlikte, testlerin duyarlılığı kemoterapi tipine ve nöropatinin seyrine göre değişiklik gösterebilir. Örneğin, doketaksel veya oksaliplatin kaynaklı kronik KİPN'li hastalarda, özellikle mekanik duyumla ilişkili olarak, intraepidermal sinir lifi yoğunluğunda (ISYL) belirgin azalma gözlemlenmiş ve bu bulgular KDT değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir (Kober ve ark., 2018). Öte yandan, vinkristin tedavisi sonrasında öncelikli olarak miyelinli A-beta lifleri, ardından A-delta ve C liflerinin etkilendiği bildirilmiştir (Dougherty ve ark., 2007). Bortezomib kaynaklı KİPN olgularında ise, ISYL'de belirgin bir azalma saptanmamış, ancak PGP9.5 boyaması ile subepidermal sinir lif yoğunluğunda azalma, aksonal şişme ve sural sinirde duyusal aksiyon potansiyellerinde azalma rapor edilmiştir (Bechakra ve ark., 2018). Ayrıca, bortezomibe bağlı kalıcı KİPN vakalarında, Meissner cisimciklerinde azalma ile birlikte KDT testlerinde anormalliklere de rastlanmıştır (J. A. Boyette-Davis ve ark., 2011). Bu farklılıkların; test zamanlaması, uygulanan doz rejimleri ve bireysel faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmekte olup, KİPN'nin doğal seyrini anlamaya yönelik standart ve tutarlı değerlendirme yaklaşımlarının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

2.2. KİPN'nin Risk Faktörleri ve Duyarlılık

KİPN gelişiminde bireysel riskin belirlenmesi, erken tanı ve önleyici stratejiler açısından kritik bir öneme sahiptir. En belirgin risk faktörleri arasında kullanılan kemoterapi ajanının türü ve kümülatif doz yer almaktadır. Ancak doz rejimindeki değişikliklerin kanser sağkalımı üzerindeki etkileri, tedavi planlamasında zorluk yaratmaktadır. Bu nedenle, daha kişiselleştirilmiş doz ayarlamalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Klinik çalışmalar, KDT gibi duyusal testlerin, kemoterapiye başlanmadan önce uygulandığında subklinik duyusal eksiklikleri

saptayabildiğini göstermektedir. Bu tür eksikliklere sahip bireylerde, tedavi sürecinde klinik olarak anlamlı KİPN gelişme riski daha yüksektir. Nitekim, baş ve boyun kanseri hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada, kemoterapi öncesi KDT sonuçlarında ve ince motor fonksiyonda bozulma tespit edilen bireylerde KİPN gelişimi daha yüksek bulunmuştur (de Carvalho Barbosa ve ark., 2014; Roldan ve ark., 2018). Ayrıca, erken dönem kemoterapi sırasında gözlenen termal hiperaljezi, özellikle oksaliplatin ilişkili KİPN gelişimini öngörmede değerli bir biyobelirteç olarak önerilmektedir (Attal ve ark., 2009).

Ön çalışmalar, fonksiyonel nörogörüntüleme teknikleriyle kemoterapi öncesinde ağrı işleme bölgelerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerinin, tespit edilebildiğini ve bu değişikliklerin KİPN'ye yatkınlığı yansıtabileceğini göstermektedir (Colvin, 2019).

2.3. Genetik Yatkınlık ve Biyobelirteçler

KİPN riskini belirlemede genetik faktörler üzerine yapılan birçok çalışma mevcuttur. Çok değişkenli istatistiksel analizlerde, sigara kullanımı, azalmış kreatinin klirensi ve başlangıç nöropatisi gibi risk faktörleri tanımlanmıştır (Attal ve ark., 2009; Dimopoulos ve ark., 2011; Seretny ve ark., 2014).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, KİPN ile ilişkili çeşitli genetik varyantları tanımlamıştır. Örneğin, 1000'den fazla multipl miyelom hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, sinir fonksiyonlarıyla ilişkili 4 tanesi dahil olmak üzere toplam 13 tek nükleotid polimorfizm tanımlanmıştır (Mahmoudpour ve ark., 2018). Meme kanseri hastalarında yapılan başka bir genom çalışmasında ise, şiddetli taksan kaynaklı KİPN'nin, diyabet ve diyabetik nöropatiyle ilişkili genetik varyantlarla bağlantılı olduğu, GNGT1 genindeki rs1858826 G alelinin, KİPN riskini azalttığını göstermişlerdir (Sucheston-Campbell ve ark., 2018). Çalışmalar doğrultusunda, KİPN için tutarlı biçimde tanımlanan üç genetik biyobelirteç ortaya konmuştur; ARHGEF10 rs9657362 (nöronal morfogenez), CYP2C8 rs11572080/rs10509681 (ilaç metabolizması), FGD4 rs10771973 (Charcot-Marie-Tooth hastalığı ile ilişkili) (Diaz ve ark., 2018).

Buna ek olarak, bazı çalışmalar mitokondriyal disfonksiyonla ilişkili genetik varyantlar ile KİPN gelişimi arasında ilişki kurmuş ve bu bulgular klinik öncesi çalışma verileriyle desteklenmiştir (Kober ve ark., 2018).

3. MEKANİZMALAR

KİPN'nin kronikleşmesine neden olan temel mekanizmaların ve bu sürece katkıda bulunan faktörlerin daha iyi anlaşılması, hedefe yönelik ve etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. KİPN'nin patofizyolojisi; periferik, spinal ve supraspinal düzeylerde meydana gelen karmaşık değişiklikleri içermektedir. Bu değişiklikler, iyon kanallarındaki fonksiyon bozukluklarından hücre içi sinyal yollarındaki bozulmalara kadar geniş bir yelpazeye yayılır (Boyette-Davis ve ark., 2018; Ma ve ark., 2018).

3.1. İyon Kanalları

3.1.1. Sodyum Kanalları:

KİPN'de, diğer bazı nöropatik ağrı durumlarında olduğu gibi, sodyum kanal alt tiplerinin ekspresyonu ve aktivitesinde değişiklikler gözlenmiştir. Klinik öncesi KİPN modellerinde, özellikle küçük çaplı duysal nöronlarda Nav1.7 kanal ekspresyonunun arttığı ve bu artışın spontan nöronal aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsan DRG'sinde de benzer değişiklikler rapor edilmiştir (Dib-Hajj ve ark., 2013; Li ve ark., 2018). Ayrıca, oksaliplatin ile tedavi edilen ve kronik KİPN geliştiren hastalarda, nöronal uyarılabilirliği artıran akut Na+ kanal aktiviteleri tanımlanmıştır (Park, Goldstein, ve ark., 2009).

3.1.2. Potasyum Kanalları:

Kemoterapiye bağlı olarak primer duysal nöronlarda potasyum kanalı ekspresyonunun azaldığı, bu durumun da spontan nöronal ateşlenmede artışa yol açtığı gösterilmiştir (Wilson ve ark., 2002; Zhang ve Dougherty, 2014). Artmış Na^+ kanal aktivitesi ile birlikte azalmış K^+ kanal fonksiyonu, nöronal hiperaktiviteye neden olur. Bu bağlamda, potasyum kanal hiperpolarizasyonunu artıran ajanların KİPN semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (Deuis ve ark., 2014; Dimopoulos ve ark., 2011).

3.1.3. Kalsiyum Kanalları:

İyon kanallarının fonksiyonları ve alt tiplerindeki değişiklikler, KİPN dahil birçok nöropatik ağrı sendromunda tanımlanmıştır. Paklitaksel tedavisi sonrasında, presinaptik kalsiyum kanalı alt birimi olan α2δ1'in NMDA reseptörleriyle etkileşiminin arttığı ve bu durumun ağrılı fenotipe katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Chen ve ark., 2019). Bortezomib ile tedavi edilen farelerin DRG'lerinde Cav3.2 T tipi kalsiyum kanal düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (Tomita ve ark., 2019). Öte yandan, paklitaksel ile oluşturulan sıçan modelinde Cav3.2 ekspresyonu artmış ve bu artış, TLR4 reseptör agonisti olan lipopolisakkarit infüzyonu ile indüklenmiştir. Bu aktivite, Cav3.2 inhibitörlerinin uygulanmasıyla baskılanmıştır (Li ve ark., 2017).

4. NÖRONAL OLMAYAN MEKANİZMALAR

4.1. İnflamatuvar Süreçler ve Glial Aktivasyon

Merkezi sinir sisteminde yer alan glial hücreler ve periferik bağışıklık sistemi hücreleri, KİPN gelişiminde önemli rol oynar (Ma ve ark., 2018; Montague ve Malcangio, 2017). Paklitaksel ile indüklenen mikroglial aktivasyonun, CAMKII artışı ile birlikte BDNF aşırı ekspresyonunu uyardığı ve proinflamatuar sitokinlerden IL-6 ile NR2B glutamat reseptör alt birim ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu değişikliklerin tamamı, CB2 reseptör agonistleri ile baskılanmıştır (Wu ve ark., 2019). Başka bir çalışmada, paklitakselin IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α, INF-γ ve MCP-1 sitokinlerinde belirgin artışa neden olduğu ve bu etkinin TNF-α monoklonal antikoru olan etanersept ile azaltılabildiği gösterilmiştir (Al-Mazidi ve ark., 2018). Vinkristin ile oluşturulan bir modelde, IL-4 ve STAT sinyal yolakları azalırken, IL-1β ve TNF-α düzeyleri artmıştır (Shi ve ark., 2018). Klinik öncesi çalışmalarda, IL-10'un hem platin hem de taksan kaynaklı KİPN'nin iyileşmesinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Ma ve ark., 2018).

4.2. Makrofajlar ve Monositler

Periferik bağışıklık sistemi hücreleri olan makrofajlar ve monositler, KİPN patogenezinde etkili olabilir. Monositlerde yer alan ve nöronal hücrelerle etkileşimde bulunan kemokin CX3CL1 ve reseptörü, bu süreçte hedeflenebilecek potansiyel bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir (Montague ve Malcangio, 2017).

4.3. Matriks Metalloproteinazlar

Matriks Metalloproteinazlar, ekstraselüler matriksin yıkımında rol oynayan enzimlerdir. Paklitaksel ile tedavi edilen fare modellerinde, allodini gelişimi sırasında MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinde artış, bunların inhibitörü olan TIMP1'de ise azalma gözlenmiştir. İntratekal MMP-9 monoklonal antikoru ile yapılan tedavilerde allodini azalırken, DRG'lerde oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinde de düşüş gözlenmiştir (Tonello ve ark., 2019).

5. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ DEĞİŞİKLİKLERİ

KİPN'de merkezi sinir sistemindeki değişiklikleri değerlendiren nörogörüntüleme çalışmaları sınırlı sayıdadır. Bununla birlikte, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, KİPN tanısı olmayan kanser hastalarında bile, zararlı uyaranlara karşı ağrı işleme mekanizmalarında farklılıklar tespit edilmiştir. Bu farklılıklar, özellikle üst frontal girus, singulat korteks ve insula gibi ağrı işleminde görevli beyin bölgelerinde saptanmıştır. Ayrıca, bu hastalarda gri madde yoğunluğunda yapısal değişiklikler de bildirilmiştir (Boland ve ark., 2014; Nudelman ve ark., 2016).

6. TEDAVİ STRATEJİLERİ

Bu alandaki PN'yi önleme çalışmaları, çeşitli metodolojik ve uygulamaya yönelik zorluklarla karşı karşıyadır. Örneğin, tüm hastaların müdahale gruplarına dahil edilmesi, bazı bireylerde KİPN gelişmeyeceği gerçeği göz önüne alındığında, gereksiz müdahalelere neden olabilir ve dolayısıyla gereken örneklem büyüklüğünü artırabilir. Bu nedenle, kemoterapi öncesinde bireysel duyarlılığın belirlenmesi, klinik çalışma sonuçlarının güvenilirliğini artırma açısından umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Alternatif bir strateji olarak ise, KİPN'nin erken veya subklinik belirtilerinin ortaya çıkması durumunda, detaylı fenotipleme yoluyla bireyselleştirilmiş müdahalelerin uygulanması önerilmektedir (Colvin, 2019).

Nöroprotektif ajanların eksikliği, önemli ölçüde karşılanmamış klinik ihtiyaçların başında gelmektedir. Bugüne dek, KİPN gelişimini önlemeye yönelik çeşitli farmakolojik ajanlar değerlendirilmiş olmasına rağmen, herhangi bir ajanın klinik kullanımı için yeterli düzeyde kanıt elde edilememiştir (Hershman ve ark., 2014). Mevcut çalışmaların büyük bir bölümü küçük örneklem gruplarıyla yürütülmüş olup, metodolojik açıdan

sınırlılıklar içermektedir. Çoğu ajan, yalnızca varsayılan patofizyolojik mekanizmalar üzerinden değerlendirilmiş ve bu değerlendirmeler genellikle düşük düzeyde kanıtla desteklenmiştir. Bu kapsamda incelenen ajanlar arasında asetil-L-karnitin olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiş; amifostin, N-asetilsistein, amitriptilin, nimodipin, glutatyon, karbamazepin, E vitamini, omega-3 yağ asitleri ve oksikarbazepin de yer almıştır (Colvin, 2019).

Ağrılı ve yerleşik KİPN olgularını hedefleyen yüksek kaliteli randomize kontrollü klinik çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. Bu bağlamda, duloksetin etkinliği randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiş az sayıdaki ajanlardan biri olarak öne çıkmaktadır (Smith ve ark., 2013). Bu bulgu, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin klinik uygulama kılavuzlarına da yansımış ve duloksetin, KİPN tedavisinde önerilebilecek tek farmakolojik ajan olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, diğer nöropatik ağrı sendromlarında etkinlikleri kanıtlanmış trisiklik antidepresanlar, gabapentin ve bazı topikal ajanların (örneğin, baklofen, amitriptilin HCl ve ketamin kombinasyonu) da kullanım alanı bulabileceği bildirilmektedir (Hershman ve ark., 2014).

Farmakolojik olmayan müdahale stratejileri de KİPN yönetiminde potansiyel fayda sağlayabilmektedir; ancak bu alandaki bilimsel kanıtlar heterojen bir yapı sergilemektedir. Egzersiz, akupunktur, masaj ve beslenme düzenlemeleri gibi yaklaşımlar çeşitli klinik çalışmalarda araştırılmış olsa da, çoğu çalışma güçlü teorik temellere dayanmamaktadır (Cavaletti ve Marmiroli, 2018). Altı haftalık egzersiz temelli bir randomize kontrollü çalışmada, KİPN semptomlarında küçük ile orta düzeyde iyileşmelerin gözlendiği bildirilmiştir (Kleckner ve ark., 2018). Egzersizin kronik ağrı ve kanser hastalarında bilinen faydaları ile düşük zarar riski göz önüne alındığında, fiziksel aktivitenin artırılması KİPN yönetiminin bütüncül bir parçası olarak değerlendirilmelidir (Geneen ve ark., 2017; Wirtz ve Baumann, 2018).

7. SONUÇ

KİPN, hem kanser tedavisinin etkinliğini sınırlayan hem de hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde düşüren, klinik olarak karmaşık ve tedaviye dirençli bir durumdur. Gerek mekanistik düzeyde gerekse klinik yaklaşımlar açısından hâlen önemli bilgi boşlukları bulunmaktadır. KİPN'nin patogenezine ilişkin artan bilgiler, duyusal ve motor sinir işlevlerini etkileyen çok katmanlı süreçleri ortaya koymakta; genetik yatkınlık, immün yanıtlar, glial aktivasyon

ve iyon kanalı bozukluklarının bu sürece katkı sağladığı gösterilmektedir. Ancak, bu mekanizmaların klinik uygulamaya entegrasyonu sınırlı kalmaktadır. Günümüzde KİPN'nin önlenmesine veya semptomların hafifletilmesine yönelik kesin olarak etkili bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Bu durum, bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini ve multidisipliner bir yaklaşım benimsenmesini zorunlu kılmaktadır. Nöroprotektif yaklaşımlar, hedefe yönelik tedaviler, genetik biyobelirteçler ve fiziksel egzersiz gibi destekleyici yöntemlerin bütüncül biçimde değerlendirilmesi, KİPN yönetiminde ilerleme sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

Al-Mazidi, S., Alotaibi, M., Nedjadi, T., Chaudhary, A., Alzoghaibi, M., ve Djouhri, L. (2018). Blocking of cytokines signalling attenuates evoked and spontaneous neuropathic pain behaviours in the paclitaxel rat model of chemotherapy-induced neuropathy. *Eur J Pain*, *22*(4), 810–821. https://doi.org/10.1002/ejp.1169

Altmann, K. H., Wartmann, M., ve O'Reilly, T. (2000). Epothilones and related structures--a new class of microtubule inhibitors with potent in vivo antitumor activity. *Biochim Biophys Acta*, *1470*(3), M79–91. https://doi.org/10.1016/s0304-419x(00)00009-3

Argyriou, A. A., Koltzenburg, M., Polychronopoulos, P., Papapetropoulos, S., ve Kalofonos, H. P. (2008). Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, *66*(3), 218–228. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.01.008

Attal, N., Bouhassira, D., Gautron, M., Vaillant, J. N., Mitry, E., Lepere, C., Rougier, P., ve Guirimand, F. (2009). Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study. *Pain*, *144*(3), 245–252. https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.03.024

Badros, A., Goloubeva, O., Dalal, J. S., Can, I., Thompson, J., Rapoport, A. P., Heyman, M., Akpek, G., ve Fenton, R. G. (2007). Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer*, *110*(5), 1042–1049. https://doi.org/10.1002/cncr.22921

Barrell, K., ve Smith, A. G. (2019). Peripheral Neuropathy. *Med Clin North Am*, *103*(2), 383–397. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.006

Bechakra, M., Nieuwenhoff, M. D., van Rosmalen, J., Groeneveld, G. J., Scheltens-de Boer, M., Sonneveld, P., van Doorn, P. A., de Zeeuw, C. I., ve Jongen, J. L. (2018). Clinical, electrophysiological, and cutaneous innervation changes in patients with bortezomib-induced peripheral neuropathy reveal insight into mechanisms of neuropathic pain. *Mol Pain*, *14*, 1744806918797042. https://doi.org/10.1177/1744806918797042

Boland, E. G., Selvarajah, D., Hunter, M., Ezaydi, Y., Tesfaye, S., Ahmedzai, S. H., Snowden, J. A., ve Wilkinson, I. D. (2014). Central pain processing in chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Plos One*, *9*(5), e96474. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096474

Bollag, D. M., McQueney, P. A., Zhu, J., Hensens, O., Koupal, L., Liesch, J., Goetz, M., Lazarides, E., ve Woods, C. M. (1995). Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action. *Cancer Res*, *55*(11), 2325–2333.

Boyette-Davis, J., Xin, W., Zhang, H., ve Dougherty, P. M. (2011). Intraepidermal nerve fiber loss corresponds to the development of taxol-induced hyperalgesia and can be prevented by treatment with minocycline. *Pain*, *152*(2), 308–313. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.030

Boyette-Davis, J. A., Cata, J. P., Zhang, H., Driver, L. C., Wendelschafer-Crabb, G., Kennedy, W. R., ve Dougherty, P. M. (2011). Follow-up psychophysical studies in bortezomib-related chemoneuropathy patients. *J Pain*, *12*(9), 1017–1024. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.04.008

Boyette-Davis, J. A., Hou, S., Abdi, S., ve Dougherty, P. M. (2018). An updated understanding of the mechanisms involved in chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag*, *8*(5), 363–375. https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0020

Briani, C., Zara, G., Rondinone, R., Della Libera, S., Ermani, M., Ruggero, S., Ghirardello, A., Zampieri, S., ve Doria, A. (2004). Thalidomide neurotoxicity: prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology*, *62*(12), 2288–2290. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000130499.91775.2c

Bruna, J., Udina, E., Ale, A., Vilches, J. J., Vynckier, A., Monbaliu, J., Silverman, L., ve Navarro, X. (2010). Neurophysiological, histological and immunohistochemical characterization of bortezomib-induced neuropathy in mice. *Exp Neurol*, *223*(2), 599–608. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.02.006

Casafont, I., Berciano, M. T., ve Lafarga, M. (2010). Bortezomib induces the formation of nuclear poly(A) RNA granules enriched in Sam68 and

PABPN1 in sensory ganglia neurons. *Neurotox Res*, *17*(2), 167–178. https://doi.org/10.1007/s12640-009-9086-1

Castelli, G., Desai, K. M., ve Cantone, R. E. (2020). Peripheral Neuropathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*, *102*(12), 732–739.

Cata, J. P., Weng, H. R., Burton, A. W., Villareal, H., Giralt, S., ve Dougherty, P. M. (2007). Quantitative sensory findings in patients with bortezomib-induced pain. *J Pain*, *8*(4), 296–306. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.09.014

Cavaletti, G., Beronio, A., Reni, L., Ghiglione, E., Schenone, A., Briani, C., Zara, G., Cocito, D., Isoardo, G., Ciaramitaro, P., Plasmati, R., Pastorelli, F., Frigo, M., Piatti, M., ve Carpo, M. (2004). Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study. *Neurology*, *62*(12), 2291–2293. https://doi.org/10.1212/wnl.62.12.2291

Cavaletti, G., ve Marmiroli, P. (2010). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat Rev Neurol*, *6*(12), 657–666. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.160

Cavaletti, G., ve Marmiroli, P. (2018). Pharmacotherapy options for managing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opin Pharmacother*, *19*(2), 113–121. https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1415326

Cavaletti, G., Piatti, M., Bogliun, G., Marzorati, L., Zincone, A., Giussani, G., Colombo, N., Franchi, D., La Presa, M. T., Lissoni, A., Fei, F., Buda, A., Cundari, S., ve Zanna, C. (2004). Early predictors of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *European Journal of Neurology*, *11*, 23–23.

Chen, Y., Chen, S. R., Chen, H., Zhang, J., ve Pan, H. L. (2019). Increased alpha2delta-1-NMDA receptor coupling potentiates glutamatergic input to spinal dorsal horn neurons in chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Neurochem*, *148*(2), 252–274. https://doi.org/10.1111/jnc.14627

Colvin, L. A. (2019). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain*, *160 Suppl 1*(Suppl 1), S1–S10. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001540

Cundari, S., ve Cavaletti, G. (2009). Thalidomide chemotherapy-induced peripheral neuropathy: actual status and new perspectives with

thalidomide analogues derivatives. *Mini Rev Med Chem*, *9*(7), 760–768. https://doi.org/10.2174/138955709788452595

de Carvalho Barbosa, M., Kosturakis, A. K., Eng, C., Wendelschafer-Crabb, G., Kennedy, W. R., Simone, D. A., Wang, X. S., Cleeland, C. S., ve Dougherty, P. M. (2014). A quantitative sensory analysis of peripheral neuropathy in colorectal cancer and its exacerbation by oxaliplatin chemotherapy. *Cancer Res*, *74*(21), 5955–5962. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2060

DeAngelis, L. M., Gnecco, C., Taylor, L., ve Warrell, R. P., Jr. (1991). Evolution of neuropathy and myopathy during intensive vincristine/corticosteroid chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*, *67*(9), 2241–2246. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910501)67:9<2241::aid-cncr2820670905>3.0.co;2-a

Desforges, A. D., Hebert, C. M., Spence, A. L., Reid, B., Dhaibar, H. A., Cruz-Topete, D., Cornett, E. M., Kaye, A. D., Urits, I., ve Viswanath, O. (2022). Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An update. *Biomed Pharmacother*, *147*, 112671. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112671

Deuis, J. R., Lim, Y. L., Rodrigues de Sousa, S., Lewis, R. J., Alewood, P. F., Cabot, P. J., ve Vetter, I. (2014). Analgesic effects of clinically used compounds in novel mouse models of polyneuropathy induced by oxaliplatin and cisplatin. *Neuro Oncol*, *16*(10), 1324–1332. https://doi.org/10.1093/neuonc/nou048

Diaz, P. L., Furfari, A., Wan, B. A., Lam, H., Charames, G., Drost, L., Fefekos, A., Ohearn, S., Blake, A., Asthana, R., Chow, E., ve DeAngelis, C. (2018). Predictive biomarkers of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review. *Biomark Med*, *12*(8), 907–916. https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0427

Dib-Hajj, S. D., Yang, Y., Black, J. A., ve Waxman, S. G. (2013). The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci*, *14*(1), 49–62. https://doi.org/10.1038/nrn3404

Dimopoulos, M. A., Mateos, M. V., Richardson, P. G., Schlag, R., Khuageva, N. K., Shpilberg, O., Kropff, M., Spicka, I., Palumbo, A., Wu, K. L., Esseltine, D. L., Liu, K., Deraedt, W., Cakana, A., Van De Velde, H., ve San Miguel, J. F. (2011). Risk factors for, and reversibility of, peripheral

neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol*, *86*(1), 23–31. https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01533.x

Dougherty, P. M., Cata, J. P., Burton, A. W., Vu, K., ve Weng, H. R. (2007). Dysfunction in multiple primary afferent fiber subtypes revealed by quantitative sensory testing in patients with chronic vincristine-induced pain. *J Pain Symptom Manage*, *33*(2), 166–179. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.08.006

Dougherty, P. M., Cata, J. P., Cordella, J. V., Burton, A., ve Weng, H. R. (2004). Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. *Pain*, *109*(1-2), 132–142. https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.01.021

Fosså, S. D. (2004). Long-term sequelae after cancer therapy -: Survivorship after treatment for testicular cancer. *Acta Oncologica*, *43*(2), 134–141. https://doi.org/10.1080/02841860310023174

Geneen, L. J., Moore, R. A., Clarke, C., Martin, D., Colvin, L. A., ve Smith, B. H. (2017). Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, *4*(4), CD011279. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011279.pub3

Gill, J. S., ve Windebank, A. J. (1998). Cisplatin-induced apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. *Journal of Clinical Investigation*, *101*(12), 2842–2850. https://doi.org/Doi 10.1172/Jci1130

Goel, S., Goldberg, G. L., Kuo, D. Y., Muggia, F., Arezzo, J., ve Mani, S. (2008). Novel neurosensory testing in cancer patients treated with the epothilone B analog, ixabepilone. *Ann Oncol*, *19*(12), 2048–2052. https://doi.org/10.1093/annonc/mdn420

Grisold, W., Cavaletti, G., ve Windebank, A. J. (2012). Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol*, *14 Suppl 4*(Suppl 4), iv45–54. https://doi.org/10.1093/neuonc/nos203

Hershman, D. L., Lacchetti, C., Dworkin, R. H., Lavoie Smith, E. M., Bleeker, J., Cavaletti, G., Chauhan, C., Gavin, P., Lavino, A., Lustberg, M. B., Paice, J., Schneider, B., Smith, M. L., Smith, T., Terstriep, S., Wagner-

Johnston, N., Bak, K., Loprinzi, C. L., ve American Society of Clinical, O. (2014). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, *32*(18), 1941–1967. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0914

Kandula, T., Farrar, M. A., Cohn, R. J., Mizrahi, D., Carey, K., Johnston, K., Kiernan, M. C., Krishnan, A. V., ve Park, S. B. (2018). Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Long-term Survivors of Childhood Cancer: Clinical, Neurophysiological, Functional, and Patient-Reported Outcomes. *JAMA Neurol*, *75*(8), 980–988. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0963

Kiernan, M. C., ve Krishnan, A. V. (2006). The pathophysiology of oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Current Medicinal Chemistry*, *13*(24), 2901–2907. https://doi.org/Doi 10.2174/092986706778521904

Kleckner, I. R., Kamen, C., Gewandter, J. S., Mohile, N. A., Heckler, C. E., Culakova, E., Fung, C., Janelsins, M. C., Asare, M., Lin, P. J., Reddy, P. S., Giguere, J., Berenberg, J., Kesler, S. R., ve Mustian, K. M. (2018). Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer*, *26*(4), 1019–1028. https://doi.org/10.1007/s00520-017-4013-0

Kober, K. M., Olshen, A., Conley, Y. P., Schumacher, M., Topp, K., Smoot, B., Mazor, M., Chesney, M., Hammer, M., Paul, S. M., Levine, J. D., ve Miaskowski, C. (2018). Expression of mitochondrial dysfunction-related genes and pathways in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in breast cancer survivors. *Mol Pain*, *14*, 1744806918816462. https://doi.org/10.1177/1744806918816462

Kowalski, R. J., Giannakakou, P., ve Hamel, E. (1997). Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (Taxol(R)). *J Biol Chem*, *272*(4), 2534–2541. https://doi.org/10.1074/jbc.272.4.2534

Krishnan, A. V., Goldstein, D., Friedlander, M., ve Kiernan, M. C. (2005). Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle ve Nerve*, *32*(1), 51–60. https://doi.org/10.1002/mus.20340

Landowski, T. H., Megli, C. J., Nullmeyer, K. D., Lynch, R. M., ve Dorr, R. T. (2005). Mitochondrial-mediated disregulation of Ca2+ is a critical determinant of Velcade (PS-341/bortezomib) cytotoxicity in myeloma cell lines. *Cancer Res*, *65*(9), 3828–3836. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3684

Li, Y., North, R. Y., Rhines, L. D., Tatsui, C. E., Rao, G., Edwards, D. D., Cassidy, R. M., Harrison, D. S., Johansson, C. A., Zhang, H., ve Dougherty, P. M. (2018). DRG Voltage-Gated Sodium Channel 1.7 Is Upregulated in Paclitaxel-Induced Neuropathy in Rats and in Humans with Neuropathic Pain. *J Neurosci*, *38*(5), 1124–1136. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0899-17.2017

Li, Y., Tatsui, C. E., Rhines, L. D., North, R. Y., Harrison, D. S., Cassidy, R. M., Johansson, C. A., Kosturakis, A. K., Edwards, D. D., Zhang, H., ve Dougherty, P. M. (2017). Dorsal root ganglion neurons become hyperexcitable and increase expression of voltage-gated T-type calcium channels (Cav3.2) in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Pain*, *158*(3), 417–429. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000774

Lobert, S., Vulevic, B., ve Correia, J. J. (1996). Interaction of vinca alkaloids with tubulin: a comparison of vinblastine, vincristine, and vinorelbine. *Biochemistry*, *35*(21), 6806–6814. https://doi.org/10.1021/bi953037i

Ma, J., Kavelaars, A., Dougherty, P. M., ve Heijnen, C. J. (2018). Beyond symptomatic relief for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Targeting the source. *Cancer*, *124*(11), 2289–2298. https://doi.org/10.1002/cncr.31248

Mahmoudpour, S. H., Bandapalli, O. R., da Silva Filho, M. I., Campo, C., Hemminki, K., Goldschmidt, H., Merz, M., ve Forsti, A. (2018). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: evidence from genome-wide association studies and replication within multiple myeloma patients. *BMC Cancer*, *18*(1), 820. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4728-4

McDonald, E. S., Randon, K. R., Knight, A., ve Windebank, A. J. (2005). Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons in vitro and in vivo: a potential mechanism for neurotoxicity. *Neurobiology of Disease*, *18*(2), 305–313. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.09.013

McDonald, E. S., ve Windebank, A. J. (2002). Cisplatin-induced apoptosis of DRG neurons involves bax redistribution and cytochrome
release but not fas receptor signaling. *Neurobiology of Disease*, *9*(2), 220–233. https://doi.org/10.1006/nbdi.2001.0468

Meregalli, C., Canta, A., Carozzi, V. A., Chiorazzi, A., Oggioni, N., Gilardini, A., Ceresa, C., Avezza, F., Crippa, L., Marmiroli, P., ve Cavaletti, G. (2010). Bortezomib-induced painful neuropathy in rats: a behavioral, neurophysiological and pathological study in rats. *Eur J Pain*, *14*(4), 343–350. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.07.001

Montague, K., ve Malcangio, M. (2017). The Therapeutic Potential of Monocyte/Macrophage Manipulation in the Treatment of Chemotherapy-Induced Painful Neuropathy. *Front Mol Neurosci*, *10*, 397. https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00397

Montagut, C., Rovira, A., ve Albanell, J. (2006). The proteasome: a novel target for anticancer therapy. *Clin Transl Oncol*, *8*(5), 313–317. https://doi.org/10.1007/s12094-006-0176-8

Nudelman, K. N., McDonald, B. C., Wang, Y., Smith, D. J., West, J. D., O'Neill, D. P., Zanville, N. R., Champion, V. L., Schneider, B. P., ve Saykin, A. J. (2016). Cerebral Perfusion and Gray Matter Changes Associated With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(7), 677–683. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1276

Pal, P. K. (1999). Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, *39*(6), 323–330.

Park, S. B., Goldstein, D., Lin, C. S., Krishnan, A. V., Friedlander, M. L., ve Kiernan, M. C. (2009). Acute abnormalities of sensory nerve function associated with oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(8), 1243–1249. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.3425

Park, S. B., Lin, C. S. Y., Krishnan, A. V., Goldstein, D., Friedlander, M. L., ve Kiernan, M. C. (2009). Oxaliplatin-Induced Lhermitte's Phenomenon as a Manifestation of Severe Generalized Neurotoxicity. *Oncology*, *77*(6), 342–348. https://doi.org/10.1159/000265940

Persohn, E., Canta, A., Schoepfer, S., Traebert, M., Mueller, L., Gilardini, A., Galbiati, S., Nicolini, G., Scuteri, A., Lanzani, F., Giussani, G., ve Cavaletti, G. (2005). Morphological and morphometric analysis of

paclitaxel and docetaxel-induced peripheral neuropathy in rats. *Eur J Cancer*, *41*(10), 1460–1466. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.04.006

Peters, C. M., Jimenez-Andrade, J. M., Kuskowski, M. A., Ghilardi, J. R., ve Mantyh, P. W. (2007). An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Brain Res*, *1168*, 46–59. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.06.066

Postma, T. J., Benard, B. A., Huijgens, P. C., Ossenkoppele, G. J., ve Heimans, J. J. (1993). Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol*, *15*(1), 23–27. https://doi.org/10.1007/BF01050259

Quasthoff, S., ve Hartung, H. P. (2002). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Neurology*, *249*(1), 9–17. https://doi.org/Doi 10.1007/Pl00007853

Roldan, C. J., Johnson, C., Lee, S. O., Peng, A., Dougherty, P. M., ve Huh, B. (2018). Subclinical Peripheral Neuropathy in Patients with Head and Neck Cancer: A Quantitative Sensory Testing (QST) Study. *Pain Physician*, *21*(4), E419–E427.

Sahenk, Z., Brady, S. T., ve Mendell, J. R. (1987). Studies on the pathogenesis of vincristine-induced neuropathy. *Muscle Nerve*, *10*(1), 80–84. https://doi.org/10.1002/mus.880100115

Scuteri, A., Galimberti, A., Maggioni, D., Ravasi, M., Pasini, S., Nicolini, G., Bossi, M., Miloso, M., Cavaletti, G., ve Tredici, G. (2009). Role of MAPKs in platinum-induced neuronal apoptosis. *Neurotoxicology*, *30*(2), 312–319. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.01.003

Seretny, M., Currie, G. L., Sena, E. S., Ramnarine, S., Grant, R., MacLeod, M. R., Colvin, L. A., ve Fallon, M. (2014). Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, *155*(12), 2461–2470. https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020

Shemesh, O. A., ve Spira, M. E. (2010). Paclitaxel induces axonal microtubules polar reconfiguration and impaired organelle transport: implications for the pathogenesis of paclitaxel-induced polyneuropathy. *Acta Neuropathol*, *119*(2), 235–248. https://doi.org/10.1007/s00401-009-0586-0

Shi, Q., Cai, X., Shi, G., Lv, X., Yu, J., ve Wang, F. (2018). Interleukin-4 protects from chemotherapy-induced peripheral neuropathy in mice modal via the stimulation of IL-4/STAT6 signaling. *Acta Cir Bras*, *33*(6), 491–498. https://doi.org/10.1590/s0102-865020180060000003

Smith, E. M., Pang, H., Cirrincione, C., Fleishman, S., Paskett, E. D., Ahles, T., Bressler, L. R., Fadul, C. E., Knox, C., Le-Lindqwister, N., Gilman, P. B., Shapiro, C. L., ve Alliance for Clinical Trials in, O. (2013). Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, *309*(13), 1359–1367. https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813

Staff, N. P., Grisold, A., Grisold, W., ve Windebank, A. J. (2017). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Annals of Neurology*, *81*(6), 772–781. https://doi.org/10.1002/ana.24951

Sucheston-Campbell, L. E., Clay-Gilmour, A. I., Barlow, W. E., Budd, G. T., Stram, D. O., Haiman, C. A., Sheng, X., Yan, L., Zirpoli, G., Yao, S., Jiang, C., Owzar, K., Hershman, D., Albain, K. S., Hayes, D. F., Moore, H. C., Hobday, T. J., Stewart, J. A., Rizvi, A.,…Ambrosone, C. B. (2018). Genome-wide meta-analyses identifies novel taxane-induced peripheral neuropathy-associated loci. *Pharmacogenet Genomics*, *28*(2), 49–55. https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000318

Swain, S. M., ve Arezzo, J. C. (2008). Neuropathy associated with microtubule inhibitors: diagnosis, incidence, and management. *Clin Adv Hematol Oncol*, *6*(6), 455–467.

Ta, L. E., Espeset, L., Podratz, J., ve Windebank, A. J. (2006). Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum-DNA binding. *Neurotoxicology*, *27*(6), 992–1002. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2006.04.010

Tanner, K. D., Levine, J. D., ve Topp, K. S. (1998). Microtubule disorientation and axonal swelling in unmyelinated sensory axons during vincristine-induced painful neuropathy in rat. *J Comp Neurol*, *395*(4), 481–492.

Tarlaci, S. (2008). Vincristine-induced fatal neuropathy in non-Hodgkin's lymphoma. *Neurotoxicology*, *29*(4), 748–749. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.05.003

Tomita, S., Sekiguchi, F., Deguchi, T., Miyazaki, T., Ikeda, Y., Tsubota, M., Yoshida, S., Nguyen, H. D., Okada, T., Toyooka, N., ve Kawabata, A. (2019). Critical role of Ca(v)3.2 T-type calcium channels in the peripheral neuropathy induced by bortezomib, a proteasome-inhibiting chemotherapeutic agent, in mice. *Toxicology*, *413*, 33–39. https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.12.003

Tonello, R., Lee, S. H., ve Berta, T. (2019). Monoclonal Antibody Targeting the Matrix Metalloproteinase 9 Prevents and Reverses Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Mice. *J Pain*, *20*(5), 515–527. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.11.003

Topp, K. S., Tanner, K. D., ve Levine, J. D. (2000). Damage to the cytoskeleton of large diameter sensory neurons and myelinated axons in vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Comp Neurol*, *424*(4), 563–576.

Umapathi, T., ve Chaudhry, V. (2005). Toxic neuropathy. *Current Opinion in Neurology*, *18*(5), 574–580. https://doi.org/DOI 10.1097/01.wco.0000180158.34713.aa

Ventzel, L., Madsen, C. S., Karlsson, P., Tankisi, H., Isak, B., Fuglsang-Frederiksen, A., Jensen, A. B., Jensen, A. R., Jensen, T. S., ve Finnerup, N. B. (2018). Chronic Pain and Neuropathy Following Adjuvant Chemotherapy. *Pain Med*, *19*(9), 1813–1824. https://doi.org/10.1093/pm/pnx231

Verstappen, C. C., Koeppen, S., Heimans, J. J., Huijgens, P. C., Scheulen, M. E., Strumberg, D., Kiburg, B., ve Postma, T. J. (2005). Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology*, *64*(6), 1076–1077. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000154642.45474.28

Wilson, R. H., Lehky, T., Thomas, R. R., Quinn, M. G., Floeter, M. K., ve Grem, J. L. (2002). Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(7), 1767–1774. https://doi.org/10.1200/Jco.2002.07.056

Wirtz, P., ve Baumann, F. T. (2018). Physical Activity, Exercise and Breast Cancer - What Is the Evidence for Rehabilitation, Aftercare, and Survival? A Review. *Breast Care (Basel)*, *13*(2), 93–101. https://doi.org/10.1159/000488717

Wu, J., Hocevar, M., Bie, B., Foss, J. F., ve Naguib, M. (2019). Cannabinoid Type 2 Receptor System Modulates Paclitaxel-Induced Microglial Dysregulation and Central Sensitization in Rats. *J Pain*, *20*(5), 501–514. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.007

Yardley, D. A. (2009). Proactive management of adverse events maintains the clinical benefit of ixabepilone. *Oncologist*, *14*(5), 448–455. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0284

Yoon, M. S., Katsarava, Z., Obermann, M., Schäfers, M., Liedert, B., Dzagnidze, A., Kribben, A., Egensperger, R., Limmroth, V., Diener, H. C., ve Thomale, J. (2009). Erythropoietin overrides the triggering effect of DNA platination products in a mouse model of Cisplatin-induced neuropathy. *Bmc Neuroscience*, *10*. https://doi.org/Artn 7710.1186/1471-2202-10-77

Zhang, H., ve Dougherty, P. M. (2014). Enhanced excitability of primary sensory neurons and altered gene expression of neuronal ion channels in dorsal root ganglion in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Anesthesiology*, *120*(6), 1463–1475. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000176

BÖLÜM 7

P21 GEN VARYASYONLARI VE ÖZAFAGUS KANSERİ

Dr. Öğr. Üyesi Burak Muğdat KARAN[8]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16612186

[8] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Van, Türkiye. Mail: bkaran@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-9362-9267.

1. GİRİŞ

Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrolsüz biçimde bölünmesi ve çevre dokulara yayılmasıyla karakterize edilen, heterojen bir hastalık grubunu ifade eder (Wild ve ark., 2020). İnsan vücudu trilyonlarca hücreden oluşur ve bu hücrelerin büyük çoğunluğu yaşam döngüsü içerisinde belirli bir dengeye göre bölünür, yaşlanır ve ölür. Bu süreç, organizmanın bütünlüğünü korumak açısından hayati öneme sahiptir.

Normal hücre döngüsünde, organizmanın ihtiyacı doğrultusunda yeni hücreler oluşur; hasar gören veya yaşlanan hücreler ise programlı hücre ölümü (apoptozis) ile ortadan kaldırılır. Ancak kanser gelişimi sırasında bu düzen bozulur. Hücreler hem yapısal hem de işlevsel açıdan anormalleşir, ölmeleri gereken hücreler yaşamaya devam ederken gereksiz yeni hücreler oluşur. Bu hücreler çoğunlukla kontrolsüz biçimde bölünerek tümör adı verilen anormal doku kitlelerinin oluşmasına yol açar (Wild ve ark., 2020).

Kanser türlerinin büyük bir kısmı katı tümörler oluştururken, lösemi gibi bazı kan kanserleri dolaşım sistemi içerisinde yayılım gösterdiği için katı tümör yapısı oluşturmaz (Wild ve ark., 2020). Malign (kötü huylu) tümörler, çevre dokulara invazyon gösterme eğilimindedir ve zamanla metastaz adı verilen süreçle kan veya lenf dolaşımı yoluyla uzak organlara yayılabilir. Metastatik tümörler, primer (birincil) tümörden farklı anatomik bölgelerde yeni malign oluşumlara neden olabilir.

Buna karşılık, benign (iyi huylu) tümörler çevre dokuları istila etmez ve genellikle metastaz yapmaz. Ancak bazı benign tümörler büyük boyutlara ulaşarak çevresindeki dokulara baskı yapabilir; özellikle beyin gibi kapalı anatomik alanlarda yer aldığında yaşamı tehdit edici hale gelebilir. Ayrıca, benign tümörler genellikle yeniden büyüme (rekürrens) göstermese de malign tümörlerin tedavi sonrasında nüks etme riski daha yüksektir (Wild ve ark., 2020).

Kanser, esas olarak genetik bir hastalık olup, hücrelerin büyüme ve bölünme süreçlerini kontrol eden genlerdeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, çevresel faktörler de hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Wild ve ark., 2020). Kansere yol açan genetik değişiklikler, kalıtsal olarak ebeveynlerden aktarılabileceği gibi, yaşam boyunca hücre bölünmeleri sırasında meydana gelen DNA replikasyon hataları ya da çevresel etkenlerin neden olduğu DNA hasarları sonucunda da ortaya

çıkabilmektedir. Bu çevresel etkenler arasında tütün dumanındaki toksik kimyasallar, güneş ışığındaki ultraviyole (UV) radyasyonu ve iyonlaştırıcı radyasyon gibi faktörler yer almaktadır (Wild ve ark., 2020).

Kanser her bireyde, farklı genetik değişikliklerin bir kombinasyonu olarak ortaya çıkar. Hastalık ilerledikçe, tümör hücrelerinde ilave genetik değişiklikler meydana gelmektedir. Aynı tümör içerisinde dahi farklı hücrelerin farklı genetik profillere sahip olabileceği gösterilmiştir (Wild ve ark., 2020).

Genel olarak, kanser hücreleri normal hücrelere kıyasla daha fazla sayıda genetik mutasyon içerir. Bu mutasyonların bazıları kanserin oluşumunda etkili iken, bazıları herhangi bir etkide bulunmayabilir. Kansere yol açan genetik değişiklikler sıklıkla üç temel gen grubunu etkiler: proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarım genleri. Bu tür değişiklikler, genellikle kanserin "sürücü mutasyonları" olarak tanımlanır (Wild ve ark., 2020).

2. ÖZAFAGUS

Özofagus (yemek borusu), ağız boşluğunu mideye bağlayan ve anatomik olarak görece basit bir yapıya sahip olan tüp şeklinde bir organdır. Temel işlevi, ağız yoluyla alınan besin ve sıvıların mideye iletilmesini sağlamaktır. Bu süreçte, özofagus herhangi bir besin işleme veya emilimi gerçekleştirmez; dolayısıyla sindirim sisteminin geçiş segmentlerinden biri olarak değerlendirilir (Goetsch, 1910).

Morfolojik açıdan incelendiğinde, özofagusun yapısal organizasyonu, mide ve bağırsak gibi diğer gastrointestinal sistem organlarına kıyasla daha sade ve daha az kompleks bir mimariye sahiptir. Farklı hayvan türleri arasında histolojik farklılıklar gözlemlenmekle birlikte, özofagus genel olarak epitel hücreleri ile kaplı lümene bakan bir yüzeye, bu yüzeyi destekleyen mukoza ve submukoza tabakalarına, ayrıca kas tabakasına (muskularis) sahiptir. Submukoza; damar yapıları, bağ dokusu ve salgı bezlerini içerebilirken, muskularis tabakası özofagus boyunca iskelet kaslarından düz kaslara geçiş göstererek, proksimalden distale doğru kas yapısında değişikliklere neden olur (Goetsch, 1910).

Bu kas yapısı sayesinde özofagus, istemli başlayan yutma hareketini distal uçta refleks hareketle tamamlayarak, besinlerin mideye iletilmesini mümkün kılar. Gastroözofageal bileşke bölgesinde yer alan alt özofagus sfinkteri, mide içeriğinin tekrar özofagusa kaçmasını önleyerek, tek yönlü

taşınımın sürdürülmesini sağlar. Böylece reflü gibi fizyopatolojik durumların önlenmesinde anahtar rol oynar (Goetsch, 1910).

Özofagusun epitelyal astarı, günlük hayatta maruz kalınan fiziksel ve kimyasal zararlı etmenlere karşı belirli bir direnç kapasitesine sahip olmakla birlikte, bu epitel dokunun hasar görmesi durumunda çeşitli özofagus hastalıkları ve hatta maligniteler gelişebilmektedir. Bu sürecin en belirgin örneklerinden biri gastroözofageal reflü hastalığıdır (Fitzgerald, 2005).

Normal fizyolojik koşullarda, yutulan besinler yalnızca tek yönlü olarak özofagustan mideye iletilir. Özofagus ile mide arasındaki birleşim bölgesinde bulunan alt özofagus sfinkteri, yutma sırasında geçici olarak gevşeyerek gıdaların mideye geçişine izin verir, ardından yeniden kapanarak mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasını engeller. Ancak bazı durumlarda bu bariyer işlevi bozulur ve mide asidi yemek borusuna geri kaçar. Bu durum, "gastroözofageal reflü" olarak adlandırılmaktadır (di Pietro ve Fitzgerald, 2013).

Gastroözofageal reflünün kronikleşmesi, özofagus mukozasında iltihaplanmaya (özofajit) neden olabilir ve zamanla daha ciddi bir patolojik tabloya dönüşebilir. Bu durum, Barrett özofagusu (BE) olarak bilinen ve özofageal epitelde metaplazik değişikliklerle karakterize edilen bir hastalığa yol açabilir. Barrett özofagusu, özofagus adenokarsinomu (EAC) gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Desai ve ark., 2012).

2.1. Özofagus Kanseri

Özofagus kanseri, dünya genelinde yılda 500.000'den fazla ölümle ilişkilendirilmekte olup, bu durum küresel kanser ölümlerinin yaklaşık %5,3'ünü oluşturmaktadır. GLOBOCAN 2018 verilerine göre, yemek borusu kanseri dünya genelinde en sık görülen sekizinci kanser türü olmasına rağmen, kansere bağlı ölümler açısından altıncı sırada yer almakta ve önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (Bray ve ark., 2018). Hastalığın görülme sıklığı ve histolojik alt tipleri bölgesel farklılıklar göstermektedir (Sung ve ark., 2021). Küresel ölçekte en sık görülen histolojik alt tip özofagus skuamöz hücreli karsinom (SCC) iken, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve diğer Batı ülkelerinde esas olarak özofagus adenokarsinomu (AC) ön plandadır (Arnold ve ark., 2020; Abnet ve ark., 2018). ABD'de özofagus kanserlerinin yaklaşık

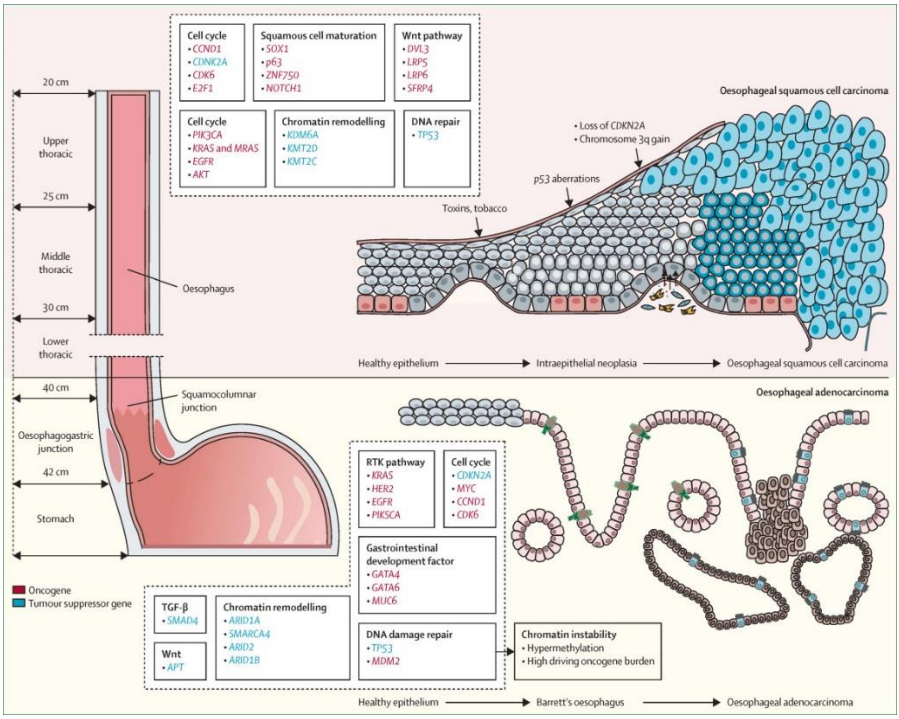
%64'ü adenokarsinom, %31'i skuamöz hücreli karsinom ve geri kalan %5'i bazal hücreli, geçişsel ve diğer nadir alt tiplerden oluşmaktadır (American Cancer Society, 2024).

Özofagus karsinomu gelişimi, genellikle özofagus mukozasında kronik inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan hücresel sinyalizasyon bozuklukları ve anormal hücre büyümesiyle ilişkilidir. Özellikle, aşırı alkol tüketiminin özofagus skuamöz hücreli karsinomu (SCC) riskini artırdığı çeşitli epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (Abnet ve ark., 2018; Islami ve ark., 2020). Özofagus adenokarsinomu (AC) açısından ise Barrett özofagusu en önemli predispozan durum olarak kabul edilmektedir (Spechler ve Souza, 2014). Tütün kullanımı hem ESCC hem de EAC için ortak bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Kamangar ve ark., 2009; Islami ve ark., 2020). Ayrıca obezite, AC riskini artırırken SCC riskini azalttığı bildirilen önemli bir metabolik faktördür (Coleman ve ark., 2018; Lagergren, 2011). Düşük sosyoekonomik düzey, A ve C vitamini ile çinko eksiklikleri, çok sıcak içeceklerin tüketimi ve insan papilloma virüsü (HPV) gibi enfeksiyonların varlığı da SCC insidansını artıran faktörler arasında yer almaktadır (Kubo ve Corley, 2004; Abnet ve ark., 2018).

SCC ve AC, özofagus kanserinin en sık görülen iki histolojik formudur. SCC genellikle özofagusun üst segmentlerinde görülmekte olup çoğu zaman mültisantrik özellik gösterir ve vakaların %25'inden fazlasında senkron tümörler saptanır. SCC'de mukozal invazyon, intraepitelyal yayılım, direkt stromal infiltrasyon ve intraduktal invazyonla progresyon izlenir. Öte yandan, AC sıklıkla özofagusun distal kısmında ve kardiada lokalizedir. Batı toplumlarında AC insidansı artış göstermektedir. Adenokarsinomlar genellikle tanı anında invazif özellik taşır, mültisantrik özellik göstermez ve proksimal submukozal ile distal subserozal yayılım eğilimindedir (Ferguson ve Skinner, 1991).

Buna ek olarak, özofagusta nadir olarak görülen malign tümörler arasında melanoma, granüler hücreli miyoblastom, lenfoma, leiomyosarkom, fibrosarkom, rabdomyosarkom ve lenfosarkom gibi türler de yer almaktadır. Genomik değişiklikler, özofagus karsinomunun başlangıcı, ilerlemesi ve metastazında temel itici faktörler olarak tanımlanmıştır (Şekil 1). Aldehit dehidrogenaz 2 (ALDH2) enzim aktivitesinin kaybı, özofagus skuamöz hücreli karsinomunun artmış prevalansı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Özofagus

skuamöz hücreli karsinomda yaygın olarak gözlemlenen genetik değişiklikler arasında **CDKN2A** geninin inaktivasyonu, **CCND1** geninin amplifikasyonu ve **RB1** kaybı yer almaktadır (Suo ve ark., 2019). Ancak, The Cancer Genome Atlas (TCGA) Konsorsiyumu'nun raporlarına göre, **CCND1** amplifikasyonu skuamöz hücreli karsinom vakalarının %57'sinde görülürken, bu oran özofagus adenokarsinomunda yalnızca %15'tir. Bu durum, hücre döngüsü kinazlarının özofagus skuamöz hücreli karsinom için özgül terapötik hedefler olabileceğini göstermektedir. Buna karşılık, özofagus adenokarsinomu vakalarında onkojenik amplifikasyonlar sık görülmektedir; örneğin, **HER2** (diğer adıyla **ERBB2**) geninin yaklaşık %32 oranında amplifikasyonu raporlanmıştır. Bu amplifikasyon, özofagus skuamöz hücreli karsinomda nadiren gözlenir ve her iki tümör tipinin farklı moleküler kırılganlıklarına işaret eder. Hem özofagus skuamöz hücreli karsinom hem de özofagus adenokarsinomda, kromatin düzenleyici enzimlerde çeşitli değişiklikler rapor edilmiştir. Özofagus skuamöz hücreli karsinomda, skuamöz hücre maturasyonu için gerekli genleri içeren **3q kromozomu** bölgesinin amplifikasyonu sık görülürken; özofagus adenokarsinomda sıklıkla **GATA4** ve **GATA6** genlerinin amplifikasyonu gözlemlenmektedir. Bu genler, gastrik adenokarsinom ile de ilişkili bulunmuştur. Son olarak, tek hücreli dizileme (single-cell sequencing) teknolojilerindeki ilerlemeler, özofagus kanserinin biyolojisine dair yeni ve derinlemesine bilgiler sağlamaktadır (Yang ve ark., 2024).



Şekil 1: Özofagus kanserinin gelişimi sırasında genomik değişiklikler (Yang ve ark., 2024)

Adenokarsinomun etiyolojisi, SCC'den anlamlı şekilde farklıdır. Uzun süreli gastrik reflüye bağlı olarak gelişen anormal glandüler metaplazi, yani Barrett özofagusu, AC'nin temel patogenez mekanizması olarak kabul edilmektedir (Leedham ve ark., 2008; Chang ve ark., 2007). Obezite ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları gibi reflüyü tetikleyen faktörlerin artmasıyla birlikte, AC insidansı başta Avrupa ve Kuzey Amerika olmak üzere birçok gelişmiş ülkede belirgin bir artış göstermektedir (di Pietro et al., 2014; Penathur ve ark., 2013).

2.2. Özofagus Kanser Etiyolojisi

Özofagus kanserinin etiyolojisi günümüzde kısmen anlaşılabilmiş olup, belirli çevresel ve yaşam tarzı faktörleri hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Batı toplumlarında SCC için başlıca risk faktörleri arasında tütün ürünlerinin kullanımı ve aşırı alkol tüketimi yer almaktadır (Prabhu ve ark., 2014). Buna karşın, AC açısından tütün kullanımı riski yalnızca orta düzeyde artırmakta ve alkol tüketimi anlamlı bir etki göstermemektedir.

Sigarayı bırakmak SCC riskini belirgin biçimde azaltmakla birlikte, AC'nin önlenmesinde etkisi sınırlı kalmaktadır. Gastroözofageal reflü hastalığı ve obezite, AC'nin başlıca risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır; ayrıca antireflü tedavilerinin uzun vadede adenokarsinom gelişimini azaltabileceği ileri sürülmektedir (Lagergren and Lagergren, 2013). Ancak kilo kaybının AC riskine etkisi üzerine mevcut kanıtlar yetersizdir. Helicobacter pylori enfeksiyonunun, AC riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiş; buna karşın, gastrointestinal mikrobiyomun diğer bileşenlerinin bu süreçteki rolü henüz netlik kazanmamıştır ve ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diyetle alınan meyve ve sebzelerin özofagus kanseri riskini azaltabileceği öne sürülmekteyse de bu konuda mevcut bilimsel veriler halen sınırlı düzeydedir. Genetik faktörlerin özofagus kanseri gelişimindeki rolü kısıtlı olsa da genetik çalışmalar hastalığın biyolojik mekanizmalarının anlaşılması, genetik ve çevresel etkileşimlerin çözülmesi ve bireye özgü koruyucu stratejilerin geliştirilmesi açısından önemli katkılar sağlayabilir (Xie ve Lagergren., 2018).

3. *P21* GENİ

CDK inhibitörü *p21* (aynı zamanda Waf1/Cip1/p21/CDKN1A olarak da bilinir), siklin-bağımlı kinaz (CDK) inhibitörlerinin CIP/Kip ailesi içerisinde yer alır (Abbas ve Dutta, 2009; Karimian ve ark.' 2016). Yaklaşık 18 kDa moleküler ağırlığa sahip olan *p21* proteini, toplamda 164 amino asitten oluşur (Kriwacki ve ark., 1996). Çeşitli yapısal ve fonksiyonel analizler, p21 proteininde yer alan özgül amino asit motiflerinin, bu proteinin hücresel süreçlerdeki rolünü belirleyici olduğunu göstermektedir. p21'in N-terminal bölgesinde, siklin ve siklin-bağımlı kinaz (CDK) etkileşimleriyle ilişkili iki önemli motif yer almaktadır: Cy1 bölgesi, siklin bağlanmasıyla ilişkili RXL motifini içerirken; K bölgesi ve ona bitişik 310 heliks yapısı, CDK'nın ATP bağlama bölgesi olan Tyr-77 üzerine bağlanarak enzimatik aktiviteyi inhibe eder (Goubin ve Ducommun, 1995; Chen ve ark., 1996; Fotedar ve ark., 1996; Lin ve ark., 1996; Russo ve ark., 1996; Wohlschlegel ve ark., 2001).

p21'in karboksi-terminal bölgesi ise, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) ile olan etkileşimiyle DNA replikasyonu ve onarımı gibi temel hücresel işlevlerde rol oynar. Bu etkileşim, PCNA'ya yüksek afinite gösteren sekiz amino asitlik PIP (PCNA-interacting protein) kutusu sayesinde gerçekleşmektedir (Chen ve ark., 1996; Prosperi, 2006; Moldovan ve ark.,

2007; Warbrick, 1998). Ayrıca bu bölgede, ikinci bir RXL motifine sahip Cy2 bölgesi, nükleer lokalizasyon sinyali (NLS), iki adet nükleus çıkış sinyali (NES), ve D-kutusu ile F-kutusu gibi yıkım motifleri yer alır (Şekil 2) (Rodriguez ve ark., 2002; Hwang ve ark., 2007; Duttu ve ark., 2015)

p21'in fonksiyonları büyük ölçüde hücresel lokalizasyonuna bağlıdır. Nükleusta bulunduğunda, CDK inhibisyonu yoluyla hücre döngüsünü baskılayarak tümör baskılayıcı bir işlev üstlenirken; sitoplazmik lokalizasyonu durumunda, apoptozun baskılanması ve hücre göçünün artırılması yoluyla onkogenik etkiler gösterebilir (Blagosklonny, 2002; Cazzalini ve ark., 2010; Cmielova ve Rezac, 2011).



Şekil 2. *p21* geninin işlevsel bölümleri (Dutto ve ark., 2015).

3.1. *P21* gen düzenlenmesi

p21, başta p53 olmak üzere çeşitli transkripsiyonel düzenleyiciler tarafından kontrol edilen çok işlevli bir CDK inhibitörüdür. *p53*, *p21*'in temel transkripsiyonel aktivatörüdür ve p21 promotör bölgesinde bulunan *p53* yanıt elemanları (p53RE) aracılığıyla bu genin ekspresyonunu doğrudan düzenler. Ayrıca, *p63* ve *p73* gibi *p53* homoloğu proteinler de *p21* transkripsiyonunu aktive edebilir (Jung ve ark., 2010). DNA hasarı ve oksidatif stres gibi hücresel stres faktörleri, p53'ün fosforilasyonunu ve stabilitesini artırarak *p21* ekspresyonunu uyarır.

TGF-β sinyallemesi de *p21* gen ekspresyonunu etkileyen önemli bir mekanizmadır. SMAD1 ve SMAD3'ün fosforilasyonu, *p21*'in aktivasyonuna katkıda bulunurken; SMAD6 ve SMAD7'nin fosforilasyonu *p21* ekspresyonunu baskılayabilir. Ayrıca, onkogenik c-Myc, SMAD'ların p21 promotörüne bağlanmasını engelleyerek TGF-β kaynaklı p21 ekspresyonunu inhibe eder (Seoane ve ark., 2004; Pavlides ve ark., 2016). Bunun dışında, Dux4, PLZF, MAPK ve c-Myc gibi birçok farklı faktör *p21* transkripsiyonunu doğrudan veya dolaylı yollarla düzenler (Xu ve ark., 2014; Wu ve ark., 2003a; Choi ve ark., 2014; Naito ve ark., 2015).

Hücre döngüsünde p21'in temel görevi, CDK'ların aktivitesini inhibe ederek G1/S ve G2/M geçişlerini düzenlemektir. *p21*; CDK1, CDK2, CDK4 ve

CDK6 ile kompleks oluşturan siklin A, D ve E'yi inhibe eder (Lee ve ark., 2009; Yagi ve ark., 2003). *p21*, özellikle DNA hasarına yanıt olarak p53 aracılığıyla aktive olur ve CDK2/siklin E kompleksini inhibe ederek hücre döngüsünü G1 fazında durdurur. Ayrıca, G2 fazında *p21*'in aşırı ekspresyonu CDK1 aktivitesini baskılayarak mitotik geçişi engelleyebilir (Choi et al., 2014; Pavlides et al., 2016; Hydbring et al., 2016). INK (*p15, p16, p18, p19*) ve CIP/KIP (*p21, p27, p57*) ailesinden CKI'ler CDK aktivitesinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. *p21*, CDK4/6'ya bağlanarak siklin D ile etkileşimini engellerken, siklin A/E/CDK2 komplekslerini de inhibe ederek hücre döngüsünün ilerlemesini durdurur (Wu ve ark., 2003b; Lee ve ark., 2009). Ayrıca, *p21*'in PCNA ile C-terminal bölgeden etkileşimi, DNA replikasyonunu inhibe ederek hücre döngüsünü durdurmada önemli bir rol oynar (Nayak ve ark., 2013; Palazzo ve ark., 2016).

Bunun yanı sıra, *p21* ekspresyonu hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve kalıcılığını da etkiler. Örneğin, IGF1 tarafından uyarılan *p21* ekspresyonu, Akt sinyal yolakları üzerinden hücre kalıcılığını artırabilir (Yu ve ark., 2015). RAS-RAF-MAPK sinyal yolları da p21'in aktivitesini hem uyarıcı hem de baskılayıcı yönde etkileyebilir. RAF'ın yüksek aktivasyonu, p21 üzerinden CDK2 ve CDK4'ü inhibe ederek döngü durmasına neden olabilirken; ılımlı RAF aktivitesi hücre proliferasyonunu teşvik eder (Hawkes ve ark., 2009). Ayrıca, STAT sinyal yolunun *p21* ekspresyonunu baskılaması, tümör hücrelerinde G1 geçişini kolaylaştırarak tümöral proliferasyonu destekleyebilir (Aachmann ve ark., 2007).

Sonuç olarak, *p21*'in transkripsiyonu çok katmanlı düzenleyici mekanizmalar tarafından kontrol edilmekte olup, hücre döngüsü regülasyonu, DNA onarımı ve hücre kalıcılığı gibi birçok temel biyolojik süreçte merkezi rol oynamaktadır.

3.2. *P21* Geninin Tümor ve Baskılayıcı Onkojenik Rolleri

p21 (Waf1/Cip1), CDK'lara bağlanarak kinaz aktivitesini inhibe eder ve bu sayede hücre döngüsünün çeşitli evrelerinde hücresel büyümenin durdurulmasına yol açar (Abbas & Dutta, 2009; Gartel ve Tyner, 2002). Ayrıca, *p21* hücresel farklılaşma ve yaşlanma süreçlerini de teşvik eder. Her ne kadar p21, klasik bir tümör baskılayıcı olarak bilinse de bazı durumlarda onkogenezis üzerinde destekleyici etkileri olduğu da gösterilmiştir. Örneğin, yüksek p21

ekspresyonu zayıf kanser prognozu ile ilişkilendirilmiştir (Winter ve ark., 2001; Xia ve ark., 2004; Zhang ve ark., 1995). Mesane kanserinde *p21* gen mutasyonları bildirilmiş olsa da genel olarak *p21*'in işlev kaybı mutasyonlarının nadir olduğu görülmüştür (Cazier ve ark., 2014; McKenzie ve ark., 1997; Patino ve ark., 1998; Shiohara ve ark., 1994). Bu bulgular, *p21*'in tümör baskılayıcı rolünün koşullara bağlı olabileceğini göstermektedir.

Genetik olarak tasarlanmış hayvan modelleri *p21*'in hem tümör baskılayıcı hem de potansiyel onkojenik etkilerini ortaya koymaktadır. *p21* eksikliği olan farelerde spontan tümör gelişimi gözlemlenmiş, bu da p21'in tümör baskılayıcı fonksiyonunu desteklemiştir (Martin-Caballero ve ark., 2001). Bununla birlikte, bu farelerde tümör gelişiminin zamanlaması *p53* eksikliği olan farelere göre daha geç olmuştur (Donehower ve ark., 1992). İlginç bir şekilde, *p21* ve *p53* eksikliği olan farelerin çaprazlanması lenfoma oluşumunu baskılamıştır (De La Cueva ve ark., 2006; Wang ve ark., 1997), bu da *p21*'in bazı koşullarda onkojenik etki gösterebileceğini düşündürmektedir (Abbas ve Dutta, 2009). Ayrıca, *p21*'in sitoplazmik aşırı ekspresyonunun meme tümör gelişimini hızlandırdığı ve siklin bağlanma motifinin doğrudan tümörijenik bir fonksiyon gösterdiği bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2010; Liu ve ark., 2007).

p21, aynı zamanda PCNA'ya bağlanarak DNA sentezi ve onarımı süreçlerinde görev yapar. Bu bağlanma, *p53* aracılığıyla büyümenin baskılanmasını sağlar ve apoptozun aktive edilmesine katkıda bulunur (Sherr ve Roberts, 1995). *p21*'in tümör baskılayıcı işlevi, başta p53 olmak üzere çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından indüklenmesi ve aynı anda siklin-bağımlı kinaz (CDK) aktivitesinin inhibe edilmesiyle doğrudan ilişkilidir (Warfel ve El-Deiry, 2013). Bu eşzamanlı mekanizmalar, p21'in hücre döngüsü düzenlenmesindeki kritik rolünü ve tümör baskılayıcı kapasitesini pekiştirmektedir. Mutant *p53*, DNA'ya etkin şekilde bağlanamadığından dolayı *p21* ekspresyonu da engellenir ve bu durum kontrolsüz hücre proliferasyonuna ve tümör oluşumuna yol açabilir (Ohkoshi ve ark., 2015).

Kronik özofagus skuamöz hücreli karsinom (SCC) hastalarından alınan örneklerle yapılan bir immünohistokimyasal analiz, p21'in bağımsız bir öngörü faktörü olduğu gösterilmiştir (Nita ve ark., 1999). Ayrıca, *p21* polimorfizmlerinin, *p53* yolunu etkileyerek özofagus tümörijenesisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (Bahl ve ark., 2000).

3.3. *P21* ve Özofagus Kanserindeki Rolü

p21^Waf1/Cip1^, hücre döngüsünün önemli bir düzenleyicisidir ve proliferating cell nuclear antigen (PCNA) ile etkileşerek hücresel büyümenin baskılanmasına ve apoptozun indüklenmesine katkıda bulunur. Bu süreç büyük ölçüde tümör baskılayıcı protein *p53* tarafından yönlendirilir (Sherr ve Roberts, 1995). *p21*, CDK aktivitesini inhibe eden bir CDK inhibitörüdür ve transkripsiyon düzeyinde *p53* tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Bu nedenle, *p21*'in *p53* aracılığıyla hücre döngüsü kontrolünün ana efektörlerinden biri olduğu düşünülmektedir (Bunz ve ark., 1998). Fonksiyonel *p53*, DNA'ya bağlanarak *p21* ifadesini uyarır. Bu durum, *p21*'in CDK2 ile etkileşerek hücre döngüsünün G1 fazında durmasını sağlayan bir kompleks oluşturmasına neden olur. Ancak mutasyona uğramış *p53*, DNA'ya etkin şekilde bağlanamaz ve bu durum *p21* ekspresyonunu azaltarak hücre döngüsü üzerindeki kontrolün kaybına ve tümör oluşumuna yol açabilir (Ohkoshi ve ark., 2015).

Nita ve arkadaşları (1999), özofagus SCC tanısı konmuş hastalardan alınan tümör örneklerinde *p21, p27, p53* ve *pRB* proteinlerinin immünohistokimyasal ekspresyonunu incelemişlerdir. Bilgisayarlı görüntü analiz sistemi kullanılarak yapılan bu çalışmada, *p27, p53* ve *pRB* ekspresyonları genel sağkalım ile ilişkilendirilmemiştir. Ancak çok değişkenli analiz sonucunda, yaş, lenf nodu tutulumu ve *p21* ekspresyonunun bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. Özellikle *p21*'in SCC'de bağımsız bir öngörü biyobelirteçi olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (Nita ve ark., 1999).

Bahl ve arkadaşlarının (2000) yaptığı bir başka çalışmada ise, atasal tip (wild-type) *p53*'e sahip özofagus kanserli hastalardaki *p21* gen varyantlarının sıklığının, p53 mutasyonları içeren tümörlerdekinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum, *p21* polimorfizmlerinin *p53* yolakları üzerindeki potansiyel etkisini ve özofagus tümör gelişiminde rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Bahl ve ark., 2000).

4. TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ VE KANSER

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), onkogenler ile tümör baskılayıcı genler arasındaki hassas dengenin korunmasında rol oynayan genetik varyasyonlardır. Bu denge, hücresel büyüme ve çoğalmanın düzenlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Hücresel büyümeyi kontrol eden

genlerin ya da bu genlerin kodladığı proteinlerin ekspresyonunda veya fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler, anormal hücre proliferasyonuna ve dolayısıyla tümör gelişimine yol açabilir. Bu tür genlerin tanımlanması ve karakterizasyonu, kanser biyolojisinin anlaşılması açısından temel bir adımdır. Aynı zamanda, bu bilgiler doğrultusunda yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi ve kanser tedavisine yönelik inovatif ilaçların geliştirilmesi de mümkün olmaktadır. Ayrıca, yeni kanser genlerinin keşfi, kanserin erken teşhisi ve önlenmesi için geliştirilecek yeni yöntemlere de katkı sağlamaktadır (Engle ve ark., 2006).

Hastalık süreçlerinde rol oynayan genlerin belirlenmesinde kullanılan en güçlü stratejilerden biri, hastalıkla ilişkili fenotiplerin haritalanmasına yönelik genetik analizlerdir. Bu analizler, çok sayıda polimorfik belirtecin kullanılmasıyla genomik düzeyde yapılır. İnsan genomu, farklı tiplerde polimorfik belirteçler içermekle birlikte, bu analizler için en uygun olanları SNP'lerdir. SNP'ler, genomik bir lokusta iki veya daha fazla alternatif bazın %1'den daha yüksek frekansla bulunması ile karakterize edilir. Bu polimorfizmler, düşük mutasyon oranları ve insan genomunun tamamında yaygın şekilde görülmeleri nedeniyle en sık karşılaşılan varyasyon türüdür (Cargill ve ark., 1999).

SNP'ler, hastalıkla ilişkili aday gen bölgelerinin tanımlanması, evrimsel genetik çalışmaların yürütülmesi ve genotipik-fenotipik ilişkilerin analiz edilmesi gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda geliştirilen yeni teknolojiler, SNP genotipleme süreçlerinin hem verimliliğini artırmış hem de maliyetlerini düşürmüştür. Bu teknolojiler sayesinde artık SNP'ler yalnızca bireysel lokuslarda değil, genom çapında yüksek yoğunluklu biçimde analiz edilebilmektedir. Bu tür büyük ölçekli SNP analizleri, birçok kompleks hastalıkta olduğu gibi kanser gelişiminde rol oynayan genetik varyantların belirlenmesinde de önemli başarılar elde edilmesini sağlamıştır (Engle ve ark., 2006).

5. *P21* Gen Polimorfizmleri

Hücre döngüsünün düzenlenmesinde kilit rol oynayan p21^WAF1/CIP1^ geni, özellikle DNA hasarına yanıt olarak p53 tümör baskılayıcı proteini aracılığıyla aktive edilen bir siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür (CDKI). Bu genin temel görevi, hücre döngüsünü G1 fazında

durdurarak DNA onarımı için zaman tanımak ve genom bütünlüğünü korumaktır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, p21 geninde meydana gelen tek nükleotid polimorfizmlerin (SNP), bu inhibitör proteinin ifadesini veya işlevini değiştirebileceğini ve böylece hücresel proliferasyonun kontrolsüz bir şekilde devam etmesine zemin hazırlayabileceğini göstermiştir (Zhou ve ark., 2001). Aşağıdaki tabloda yaygın olarak kullanılan *p21* gen polimorfizmleri gösterilmiştir.

Tablo 1: *p21* gen polimorfizmleri (Calcavente ve ark., 2023, Okomoto ve ark., 2008, Zhou ve ark., 2023., Wang ve ark., 2012, Yang ve ark., 2016).

SNP (rsID)	Açık Adı ve Notasyon	Konum / Bölge	Türü ve Etkisi
rs1801270	c.93C>A (p.Ser31Arg; S31R)	Ekzon 2, kodon 31	Non-sinönim (Ser→Arg); protein yapı/aktivite değişebilir; kanser riski ile ilişkilendirilmiş
rs1059234	c.*20C>T (*20C>T)	3′ UTR, stop kodondan 20 nt sonra	mRNA stabilitesini etkileyerek protein düzeyini değiştirebilir
rs4135234	−2266G>A	Promotor bölgesi (~2266 bp)	Transkripsiyon artışıyla p21 ekspresyonunda artış; akciğer kanseri riskini azaltmış
rs3829963	−2101C>A	Promotor, p53 bölgesine yakın	Potansiyel transkripsiyon regülasyonuna etkisi olabilir
rs762623	−1022G>A	Promotor, E2F bağlanma bölgesinde	Transkripsiyonu etkileyebilir; ekspresyon artışıyla ilişkili
rs3176352	IVS2+16G>C	İntron 2, 16 bp downstream exon–intron sınırı	Haplotype içindeki yapı taşı; bazen S31R ile birlikte çalışır

6. SONUÇ

Sonuç olarak, **p21 (WAF1/CIP1)** genindeki varyasyonlar, hücre döngüsünün düzenlenmesinde kritik rol oynamaları nedeniyle özofagus kanserinin patogenezinde önemli bir yere sahiptir. p21'in, p53 tümör baskılayıcı proteininin transkripsiyonel hedeflerinden biri olarak CDK aktivitesini inhibe etmesi, hücre çoğalmasının kontrol altında tutulmasında hayati bir işlev görmektedir. Ancak, p21 genindeki polimorfizmler veya ekspresyonundaki bozulmalar, bu düzenleyici mekanizmayı sekteye uğratarak hücre döngüsünün durdurulmasını engelleyebilir ve sonuç olarak tümör oluşumuna zemin hazırlayabilir. Yapılan çalışmalar, özellikle **p53'ün fonksiyonel olduğu tümörlerde p21 ekspresyonunun prognostik bir gösterge olabileceğini** ve genetik varyasyonlarının özofagus skuamöz hücreli karsinom gelişimiyle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, p21 gen varyasyonlarının detaylı olarak incelenmesi hem özofagus kanserinin erken tanısı hem de bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirilmesi açısından umut vaat eden bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir.

KAYNAKÇA

Aachmann, F. L., Huseby, T., & Spurkland, A. (2007). STAT signaling in the control of cell cycle and apoptosis. *Scandinavian Journal of Immunology, 66*(3), 261–268. https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2007.01976.x

Abbas, T., & Dutta, A. (2009). p21 in cancer: intricate networks and multiple activities. Nature Reviews Cancer, 9(6), 400–414. https://doi.org/10.1038/nrc2657

Abnet, C. C., Arnold, M., & Wei, W. Q. (2018). Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma. Gastroenterology, 154(2), 360–373. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.023

American Cancer Society. (2024). Key statistics for esophageal cancer. https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/about/key-statistics.html

Arnold, M., Ferlay, J., van Berge Henegouwen, M. I., & Soerjomataram, I. (2020). Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. Gut, 69(9), 1564–1571. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321600

Bahl, A., Sharma, S. C., & Julka, P. K. (2000). p21 polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer. Indian Journal of Cancer, 37(4), 163–168.

Bahl, A., Sharma, S. C., Bhatnagar, A., & Julka, P. K. (2000). p21 gene polymorphism and its association with esophageal cancer. *International Journal of Cancer, 88*(3), 407–410. https://doi.org/10.1002/1097-0215(20001101)88:3<407::AID-IJC22>3.0.CO;2-M

Blagosklonny, M. V. (2002). p21 and p53: A deadly embrace. Cell Cycle, 1(6), 458–462. https://doi.org/10.4161/cc.1.6.255

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492

Cargill, M., Altshuler, D., Ireland, J., Sklar, P., Ardlie, K., Patil, N., ... &

Lander, E. S. (1999). Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nature Genetics, 22*(3), 231–238. https://doi.org/10.1038/10290

Cavalcante, A. B. F., da Silva, D. M., Rodrigues, M. A., & de Almeida, J. R. (2023). Genetic polymorphisms of CDKN1A gene in autoimmune diseases: A systematic review. *Advances in Rheumatology, 63*(1), 1–9. https://doi.org/10.1186/s42358-023-00320-4

Cazier, J. B., et al. (2014). Whole-genome sequencing identifies genomic heterogeneity at a nucleotide and chromosomal level in bladder cancer. Nature Genetics, 46(9), 879–886.

Cazzalini, O., Sommatis, S., Tillhon, M., & Prosperi, E. (2010). Multiple roles of the cell cycle inhibitor p21CDKN1A in the DNA damage response. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 704(1-3), 12–20. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2010.01.001

Chang, A. C., Ji, H., Kim, Y. T., Han, Y., Choi, Y. S., Shim, Y. M., & Ahn, Y. C. (2007). Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Molecular mechanisms and clinical implications. *Annals of Thoracic Surgery*, *83*(4), 1140–1148.

Chen, J., Jackson, P. K., Kirschner, M. W., & Dutta, A. (1996). Separate domains of p21 involved in the inhibition of Cdk kinase and PCNA. Nature, 382(6593), 512–516. https://doi.org/10.1038/382512a0

Cheng, M., et al. (2010). Cytoplasmic p21 is a risk factor for breast cancer recurrence. The Breast Journal, 16(2), 146–154.

Choi, Y. J., Li, X., Hydbring, P., Sanda, T., Stefano, J., Christie, A. L., ... & Sicinski, P. (2014). The requirement for cyclin D function in tumor maintenance. *Cancer Cell, 26*(1), 130–144. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.04.019

Cmielova, J., & Rezac, B. (2011). p21Cip1/Waf1 protein and its function based on a subcellular localization. Journal of Cellular Biochemistry, 112(11), 3502–3506. https://doi.org/10.1002/jcb.23276

Coleman, H. G., Xie, S. H., & Lagergren, J. (2018). The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology Clinics of North America, 47(3), 515–528. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.04.001

De La Cueva, E., et al. (2006). p21Cip1 plays a critical role in the cellular response to p53-dependent apoptosis. Molecular and Cellular Biology,

26(17), 6782–6795.

Desai, T. K., Krishnan, K., Samala, N., Govind, M., & Fass, R. (2012). The incidence of oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus has been overestimated. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 36(5), 431–438.

di Pietro, M., & Fitzgerald, R. C. (2013). Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 10(2), 70–82.

di Pietro, M., Fitzgerald, R. C., & Reid, B. J. (2014). Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Past, present, and future. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *11*(12), 793–804. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.180

Donehower, L. A., et al. (1992). Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. Nature, 356(6366), 215–221.

Duttu, A., Yilmaz, D., & Demir, A. (2015). Hücre döngüsü düzenleyicileri: p21Cip1/Waf1 protein yapısı ve işlevi. Moleküler Biyoloji Dergisi, 9(2), 45–52.

Engle, L. J., Simpson, C. L., & Landers, J. E. (2006). Using high-throughput SNP technologies to study cancer. *Oncogene, 25*(11), 1594–1601. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209374

Ferguson, M. K., & Skinner, D. B. (1991). Surgical management of esophageal cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*, *20*(4), 765–782.

Fitzgerald, R. C. (2005). Molecular basis of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. Gut, 54(12), 1810–1820.

Fotedar, R., Poon, R., Dahle, Ø., & Roberts, J. M. (1996). Inhibition of Cdk2 activation by p21 is regulated by association with the Cdk subunit. Oncogene, 13(9), 1869–1874.

Gartel, A. L., & Tyner, A. L. (2002). The role of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in apoptosis. Molecular Cancer Therapeutics, 1(8), 639–649.

Goetsch E. The structure of the mammalian esophagus. Am J Anat. 1910;10:1–39.

Goubin, F., & Ducommun, B. (1995). Identification of binding domains on the

p21Cip1 protein. Oncogene, 10(12), 2281–2287.

Hawkes, E. A., Grimes, D. R., & Cunningham, D. (2009). RAF-MEK-ERK pathway in cancer therapy. *Oncology Reviews, 3*(1), 5–12. https://doi.org/10.4081/oncol.2009.5

Hwang, C. Y., Lee, C., & Kwon, K. S. (2007). Extracellular signal-regulated kinase 2-dependent phosphorylation induces cytoplasmic localization and degradation of p21Cip1. Molecular and Cellular Biology, 27(23), 8352–8364. https://doi.org/10.1128/MCB.01249-07

Hydbring, P., Malumbres, M., & Sicinski, P. (2016). Non-canonical functions of cell cycle cyclins and cyclin-dependent kinases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 17*(5), 280–292. https://doi.org/10.1038/nrm.2016.27

Islami, F., Kamangar, F., Nasrollahzadeh, D., et al. (2020). Oesophageal squamous cell carcinoma in high-risk areas of China and Iran: epidemiology and early detection. Nature Reviews Cancer, 20(6), 347–360. https://doi.org/10.1038/s41571-020-0179-1

Jung, Y. S., Qian, Y., & Chen, X. (2010). Examination of the expanding pathways for the regulation of p21 expression and activity. *Cellular Signalling, 22*(7), 1003–1012. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.01.013

Kamangar, F., Chow, W. H., Abnet, C. C., & Dawsey, S. M. (2009). Environmental causes of esophageal cancer. Gastroenterology Clinics of North America, 38(1), 27–57. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2008.12.001

Karimian, A., Ahmadi, Y., & Yousefi, B. (2016). Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage. *DNA repair*, *42*, 63–71. https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2016.04.008

Kriwacki, R. W., Hengst, L., Tennant, L., Reed, S. I., & Wright, P. E. (1996). Structural studies of p21Waf1/Cip1/Sdi1 in the free and Cdk2-bound state: Conformational disorder mediates binding diversity. Proceedings of the National Academy of Sciences, 93(21), 11504–11509. https://doi.org/10.1073/pnas.93.21.11504

Kubo, A., & Corley, D. A. (2004). Marked regional variation in adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in the United

States. Cancer, 101(7), 1370–1376. https://doi.org/10.1002/cncr.20530

Lagergren, J. (2011). Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 8(6), 340–347. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.73

Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. CA Cancer J Clin. 2013;63:232–48.

Lee, S. H., Lee, H. J., & Lee, S. K. (2009). Cell cycle regulators as therapeutic targets in cancers. *Archives of Pharmacal Research, 32*(9), 1239–1246. https://doi.org/10.1007/s12272-009-1803-x

Leedham, S. J., Preston, S. L., McDonald, S. A., Elia, G., Bhandari, P., Poller, D., & Wright, N. A. (2008). Individual crypt genetic heterogeneity and the origin of metaplastic glandular epithelium in human Barrett's esophagus. *Gut*, *57*(8), 1041–1048. https://doi.org/10.1136/gut.2007.132092

Lin, D., Shields, M. T., Ullrich, S. J., Appella, E., & Mercer, W. E. (1996). Growth arrest induced by wild-type p53 protein blocks cells prior to or near the restriction point in late G1 phase. Proceedings of the National Academy of Sciences, 89(24), 10198–10202.

Liu, Y., et al. (2007). The cyclin-dependent kinase inhibitor p21 is necessary for proper control of mammary epithelial cell proliferation and differentiation. Journal of Cell Science, 120(3), 452–461.

Martin-Caballero, J., et al. (2001). Tumor susceptibility of p21(Waf1/Cip1)-deficient mice. Cancer Research, 61(15), 6234–6238.

McKenzie, L., et al. (1997). Analysis of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene p21WAF1/CIP1 in bladder cancer. British Journal of Cancer, 75(7), 1028–1033.

Moldovan, G. L., Pfander, B., & Jentsch, S. (2007). PCNA, the maestro of the replication fork. Cell, 129(4), 665–679. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.003

Naito, A. T., Shiojima, I., Akazawa, H., Hidaka, K., Morisaki, T., Kikuchi, A., ... & Komuro, I. (2015). Developmental stage-specific biphasic roles of Wnt/β-catenin signaling in cardiomyogenesis and hematopoiesis. *PNAS, 112*(17), E2310–E2319. https://doi.org/10.1073/pnas.1500151112

Nayak, S., Das, A., & Roychoudhury, S. (2013). The role of p21 in DNA repair

and cancer therapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics, 9*(4), 630–634. https://doi.org/10.4103/0973-1482.126466

Nita, M. E., et al. (1999). Prognostic significance of p21, p27, p53 and pRB expression in esophageal squamous cell carcinoma. Oncology Reports, 6(6), 1359–1365.

Nita, M. E., Nagawa, H., Tominaga, O., Tsuno, N., Fujii, S., Sasaki, S., ... & Muto, T. (1999). Expressions of p21, p27, p53 and Rb proteins in esophageal squamous cell carcinoma: Clinical implications. *Japanese Journal of Clinical Oncology, 29*(4), 151–157. https://doi.org/10.1093/jjco/29.4.151

Ohkoshi, C., et al. (2015). Functional analysis of p53 mutants and their ability to induce p21 transcription. Molecular Oncology, 9(2), 229–239.

Ohkoshi, S., Suzuki, H., Imaeda, Y., & Ishikawa, N. (2015). Expression of p21WAF1/CIP1 and its association with p53 status in esophageal carcinoma. *Oncology Reports, 33*(4), 1871–1878. https://doi.org/10.3892/or.2015.3766

Okamoto, H., Yoshida, H., Suzuki, M., & Oka, T. (2008). Functional polymorphism in the p21 promoter associated with lung cancer risk. *Journal of Human Genetics, 53*(6), 508–515. https://doi.org/10.1007/s10038-008-0282-x

Palazzo, L., Ahel, I., & Ahel, D. (2016). SUMO and PARylation cooperate to recruit and stabilize 53BP1 at DNA damage sites. *EMBO Reports, 17*(6), 759–773. https://doi.org/10.15252/embr.201541932

Patino, W. D., et al. (1998). p21WAF1/CIP1 mutations are infrequent in primary human bladder carcinomas. International Journal of Cancer, 78(1), 31–35.

Pavlides, S. C., Zhu, B. P., & Castracane, J. (2016). TGF-β signaling in cancer. *Cancer Biology & Therapy, 17*(2), 122–129. https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1139246

Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109:822–27.

Prosperi, E. (2006). The fellowship of the rings: Distinct pools of PCNA at replication forks, repair sites and beyond. Cell Cycle, 5(20), 2307–2311. https://doi.org/10.4161/cc.5.20.3285

Rodriguez, M. S., Desterro, J. M., Lain, S., Midgley, C. A., Lane, D. P., & Hay, R. T. (2002). SUMO-1 modification activates the transcriptional response of p53. EMBO Journal, 18(22), 6455–6461. https://doi.org/10.1093/emboj/18.22.6455

Russo, A. A., Jeffrey, P. D., Patten, A. K., Massagué, J., & Pavletich, N. P. (1996). Crystal structure of the p27Kip1 cyclin-dependent-kinase inhibitor bound to the cyclin A–Cdk2 complex. Nature, 382(6589), 325–331. https://doi.org/10.1038/382325a0

Seoane, J., Le, H. V., & Massagué, J. (2004). Myc suppression of the p21^Cip1^ Cdk inhibitor influences the outcome of the p53 response to DNA damage. *Nature, 419*(6908), 729–734. https://doi.org/10.1038/nature01085

Shen, Y., et al. (2005). p21-deficiency leads to genomic instability and increased cancer susceptibility. Cell Cycle, 4(8), 1091–1096.

Sherr, C. J., & Roberts, J. M. (1995). Inhibitors of mammalian G1 cyclin-dependent kinases. Genes & Development, 9(10), 1149–1163.

Shiohara, S., et al. (1994). Mutational analysis of the p21WAF1/CIP1 gene in human brain tumors. Biochemical and Biophysical Research Communications, 204(2), 558–564.

Spechler, S. J., & Souza, R. F. (2014). Barrett's esophagus. New England Journal of Medicine, 371(9), 836–845. https://doi.org/10.1056/NEJMra1314704

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

Suo, C., Yang, Y., Yuan, Z., Zhang, T., Yang, X., Qing, T., ... & Ye, W. (2019). Alcohol intake interacts with functional genetic polymorphisms of aldehyde dehydrogenase (ALDH2) and alcohol dehydrogenase (ADH) to increase esophageal squamous cell cancer risk. *Journal of Thoracic Oncology*, *14*(4), 712-725.

Wang, N., Wang, S., Zhang, Q., Lu, Y., Wei, H., Li, W., ... & Ou, Y. (2012). Association of p21 SNPs and risk of cervical cancer among Chinese women. *BMC cancer*, *12*, 1-6.

Wang, X., et al. (1997). p21WAF1/CIP1 deficiency enhances lymphomagenesis in p53-null mice. Oncogene, 14(15), 1801–1808.

Warbrick, E. (1998). PCNA binding through a conserved motif. BioEssays, 20(3), 195–199. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(199803)20:3<195::AID-BIES6>3.0.CO;2-R

Warfel, N. A., & El-Deiry, W. S. (2013). p21WAF1 and tumourigenesis: 20 years after. *Current opinion in oncology*, *25*(1), 52–58. https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32835b639e

Wild, C. P., Weiderpass, E., & Stewart, B. W. (Eds.). (2020). *World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention*. International Agency for Research on Cancer.

Winter, S. L., et al. (2001). Elevated p21WAF1/CIP1 expression correlates with a poor prognosis in breast cancer. Clinical Cancer Research, 7(5), 1331–1337.

Wohlschlegel, J. A., Dwyer, B. T., Dhar, S. K., & Dutta, A. (2001). Inhibition of eukaryotic DNA replication by geminin binding to Cdt1. Science, 290(5500), 2309–2312. https://doi.org/10.1126/science.290.5500.2309

Wu, S., Cetinkaya, C., & Munoz-Alonso, M. J. (2003a). Myc represses p21^WAF1/CIP1^ by recruiting HDACs to the p21 promoter. *Molecular Cell, 9*(4), 725–734. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00082-5

Wu, S., He, L., Li, C., & Zhang, Y. (2003b). Regulation of p21 function by complex formation. *Cell Cycle, 2*(6), 443–446. https://doi.org/10.4161/cc.2.6.511

Xia, X., et al. (2004). High levels of p21WAF1/CIP1 expression are associated with poor prognosis in esophageal cancer. Clinical Cancer Research, 10(4), 1360–1366.

Xie, S. H., & Lagergren, J. (2018). Risk factors for oesophageal cancer. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, *36-37*, 3–8. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.11.008

Yang, H., Wang, F., Hallemeier, C. L., Lerut, T., & Fu, J. (2024). Oesophageal cancer. *Lancet (London, England)*, *404*(10466), 1991–2005. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02226-8

Yang, W., Li, Y., Ning, T., Cai, H., Chen, Z., Dong, Y., & Ke, Y. (2016). Polymorphisms in the 5' upstream regulatory region of

p21(WAF1/CIP1) and susceptibility to oesophageal squamous cell carcinoma. *Scientific reports*, *6*, 22564. https://doi.org/10.1038/srep22564

Zhang, W., et al. (1995). Expression of p21WAF1/CIP1 is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma. Cancer Research, 55(22), 5073–5076.

Zhou, B. P., Liao, Y., Xia, W., Spohn, B., Lee, M. H., & Hung, M. C. (2001). Cytoplasmic localization of p21^Cip1/WAF1^ by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells. *Nature Cell Biology, 3*(3), 245–252. https://doi.org/10.1038/35060097

Zhou, B., Liu, W., Zhang, Y., Wang, X., Liu, S., & Shi, H. (2023). Association between p21 Ser31Arg polymorphism and cancer risk: Updated meta-analysis. *Genes and Environment, 45*(1), 1–12. https://doi.org/10.1186/s41021-023-00263-2

BÖLÜM 8

MALİGN MELANOM'DA İMMÜNOTERAPÖTİK VE İMMÜNOGENETİK YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARAÇAY[9]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16612727

[9] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Van, Türkiye. mehmetkaracay@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-5301-6626

1. GİRİŞ

Malign melanom (MM), özellikle beyaz ırkta oldukça sık gözlenen ve epidermisin bazal tabakasında yer alan, pigment üretiminden sorumlu melanosit hücrelerinin, malign (kötü huylu) transformasyonu sonucunda ortaya çıkan, cilt kanserleri arasında en agresif seyreden tümör tiplerinden biridir (Ferlay ve ark., 2010; Garbe ve ark., 2022).

Aile öyküsü, genetik mutasyonlar, Ultraviyole (UV) ışınlarına maruziyet, açık ten rengi, bağışıklık sistemi kusurlarına bağlı immün baskılama ve çevresel faktörler, melanom progresyonunda rol oynayan başlıca etkenler arasında yer almaktadır (Conforti, & Zalaudek, 2021).

Melanom tedavisinin ilk basamağı primer tümörün cerrahi rezeksiyon ile uzaklaştırılmasıdır. Ancak ileri evre metastatik melanomlarda sistemik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (Newcomer ve ark., 2022). Cerrahi rezeksiyon, melanom tedavileri için tek başına yeterli değildir. Tümör derinliği (brestlow kalınlığı) 4.00 mm'den fazla ve lenf nodu metastazı bulunan hastalarda, rezeksiyon sonrası ortalama iki yıl içerisinde nüks görüldüğü bildirilmiştir (Gershenwald ve ark., 2017).

Malign melanomun çoğunluğu, cilt yüzeylerinde güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkan kutanöz melanom (KM) olarak seyrederken, daha nadir görülen formları ise gözde konjonktiva ve üvea gibi oküler alanlarda ya da oral-nazal mukoza, nazofarenks, trakeobronşiyal sistem, gastrointestinal, genitoüriner sistem gibi mukozal bölgelerde gelişebilmektedir. Güneş ışığına maruz kalmayan lokalizasyonlarda gelişen tümörler genellikle geç dönemde fark edilmekte, derin invazyon göstermekte ve tanı anında ileri evrelere ulaşmış olmaları nedeniyle daha kötü bir prognoz ile seyretmektedir (Garbe ve ark., 2022).

Konvansiyonel kemoterapi yaklaşımlarında birden fazla ajanın kombinasyonları kullanılabilmekle birlikte, melanom tedavisinde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış tek ilaç Dacarbazine'dir. Metastatik melanom hastalarında tek başına Dacarbazine uygulaması ile %15-20 oranlarında bir yanıt gözlenmesine rağmen, bu yanıtın süresi yaklaşık olarak 5-6 ay arasında sınırlı kalmış, ancak genel sağkalım üzerine anlamlı bir katkı sağlamamıştır (Luke, & Schwartz, 2013).

Radyoterapiler ise, özellikle ileri evre beyin metastazı olan hastalarda ya da cerrahi olarak eksize edilmesi mümkün olmayan lokalizasyondaki

tümörlerde palyetif amaçla uygulanmaktadır, bu yaklaşım semptomun yayılmasını önleme ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaya yönelik katkı sağlamaktadır (Çaloğlu ve ark., 2006).

Hedefe yönelik tedavilerde ise, melanom vakalarının yaklaşık %40-50'sinde tespit edilen BRAF V600E mutasyonu, Mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK)/ Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) yolağını sürekli olarak aktive hale getirerek tümör progresyonuna katkıda bulunmaktadır.

Bu mutasyona karşı hedeflenmiş BRAF inhibitörleri (Vemurafenib ve Dabrafenib) ile birlikte, Mitojen ile aktive olan protein kinaz (MEK) inhibitörleri (Trametinib ve Cobimetinib) kombinasyonlarının kullanımı hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı anlamlı düzeyde artırmıştır (Grimaldi ve ark., 2017).

Konvansiyonel tedavi yöntemlerinin sınırlı etkinliği ve hedefe yönelik ajanlara karşı uzun vadede gelişen sekonder direnç mekanizmaları göz önüne alındığında, immünoterapötik yaklaşımların önemi giderek artmıştır. İmmünoterapiler, tümör mikroçevresinde immün yanıtları yeniden düzenleme, bellek hücre oluşturabilme ve güçlü anti-tümör immün yanıtları indükleyebilme potansiyelleri sayesinde, özellikle yüksek immünojenik karaktere sahip melanom gibi tümörlerde umut vadeden bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. Bu durum, immün sistem temelli bireye özgü tedavi anlayışının gelişmesine olanak tanıyarak, temel immünolojik mekanizmalar ile klinik uygulamalar arasında köprü kurmuştur (Blank ve ark., 2016).

Bu kitap bölümünde, malign melanom tedavisinde giderek artan bir öneme sahip olan immünoterapötik stratejiler ele alınacaktır. Bu kapsamda sitokin temelli tedaviler, kontrol noktası inhibitörleri, kombine immünoterapiler, kanser aşıları ve onkolitik virüs tedavileri, adoptif hücre tedavilerinden; *ex vivo* tümör infiltre lenfosit (TİL) tedavileri, kimerik antijen reseptör (CAR) ve T hücre reseptörü (TCR) genetik mühendislik temelli tedavi yaklaşımları incelenecektir.

2. MALİGN MELANOM'DA İMMÜNOTERAPÖTİK VE İMMÜNOGENETİK YAKLAŞIMLAR

Melanom, immünoterapide önemli gelişmelerin öncüsü olmuş bir kanser türüdür. Geçmişte sınırlı tedavi seçeneklerine sahip bu hastalığın son yıllarda

immünoterapötik yaklaşımlar sayesinde sağkalımı belirgin bir şekilde uzattığı bilimsel olarak kanıtlanmıştır.

MM tedavisinde günümüzde kullanılan immünoterapötik yaklaşımlar,

- Sitokin temelli tedaviler
- Kontrol noktası inhibitörleri
- Kombine immünoterapiler
- Kanser aşıları ve onkolitik virüs tedavileri
- Adoptif hücre tedavileri (TİL, CAR ve TCR tedavi yaklaşımları)

Şeklinde beş ana başlık altında sınıflandırılmaktadır. Bu tedavi yaklaşımları tümör mikroçevresinde fonksiyonel yanıtları arttırmaya, immün sistemden kaçışı engellemeye ve sitotoksik hücresel yanıtları daha kalıcı ve uzun süreli olmalarını sağlamaya yönelik çeşitli biyolojik mekanizmalar aracılığıyla etki göstermektedir.

2.1. Sitokin temelli tedaviler

Melanom tedavisindeki ilk immünoterapi uygulamaları sitokin temelli yaklaşımlar olmuştur. Özellikle tümör antijenlerine kronik maruziyet sonucunda, anti-tümör immün yanıtları oluşturan $CD8^+$ T hücreler ve Doğal öldürücü (NK) hücreler, tükenmişlik (exhaustion) gelişimi ile birlikte efektör fonksiyonlarını kaybederler. Bu hücrelere İnterlökin-2 (IL-2) uygulamaları, onları yeniden aktive ederek, anti-tümör immün yanıt fonksiyonlarının belirli ölçüde geri kazanılmasını sağlayabilmektedir (Rosenberg S A., 2014; Jia ve ark., 2023).

Yüksek dozda IL-2 uygulaması metastatik melanom ve renal hücreli karsinomda tedavilerinde kullanılan, FDA onaylı ilk immünoterapötik ajandır. Bu tedavi yaklaşımı çok az hastada fayda sağlamış olmasına rağmen, damar endotel geçirgenliğini arttırmasından dolayı, kapiller kaçağı sendromu ve çoklu organ toksisitesi gibi yan etkiler oluşturmuştur (Buchbinder ve ark., 2025). Sistemik toksisite yan etkileri nedeniyle IL-2'nin farklı varyantları geliştirilmiştir. Mühendislik ürünü olarak, İnterlökin-2 Reseptör alfa (IL-2Rα) bölgesi kapatılıp, IL-2R beta-gamma ($\beta\gamma$) bölgelerini uyaran bu mutant formlar, $CD8^+$ bellek T hücreler ve NK hücreleri yeniden uyarırken, T regülatör (Treg) hücrelerin uyarımlarının devre dışı bırakılması sağlanmıştır (Zhou ve ark., 2023).

İnterferon-alfa (IFN-α) yüksek riskli melanom hastalarında rezeksiyon sonrası adjuvan tedavisi olarak kullanılmış, fakat yan etkileri, sağkalıma olan katkısının tartışmalı olması ve de kontrol noktası inhibitörlerinin keşfi nedeniyle günümüzde kullanımı ortadan kaldırılmıştır (Di Trolio ve ark., 2015).

IL-2 ailesinin diğer üyeleri olan IL-15 ve IL-21 ile yapılan güncel çalışmalarda, T ve NK hücre aktivasyonlarını artırarak melanom tümörlerine karşı hücresel immün yanıtları güçlendiren potansiyel sitokin adayları olarak değerlendirilmektedir (Isvoranu, & Chiritoiu-Butnaru, 2024).

2.2. Kontrol noktası inhibitör tedavileri

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI), immün yanıtların başlatılması, sürdürülmesi ve şiddetinin düzenlenmesinde görev alan hücre yüzey reseptörleridir. Bu reseptörler immün sistemde pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıtları dengeleyerek immün homeastazın korunmasında önemli rol oynarlar (Shiravand ve ark., 2022).

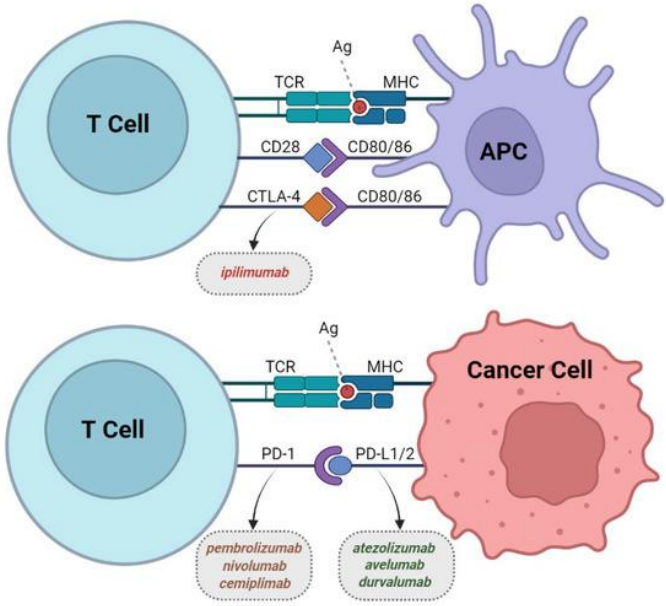
Tümör hücrelerinin, immün sistemden kaçışlarını sağlayacak mekanizmalardan biri de yüzeylerinde inhibitör reseptör ifade etmeleridir. İnhibitör reseptörlerin bloke edilmesi, immün sistem hücrelerini yeniden aktive ederek, tümör hücrelerinin temizlenmesine aracılık etmektedir. Sistemik tedavilere kıyasla, kontrol noktası inhibitörleri kalıcı bir şekilde tümör hücrelerini kontrol altında tutabilmektedir (Carlino, Larkin, & Long, 2021).

Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4), ICI'lerden ilk keşfedilenidir. Erken dönemdeki T hücre aktivasyonlarını negatif yönde düzenleyerek, baskılayan bir moleküldür. CD28 ile aynı ligand olan CD80 (B7-1)/ CD86 (B7-2) moleküllerine yaklaşık 20 kat daha yüksek afinite ile bağlanarak, T hücre aktivasyonu için gerekli eş uyaran sinyalini engeller ve böylece T hücrelerin efektör fonksiyonlarını baskılar. İpilimumab olarak bilinen bu monoklonal antikor, özellikle lenf nodlarındaki naif T hücrelerin ilk aktivasyonlarını sınırlandırır. FDA tarafından onaylanan ilk monoklonal antikordur (Walker, & Sansom, 2011). İleri evre melanom hastalarında tek başına kullanıldığında genel sağ kalımı yaklaşık on bir ay ve üç yıllık sağkalım süresinin %22 oranında arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur (Schadendorf ve ark., 2015).

Programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1), melanom dahil olmak birçok solid tümörün immünoterapisinde kullanılmaktadır. Periferdeki aktive olmuş T

hücreleri üzerinde bulunan bir inhibitör reseptördür. Programlanmış hücre ölüm-1 ligandı (PD-L1) ile bağlandığında, T hücre sinyallerini baskılayarak tümör hücrelerinin immün sistem denetiminden kaçışını kolaylaştırır. Anti-PD-1/anti-PD-L1 ve CTLA-4 monoklonal antikorları ile T hücrelerinin yeniden aktivasyonu gerçekleştirilir (Şekil 1).

İleri evre metastatik melanomda en yaygın kullanılan FDA onaylı anti-PD-1 antikorları Nivolumab ve Pembrolizumab'tır. Yapılan sağkalım çalışmalarında, tek başına Nivolumab tedavisinin genel sağkalımı 36,9 ay arttırdığı rapor edilmiştir. İpilimumab tedavisine kıyasla oldukça üstün tedavi etkinliği göstermişlerdir.



Şekil 1: CTLA-4 ve PD-1 immün kontrol noktası inhibitörlerinin etki mekanizması (Basudan, A. M., 2023).

PD-L1 inhibitörleri, PD-1 inhibitörlerinden farklı olarak doğrudan tümör hücrelerini ya da antijen sunan hücre yüzeyindeki ligandı hedef alır. Böylece T hücre üzerindeki immün baskılanmayı, immün aktivasyona dönüştürerek pro-inflamatuvar sitokin salınımına neden olur ve ayrıca tümör hücrelerinin lizis edilmesine aracılık eder. PD-L1 tedavilerinin, PD-1 terapilerine kıyasla daha sistemik bir etki oluşturduğu bilinmektedir (Mehta ve ark., 2025).

Lenfosit aktivasyon geni (LAG-3), başlıca T hücreler, NK hücreler ve Dendritik hücreler (DC) tarafından ifade edilir. Major histo-uyumluluk kompleksi (MHC) Sınıf II molekülüne yüksek afinite ile bağlanarak T hücre aktivasyonlarının baskılanmasına neden olan bir yüzey molekülüdür. Ayrıca hücre tükenmesine neden olan molekül olarak da bilinir. LAG-3'ü hedef alan FDA onaylı monoklonal antikor Relatlimab, anti-PD-1 antikoru Nivolumab ile kombine halde kullanıldığında, ileri evre metastatik melanomda tek başına Nivolumab tedavisine kıyasla, progresyonsuz sağkalımı anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca CTLA-4 ve PD-1 monoklonal antikorlarına kıyasla daha düşük immün ilişkili advers etkiye neden olduğu raporlanmıştır (Sauer ve ark., 2022).

2.3. Kombine immünoterapiler

ICI'lerin tek başına kullanımı birçok melanom hastasında direnç gelişimine sebep olmaktadır. Bu nedenle, birden fazla immünoterapi ajanı ya da konvansiyonel tedaviler ile kombine edilen stratejiler geliştirilmiştir.

Anti-CTLA-4 ve anti-PD-1 antikorlarının kombine edilerek kullanılması T hücre aktivasyonunun hem başlatıcı hem de efektör aşamalarını arttırarak sinerjik bir immün aktivasyona neden olmaktadır (Wei, Duffy, & Allison, 2018).

Radyoterapi, tümör hücrelerinde nekroza yol açarak tümör antijenlerinin salınımını artırır ve böylece immün sistemin bu antijenleri daha etkin şekilde tanımasına olanak sağlar. Bu durum, immün kontrol noktası inhibitörleri ile kombine olarak uygulandığında, anti-tümör immün yanıtların güçlenmesine katkı sağladığı belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2022).

ICI ile birlikte hedefe yönelik immünoterapi uygulamalarının (BRAF/MEK inhibitörleri) kombinasyonları, tümör mikroçevresindeki immün baskılamayı azaltarak, tümör mikroçevresine T hücrelerin infiltrasyonlarını arttırmış ve böylece daha güçlü anti-tümör immün yanıtların oluşturulması sağlanmıştır. Özellikle BRAF V600E mutasyonu taşıyan hastalarda, bu tedavi kombinasyonunun tümör küçülmesine neden olduğunu gösterilmiştir (Hu-Lieskovan ve ark., 2014).

MM tedavisinde PD-1, CTLA-4 ve LAG-3 gibi ICI terapötik yaklaşımlarının çeşitli kombinasyonlarına yönelik klinik çalışmalar yürütülmektedir. Bununla birlikte, klasik kontrol noktası inhibitörlerine (PD-1,

CTLA-4) ek olarak, immün hücre tükenmesiyle ilişkili olan TIM-3 (İmmünoglobülin ve musin domain içeren T hücre reseptörü-3), TIGIT (İmmünoglobülin ve ITIM domain içeren T hücre immün reseptörü) ve VISTA (V-domain Immünoglobülin T hücre aktivasyonu baskılayıcı reseptör) gibi yeni terapötik hedeflerin, klinik potansiyelleri üzerine de yoğunlaşılmaktadır. Özellikle PD-1 ve PD-L1 tedavilerine karşı direnç kazanan olgularda, T hücrelerin efektör fonksiyonlarını yeniden kazandırmaya yönelik bu alternatif kontrol noktalarına odaklanan stratejiler gelecekteki tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır (Ziogas ve ark., 2023).

Bu yaklaşımlara yönelik FDA onaylı bir monoklonal antikor tedavileri henüz bulunmasa da yapılan erken faz çalışmaları umut verici sonuçlar ortaya koymuştur.

2.4. Kanser aşıları

Kanser aşıları, tümöre özgül antijenlere karşı spesifik bir immün yanıt oluşturmak için geliştirilen tedavi yaklaşımlarından biridir.

Dendritik hücre (DC) aşıları, melanom hastalarının periferik kanından izole edilen $CD14^+$ monositlerin *invitro* ortamda DC'ye farklılaştırılması ve daha sonra tümör ilişkili antijenlerin, bu hücrelere yüklenmesiyle hem etkin hem de güvenli bir immün yanıt oluşturmayı amaçlayan stratejilerden biridir (Dillman, Nistor & Cornforth, 2016).

Neoantijen temelli mRNA aşıları ise tümördeki spesifik mutasyonlar sonucu oluşan ve sadece tümör hücrelerinde bulunan antijenleri hedefleyen bireye özgü tasarlanmış tedavi yaklaşımlarıdır. Tümör dokusundan elde edilen genetik bilgi aracılığıyla biyoinformatik analizler sonucunda en güçlü immünojenik antijen seçilir ve sonrasında bu antijeni kodlayacak bir mRNA dizileri sentezlenerek oluşturulur ve aşı formülasyonunda kullanılır (Weber ve ark., 2024).

Peptit ve lizat aşıları, tümör lizatı ya da melanosit antijenleri içeren peptit temelli aşılardır. Melanom hücrelerine spesifik (gp100, MART-1) antijenlerin, immün sistem tarafından tanınmasını sağlayarak, efektör T hücre yanıtlarının indüklenmesi hedeflenmektedir. Bu tedavi yaklaşımında tümör hücrelerinden elde edilen protein içerikleri ya da sentetik olarak tasarlanmış peptitler, antijen sunan hücrelere yüklenerek, tümöre özgü sitotoksik T lenfosit yanıtlarının indüklenmesi amaçlanır. Yapılan bazı klinik araştırmalarda bu tedavi

yaklaşımının adjuvan immünoterapileri ile kombine edilmesinin, nüks riskini anlamlı şekilde azalttığı belirlenmiştir (Adams ve ark., 2023)

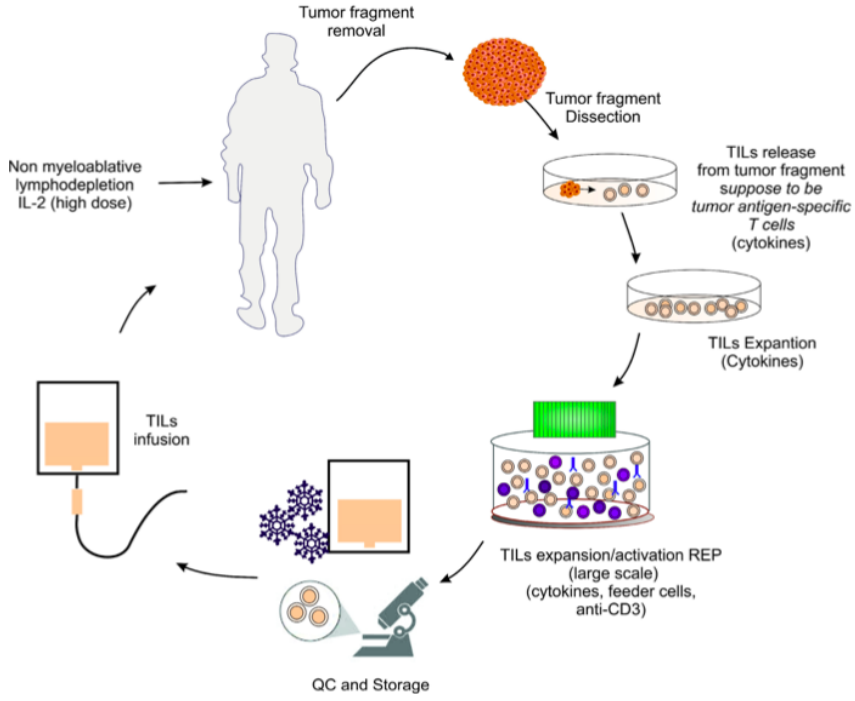
T-VEC immünoterapisi, genetik olarak değiştirilmiş bir onkolitik Herpes simpleks virüsü tip-1 (HSV-1)'dir. İleri evre metastatik ve cerrahi olarak eksizyonu mümkün olmayan melanomun, intralezyonel enjeksiyonlarla tedavi edilmesinde kullanılmaktadır. T-VEC, FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan ilk onkolitik virüstür. Etki mekanizması ise HSV-1'in genetik olarak modifiye edilmesi ile sadece tümör hücrelerini selektif bir şekilde enfekte etmesi ve ardından lizis yoluyla bu hücreleri öldürmesine dayalıdır. Virüsün neden olduğu hücre lizisi ile açığa çıkan tümör antijenleri ve virüs parçacıkları, $CD8^+$ T hücrelerinin tümör mikroçevresine göçünü indükler. Ayrıca bu terapötik yaklaşımda HSV-1 içine granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör geni (GM-CSF) eklenerek, lokal immün yanıtın daha da güçlü olması sağlanmıştır.

2.5. Adoptif hücre tedavileri

Adoptif hücre tedavileri (ACT), melanom tedavisinde, klinik olarak en etkin tedavi yaklaşımlarından biri olarak değerlendirilmektedir. Tümör mikroçevresinin immünolojik olarak baskılanmış bir yapıda olması, anti-tümör immün yanıtları oluşturacak hücrelerin infiltrasyonunu sınırlayarak immün yanıtların yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Öte yandan ICI'lere yönelik immünoterapiler zamanla direnç oluşturabilmekte ve immün ilişkili advers etkilerin ortaya çıkmasına neden olabileceğinden adoptif hücre bazlı terapötik yaklaşımlar, diğer tedavi yaklaşımlarına kıyasla daha güvenli ve etkin bir strateji olarak görülmektedir (Karaçay, M., 2023).

ACT'ler, kanser immünoterapilerinde diğer tedavi yaklaşımlarına kıyasla daha etkin ve bireye özgüdür. Farklı etki mekanizmaları ile üç farklı strateji altında incelenmektedir.

TİL'ler hastanın tümör dokusundan izole edilen T lenfositlerin, *ex vivo* ortamda IL-2 ile aktive edilmesi sonucunda çoğaltılıp, ardından lenfodeplesif bir kondisyonlama rejimi sonrasında hastaya yeniden intravenöz yolla uygulanmasına dayanmaktadır. Bu yaklaşım kapsamında TİL tedavisinde kullanılan ve metastatik melanom için geliştirilmiş ilk FDA onaylı immünoterapötik ajan Lifileucel ACT'de klinik etkinliği ile öne çıkmaktadır (Kwong, & Yang, 2024). (Şekil 2).



Şekil 2. Tümör infiltre lenfosit (TİL) immünoterapi sürecinin şematik gösterimi (de Oliveira ve ark., 2024).

Genetik mühendislik ile oluşturulan diğer bir ACT yöntemi, CAR teknolojisidir. CAR'lar başta T hücreler olmak üzere anti-tümör immüniteden sorumlu hücreler için geliştirilmektedir. MHC'den bağımsız olarak, protein, karbonhidrat ve glikolipid antijenlerine karşı hedeflenebilirler. CD19 spesifik CAR-T hücreleri ile tedavi yaklaşımları hematolojik malignitelerde oldukça etkili olurken, solid tümörlerde baskılanmış tümör mikroçevresinden dolayı düşük etkinlik gözlenmiştir (Soltantoyeh ve ark., 2021).

CAR teknolojisi yalnızca T hücrelerinde değil, aynı zamanda NK hücrelere de uygulanabilmektedir. NK hücrelerinin İnsan Lökosit Antijen (HLA) uyumuna ihtiyaç duymamaları, allojenik rejeksiyon gibi riskler taşımadıkları ve graft-versus-host komplikasyonları geliştirmediklerinden, maligniteleri hedeflemede daha güvenli ve etkin terapötik yaklaşımlar olarak kabul edilmektedir (Peng ve ark., 2024).

CAR-Makrofaj (CAR-M) tedavi yaklaşımı, solid tümörde immün sistemin yeniden şekillendirilmesi amacıyla geliştirilen oldukça yeni bir stratejidir. Tümör mikroçevrelerinde makrofajlar çift yönlü roller

üstlenebilmektedir. Bu yaklaşımda monosit/makrofajlara tümör antijenlerini tanıyan CAR, genetik yöntemlerle eklenerek doğrudan fagositik aktivite kazandırılır. Ayrıca M1 yönünde polarize edilmeye zorlanan bu makrofajlar pro-inflamatuvar sitokinler sekrete ederek, edinsel bağışıklık yanıtlarını daha da güçlendirirler (Klichinsky ve ark., 2020). Ayrıca tümör yüzeylerinde aşırı ifade edilen CD47 molekülü, makrofaj hücreleri üzerindeki SIRPα' ya bağlandığında ''beni yeme'' sinyali göndererek, tümör hücrelerinin fagositozunu engeller. CAR-M stratejileri ise anti-CD47 antikorlarıyla kombine edilerek oluşturulur ya da SIRPα sinyali taşımayan CAR tasarımı gerçekleştirilerek fagositik yanıtlar arttırılır (Klichinsky ve ark., 2020).

TCR temelli immünoterapi stratejilerinde ise tümör hücrelerine özgül hücre içi antijenler, MHC Sınıf I molekülleri aracılığıyla hücre yüzeyinde sunulur. Bu antijenleri tanıyacak ve hastadan elde edilen otolog T hücrelerin, TCR αβ zincirlerini kodlayan genleri modifiye edilir. Böylece T hücreleri spesifik olarak belirlenmiş tümör antijenine karşı hedeflenmiş olur (Rohaan ve ark., 2019).

Melanomda literatürde daha önceden tanımlanmış birçok melanosit farklılaşma antijeninin hedeflenmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. T hücrelerinin mevcut TCR'ları ile tümör antijenlerini tanımaya yönelik oluşturulan yeni TCR zincirlerinin, endojen olarak ifade edilen zincir ile yanlış eşleşmeye yol açabileceği gözlemlenmiştir. Bu nedenle TCR kompleksi taşımayan NK hücrelerinin, TCR gen terapisi için kullanımlarının daha avantajlı olabileceği düşünülmektedir (Karahan, Aras, & Sütlü, 2023).

TCR-Makrofaj (TCR-M) temelli terapi stratejileri, CAR-M stratejilerine alternatif olarak geliştirilen yeni nesil bir yaklaşımdır. CAR sistemi yalnızca hücre yüzeyindeki antijenleri tanıyabilirken, TCR-M'ler hücre içi tümör antijenlerine karşı spesifik yanıt oluşturma potansiyeline sahiptir (Chen ve ark., 2024).

3. SONUÇ

İmmünoterapi alanındaki güncel gelişmeler ve geleceğe dair yaklaşımlar mevcut tedavi stratejilerini daha da ileri taşımayı hedeflemektedir. İmmün sistemin denetiminden kaçmak için kullanılan diğer moleküller (TIGIT, TIM-3 ve LAG-3 gibi) yeni nesil immün kontrol noktası inhibitörlerinin hedefleri haline gelmiştir. PD-1/CTLA-4 kombine tedavilerine direnç gösteren

hastalarda bu yeni monoklonal antikor tedavileri T hücre aktivitesini yeniden canlandırma potansiyeli göstermektedir.

Sonuç olarak, immünoterapilerdeki hızlı gelişmeler ve yeni kombinasyon stratejileri sayesinde gelecekte melanom hastalarının büyük bir kısmında hastalığın uzun süreli kontrol altına alınması ve hatta tamamen iyileşmesi mümkün olabilmektedir. Bu alanda yapılan güncel araştırmalar, melanom tedavisinin daha güvenli, etkili ve bireye özgü hale getirerek kanser immünoterapilerinin tam potansiyelini ortaya çıkarmaya yönelik bir bakış açısı sunmaktadır.

KAYNAKÇA

Acharya, N., Sabatos-Peyton, C., & Anderson, A. C. (2020). Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape. *Journal for immunotherapy of cancer*, *8*(1), e000911. https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000911

Adams, A. M., Carpenter, E. L., Clifton, G. T., Vreeland, T. J., Chick, R. C., O'Shea, A. E., McCarthy, P. M., Kemp Bohan, P. M., Hickerson, A. T., Valdera, F. A., Tiwari, A., Hale, D. F., Hyngstrom, J. R., Berger, A. C., Jakub, J. W., Sussman, J. J., Shaheen, M. F., Yu, X., Wagner, T. E., Faries, M. B., … Peoples, G. E. (2023). Divergent clinical outcomes in a phase 2B trial of the TLPLDC vaccine in preventing melanoma recurrence and the impact of dendritic cell collection methodology: a randomized clinical trial. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*, *72*(3), 697–705. https://doi.org/10.1007/s00262-022-03272-8

Basudan, A. M. (2023). The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Clinics and Practice*, *13*(1), 22-40. https://doi.org/10.3390/clinpract13010003

Blank, C. U., Haanen, J. B., Ribas, A., & Schumacher, T. N. (2016). CANCER IMMUNOLOGY. The "cancer immunogram". *Science (New York, N.Y.)*, *352*(6286), 658–660. https://doi.org/10.1126/science.aaf2834

Buchbinder, E., Lotze, M. T., Margolin, K. A., Amaria, R., Sarnaik, A., Seery, V., Eroglu, Z., Khaddour, K., Betof Warner, A., Kluger, H. M., Sznol, M., Atkins, M. B., Mcdermott, D. F., & Silk, A. W. (2025). Role of high-dose interleukin-2 for melanoma in the age of cellular therapy. *Journal for immunotherapy of cancer*, *13*(5), e011119. https://doi.org/10.1136/jitc-2024-011119

Carlino, M. S., Larkin, J., & Long, G. V. (2021). Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet (London, England)*, *398*(10304), 1002–1014. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01206-X

Chen, K., Liu, M. L., Wang, J. C., & Fang, S. (2024). CAR-macrophage versus CAR-T for solid tumors: The race between a rising star and a superstar. *Biomolecules & biomedicine*, *24*(3), 465–476. https://doi.org/10.17305/bb.2023.9675

Chu, X., Tian, W., Wang, Z., Zhang, J., & Zhou, R. (2023). Co-inhibition of

TIGIT and PD-1/PD-L1 in Cancer Immunotherapy: Mechanisms and Clinical Trials. *Molecular cancer*, *22*(1), 93. https://doi.org/10.1186/s12943-023-01800-3

Conforti, C., & Zalaudek, I. (2021). Epidemiology and Risk Factors of Melanoma: A Review. *Dermatology practical & conceptual*, *11*(Suppl 1), e2021161S. https://doi.org/10.5826/dpc.11S1a161S

Çaloğlu, V. Y., Çaloğlu, M., Tokatlı, F., Koçak, Z., Alas, R. C., İbiş, K., ... & Uzal, C. (2006). Bir olgu nedeniyle malign melanomlarda palyatif radyoterapi. *Türk Onkoloji Dergisi*, 21 (3), 151-155. Retrievedfromhttps://dergipark.org.tr/tr/pub/iuonkder/issue/1061/12062

de Oliveira, G. A. F., de Oliveira, D. A., Nisimoto, M. Y. S. M., Rubinho, R., Gomes, H. C., Marti, L. C., & de Oliveira Filho, R. S. (2024). Advances in Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) as a Prognostic Factor and for Treating Invasive Cutaneous Melanoma. *International journal of molecular sciences*, *25*(23), 12596. https://doi.org/10.3390/ijms252312596

Di Trolio, R., Simeone, E., Di Lorenzo, G., Buonerba, C., & Ascierto, P. A. (2015). The use of interferon in melanoma patients: a systematic review. *Cytokine & growth factor reviews*, *26*(2), 203–212. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.11.008

Dillman, R. O., Nistor, G. I., & Cornforth, A. N. (2016). Dendritic cell vaccines for melanoma: past, present and future. *Melanoma management*, *3*(4), 273–289. https://doi.org/10.2217/mmt-2016-0014

Garbe, C., Amaral, T., Peris, K., Hauschild, A., Arenberger, P., Basset-Seguin, N., Bastholt, L., Bataille, V., Del Marmol, V., Dréno, B., Fargnoli, M. C., Forsea, A. M., Grob, J. J., Höller, C., Kaufmann, R., Kelleners-Smeets, N., Lallas, A., Lebbé, C., Lytvynenko, B., Malvehy, J., … European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2022). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, *170*, 236–255. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.008

Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V.,

Ross, MI., ...& for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *67*(6), 472–492. https://doi.org/10.3322/caac.21409

Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., Lazar, A. J., Faries, M. B., Kirkwood, J. M., McArthur, G. A., Haydu, L. E., Eggermont, A. M. M., Flaherty, K. T., Balch, C. M., Thompson, J. F., & for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, *67*(6), 472–492. https://doi.org/10.3322/caac.21409

Grimaldi, A. M., Simeone, E., Festino, L., Vanella, V., Strudel, M., & Ascierto, P. A. (2017). MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *American Journal of Clinical Dermatology*, *18*(6), 745–754. https://doi.org/10.1007/s40257-017-0292-y

Hu-Lieskovan, S., Robert, L., Homet Moreno, B., & Ribas, A. (2014). Combining targeted therapy with immunotherapy in BRAF-mutant melanoma: promise and challenges. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *32*(21), 2248–2254. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.1377

Isvoranu, G., & Chiritoiu-Butnaru, M. (2024). Therapeutic potential of interleukin-21 in cancer. *Frontiers in immunology*, *15*, 1369743. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1369743

Jia, H., Yang, H., Xiong, H., & Luo, K. Q. (2023). NK cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Frontiers in immunology*, *14*, 1303605. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1303605

Karaçay, M. (2023). *Malign melanom hastalarında tümör ile ilişkili antijenlerin belirlenmesi* (Yayımlanmış doktora tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/

Karahan, Z. S., Aras, M., & Sütlü, T. (2023). TCR-NK Cells: A Novel Source

for Adoptive Immunotherapy of Cancer. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology, 40(1), 1–10. https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2022.2022.0534

Klichinsky, M., Ruella, M., Shestova, O., Lu, X. M., Best, A., Zeeman, M., Schmierer, M., Gabrusiewicz, K., Anderson, N. R., Petty, N. E., Cummins, K. D., Shen, F., Shan, X., Veliz, K., Blouch, K., Yashiro-Ohtani, Y., Kenderian, S. S., Kim, M. Y., O'Connor, R. S., Wallace, S. R., … Gill, S. (2020). Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy. *Nature biotechnology*, *38*(8), 947–953. https://doi.org/10.1038/s41587-020-0462-y

Klichinsky, M., Ruella, M., Shestova, O., Lu, X. M., Best, A., Zeeman, M., Schmierer, M., Gabrusiewicz, K., Anderson, N. R., Petty, N. E., Cummins, K. D., Shen, F., Shan, X., Veliz, K., Blouch, K., Yashiro-Ohtani, Y., Kenderian, S. S., Kim, M. Y., O'Connor, R. S., Wallace, S. R., … Gill, S. (2020). Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy. *Nature biotechnology*, *38*(8), 947–953. https://doi.org/10.1038/s41587-020-0462-y

Kwong, M. L. M., & Yang, J. C. (2024). Lifileucel: FDA-approved T-cell therapy for melanoma. *The oncologist*, *29*(8), 648–650. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae136

Luke, J. J., & Schwartz, G. K. (2013). Chemotherapy in the management of advanced cutaneous malignant melanoma. *Clinics in Dermatology*, *31*(3), 290–297. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2012.08.016

Mehta, A., Motavaf, M., Nebo, I., Luyten, S., Osei-Opare, K. D., & Gru, A. A. (2025). Advancements in Melanoma Treatment: A Review of PD-1 Inhibitors, T-VEC, mRNA Vaccines, and Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy in an Evolving Landscape of Immunotherapy. *Journal of clinical medicine*, *14*(4), 1200. https://doi.org/10.3390/jcm14041200

Peng, L., Sferruzza, G., Yang, L., Zhou, L., & Chen, S. (2024). CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors. *Cellular & molecular immunology*, *21*(10), 1089–1108. https://doi.org/10.1038/s41423-024-01207-0

Rohaan, M. W., Wilgenhof, S., & Haanen, J. B. A. G. (2019). Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Archiv : an International*

Journal of Pathology, *474*(4), 449–461. https://doi.org/10.1007/s00428-018-2484-0

Rosenberg S. A. (2014). IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *192*(12), 5451–5458. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1490019

Sauer, N., Szlasa, W., Jonderko, L., Oślizło, M., Kunachowicz, D., Kulbacka, J., & Karłowicz-Bodalska, K. (2022). LAG-3 as a Potent Target for Novel Anticancer Therapies of a Wide Range of Tumors. *International journal of molecular sciences*, *23*(17), 9958. https://doi.org/10.3390/ijms23179958

Schadendorf, D., Hodi, F. S., Robert, C., Weber, J. S., Margolin, K., Hamid, O., Patt, D., Chen, T. T., Berman, D. M., & Wolchok, J. D. (2015). Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *33*(17), 1889–1894. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736

Shiravand, Y., Khodadadi, F., Kashani, S. M. A., Hosseini-Fard, S. R., Hosseini, S., Sadeghirad, H., ... & Kulasinghe, A. (2022). Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, *29*(5), 3044–3060. https://doi.org/10.3390/curroncol29050247

Soltantoyeh, T., Akbari, B., Karimi, A., Mahmoodi Chalbatani, G., Ghahri-Saremi, N., Hadjati, J., Hamblin, M. R., & Mirzaei, H. R. (2021). Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy for Metastatic Melanoma: Challenges and Road Ahead. *Cells*, *10*(6), 1450. https://doi.org/10.3390/cells10061450

Tagliamento, M., Agostinetto, E., Borea, R., Brandão, M., Poggio, F., Addeo, A., & Lambertini, M. (2021). VISTA: A Promising Target for Cancer Immunotherapy?. *ImmunoTargets and therapy*, *10*, 185–200. https://doi.org/10.2147/ITT.S260429

Walker, L. S., & Sansom, D. M. (2011). The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nature reviews. Immunology*, *11*(12), 852–863. https://doi.org/10.1038/nri3108

Weber, J. S., Carlino, M. S., Khattak, A., Meniawy, T., Ansstas, G., Taylor, M. H., Kim, K. B., McKean, M., Long, G. V., Sullivan, R. J., Faries, M.,

Tran, T. T., Cowey, C. L., Pecora, A., Shaheen, M., Segar, J., Medina, T., Atkinson, V., Gibney, G. T., Luke, J. J., … Zaks, T. (2024). Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet (London, England)*, *403*(10427), 632–644. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02268-7

Wei, S. C., Duffy, C. R., & Allison, J. P. (2018). Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer discovery*, *8*(9), 1069–1086. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0367

Williams, G. J., Hong, A. M., & Thompson, J. F. (2024). Treatment of melanoma brain metastases with radiation and immunotherapy or targeted therapy: A systematic review with meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*, *202*, 104462. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104462

Zhang, Z., Liu, X., Chen, D., & Yu, J. (2022). Radiotherapy combined with immunotherapy: the dawn of cancer treatment. *Signal transduction and targeted therapy*, *7*(1), 258. https://doi.org/10.1038/s41392-022-01102-y

Zhou, Y., Quan, G., Liu, Y., Shi, N., Wu, Y., Zhang, R., Gao, X., & Luo, L. (2023). The application of Interleukin-2 family cytokines in tumor immunotherapy research. *Frontiers in immunology*, *14*, 1090311. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1090311

Ziogas, D. C., Theocharopoulos, C., Lialios, P. P., Foteinou, D., Koumprentziotis, I. A., Xynos, G., & Gogas, H. (2023). Beyond CTLA-4 and PD-1 Inhibition: Novel Immune Checkpoint Molecules for Melanoma Treatment. *Cancers*, *15*(10), 2718. https://doi.org/10.3390/cancers15102718

BÖLÜM 9

KANSER BİYOLOJİSİNDE ENTOZ VE OTOFAJİNİN KESİŞEN YOLLARI: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE TERAPÖTİK PERSPEKTİF

Dr. Öğr. Üyesi Özge ALVUR[10], Dr. Öğr. Üyesi Gülşah EVYAPAN[11]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16612763

[10] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Van, Türkiye. ozgealvur@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-9802-9404
[11] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Van, Türkiye. gulsahevyapan@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-9870-4783

1. GİRİŞ

Programlı hücre ölüm mekanizmaları, çok hücreli organizmalarda gelişimsel süreçlerin düzenlenmesinden dokusal homeostazın korunmasına, enfeksiyon ve neoplazi gibi patolojik durumların kontrol altına alınmasına kadar geniş bir biyolojik spektrumda kritik roller üstlenmektedir. Günümüzde, bu ölüm mekanizmalarının yalnızca klasik tipleriyle (apoptoz, nekroz) sınırlı olmadığı, hücrelerin çevresel stres faktörlerine ve içsel metabolik sinyallere karşı çok daha esnek ve karmaşık programlarla cevap verdiği anlaşılmıştır. Bu doğrultuda, son yıllarda bilimsel ilgiyi üzerine çeken iki mekanizma -entoz ve otofaji- hem hücresel düzeyde yaşam/ölüm kararlarının şekillendirilmesinde hem de kanser gibi karmaşık hastalıkların patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır.

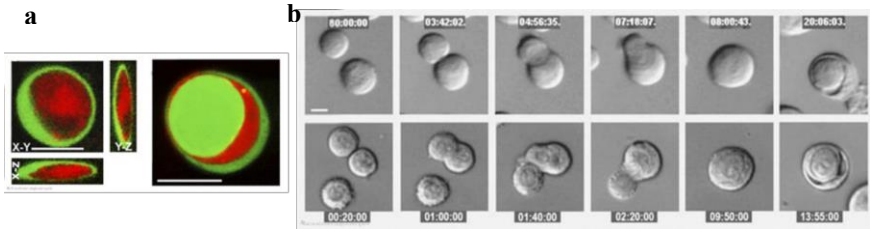
Entoz, ilk olarak 'hücre kanibalizmi' olarak tanımlanmış, genellikle aynı veya farklı türden fagositik olmayan hücrelerin canlı hücreleri yutması ile karakterize edilen apoptotik olmayan bir hücre ölüm biçimidir. Bu olay, özellikle malign dokularda sık gözlemlenen, ancak fizyolojik doku yenilenmesinde de izlenebilen bir süreçtir. Entozda invaze olan hücrenin (entotik hücre) her zaman ölmesi gerekmediği, bazı durumlarda bu hücrenin genetik materyalinin yutan hücrede kalıcı değişikliklere yol açabileceği, poliploidi veya anöploidi gelişimini tetikleyerek tümör heterojenitesine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Öte yandan, otofaji; hücre içi organel ve proteinlerin lizozomal sistem aracılığıyla geri dönüşümünü sağlayan, hem sağkalım hem de programlı hücre ölümü yönünde işlev görebilen mayalardan memelilere kadar yüksek düzeyde korunmuş bir süreçtir. Enerji stresi, hipoksi veya glukoz yoksunluğu gibi metabolik tehditler altında aktive olan otofaji, hücreyi kısa vadeli adaptasyona yönlendirse de, bu yanıtın yetersiz veya aşırı olması durumunda hücreyi ölüm yolağına da sokabilmektedir.

Bu iki mekanizmanın kesişim noktaları giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Özellikle AMPK ve mTORC1 gibi enerji duyarlı sinyal yolaklarının hem entozun hem de otofajinin düzenlenmesinde rol alması, bu süreçlerin birbirinden bağımsız olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, her iki mekanizmanın da vezikül oluşumu, lizozomal füzyon ve içerik degradasyonu gibi benzer hücresel davranışlar sergilemesi entoz ve otofaji arasındaki etkileşimlerin daha detaylı anlaşılmasını gerekli kılmaktadır.

Bu bölümde, entoz ve otofajinin temel moleküler mekanizmaları detaylandırılarak, bu süreçlerin kanser biyolojisindeki rolleri, birbirleriyle ilişkileri ve terapötik hedef potansiyelleri tartışılacaktır.

2. ENTOZUN TANIMI VE HÜCRESEL MEKANİZMALARI

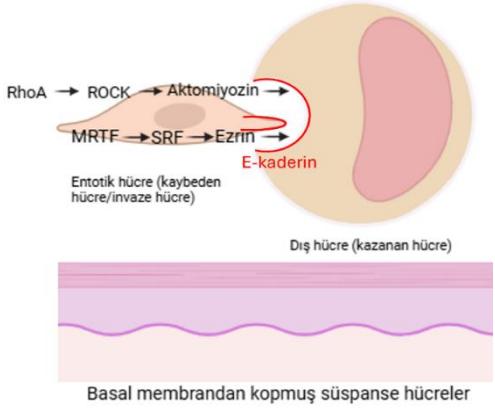
Entoz, Yunanca 'içeride' anlamına gelen 'entos' kelimesinden türetilmiştir. Bu terim, ilk olarak 2007 yılında kullanılmış olsa da, daha önceki yıllarda bu hücresel fenomene benzer mekanizmalar 'hücresel kanibalizm' olarak adlandırılmıştır. Ancak entoz, kanibalizmden de fagositozdan da farklı moleküler mekanizmaları olan bir süreçtir. (Mormone ve ark., 2006; Overholtzer ve ark., 2007). İlk tanımına göre, her ikisi de canlı olan komşu hücrelerden biri, matrikse tutunmasını sağlayan adhezyon proteinlerini kaybederek diğer hücreye invaze olur ve bu sayede 'hücre içinde hücre (cell-in-cell 'CIC')' yapısı oluşur (Şekil 1). Sürecin sonunda, invaze olan hücre (entotik hücre) genellikle konak hücrenin lizozomal enzimleri ile degrade edilerek ölür. Bu nedenle entoz, apoptotik olmayan bir programlı hücre ölümü biçimi olarak sınıflandırılmıştır. 2009 yılında Hücre Ölümü Nomenklatürü Komitesi (NCDD), entozu 'hücre ölümü ile ilişkili terimlerden biri' olarak önermiştir (Kroemer ve ark., 2009). Daha özet bir ifadeyle, entoz; sağlıklı ya da malign memeli dokularında gözlenen, fagositik olmayan hücrelerin canlı komşu hücreleri yutmasıyla karakterize bir kanibalizm biçimi ve apoptotik olmayan bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Ancak, bu süreç her zaman ölüme yol açmayabilir; bazı durumlarda invaze olanhücre konak hücre içinde yaşamını sürdürebilir, bölünebilir ve hatta hücreyi terkedebilir.



Şekil 1. a) 'Hücre içinde hücre (cell-in-cell (CIC))' yapılarının konfokal mikroskopi görüntülerinin 3 boyutlu yeniden yapılandırılmış görüntüleri. **b)** Entoz sürecinde süspanse hücrelerin zaman aralıklı görüntüleri. Alt sütundaki görüntülerde iki farklı hücrenin üçüncü bir hücreye eş zamanlı invazyonu dikkat çekmektedir (Overholtzer ve ark., 2007).

Entoz epitelyal hücreler ve epiteliyal hücre kökenli kanserlere özgüdür ve öncelikli uyarıcı sinyal, hücrelerin bazal membrandan ya da hücre matriksinden ayrılmasıdır. Bazal membrandan ya da matriksten ayrılmanın yanı sıra anormal mitoz, dengesiz miyozin aktivasyonu, glukoz yoksunluğu, radyasyon, genotoksik stres, mitotik kimyasallara ve kemoterapatiklere maruziyet de entozu indükleyebilir (S. Kim ve ark., 2024). Bazal membrandan/matriksten ayrılan entotik hücre komşusu olan konak hücreye kaderin molekülleri-aracılı adherent bağlantı kurarak tutunur ve konak hücre içerisine girer (Kaderin-aracılı kalsiyum bağımlı adhezyon). Entozun gerçekleşebilmesi için, hücreler arası etkileşimde rol oynayan E-kaderin reseptörü ile, adhezyon bağlantılarını hücre iskeletine bağlayan α-katenin proteini ve aktin-miyozin kasılmalarından sorumlu olan Rho GTPazlar gereklidir; bu yönüyle entoz, fagositozdan farklılık gösterir (Krishna ve Overholtzer, 2016a; Mlynarczuk-Bialy ve ark., 2020). Morfolojik olarak da invaze olan hücrenin vakuol içinde tutulması, konak hücre nükleusunun hilal şeklinde perifere itilmesi, bu iki hücrenin sadece aynı türde hücreler olma gerekliliği entozu, hücre kanibalizminden ve diğer CIC yapılarından ayırır. Entozun indüklenmesi ile E-kaderin ve β-katenin entotik hücre yüzeyinde; aktomiyozin kompleksi (aktin+miyozin II) ise hücre korteksinde birikir. (Hücre korteksi, plazma zarının hemen altında yer alan ve hücrenin şeklini, sertliğini ve hareket yeteneğini kontrol eden, aktin ağırlıklı özel bir hücresel alt bölgedir.) Bu kortikal bölgede aktin filamanları düzenlenir, miyozin motor proteinleriyle birlikte kasılabilir bir yapı oluşturulur ve böylece entotik hücre konak hücreyi ‘delerek’ içine girer. Bu süreçte, aktomiyozin düzenleyici olarak Rho, ROCK1/2 ve DIAPH1 proteinleri de görev alır (Mlynarczuk-Bialy ve ark., 2020). Bu proteinlerin inhibitörleri kullanıldığında hücrelerin komşu hücreler tarafından yutulma durumunun gözlenmemesi aktin, miyozin II, Rho ve ROCK aktivitesinin entoz için elzem olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle komşu hücreye invaze olacak hücre, entozu Rho ve ROCK-bağımlı gerçekleştirir ve bu durum süreci fagositozdan farklı kılan diğer bir özelliktir. Ayrıca apoptotik hücrelerin fagositoz ile sindirilmesinin aksine entotik hücreler, yüzeylerinde ‘beni ye’ sinyali olarak makrofajlar tarafından algılanan fosfotidilserin (PE) molekülünü sergilemezler ve entotik hücrenin ölümü kaspaz bağımlı değildir (Overholtzer ve ark., 2007). Entoz indüklenmesinde görev alan diğer bir protein de Ezrindir. Ezrin, sitoiskelet-membran bağlayıcı protein ailesi üyesidir ve

MRTF-SRF yolağı aracılığı ile entotik hücre korteksinde gözlenen membran kabarcıklanması sonucu konak hücreye girişi düzenler (Purvanov ve ark., 2014) (Şekil 2). Mitotik anormalite gözlenen hücrelerde de entozun indüklendiği gözlenmiştir. Daha sıklıkla mitotik inhibitör uygulanan ya da Taxol gibi kemoterapötik ilaçlara maruz kalan kanser hücreleri entoza uğrayabilmektedir. Mitoz-indüklü entoz olarak sınıflandırılan bu entoz şekli kanser hücrelerinde bu mekanizmanın klinik önem taşıdığını göstermektedir. Bu açıdan entoz, normal şekilde bölünemeyecek kusurlu hücreleri ortadan kaldırmaya yönelik bir mekanizma olarak da işlev görmektedir (Patterson ve ark., 2023). Entozu indükleyen mekanizmalardan biri de glukoz yoksunluğudur ve düşük enerji durumunda AMPK sinyal yolağı bu indüksiyonda görev alır. Açlık koşullarında entotik hücrelerin AMPK aktivitesi düşük olduğu buna rağmen bu hücrenin invaze olduğu hücredeki (dış hücre) AMPK ekspresyonunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Hamann ve ark., 2017). Bu da metabolik verimliliği daha düşük olan bir hücrenin, komşu hücresinin koşullarını iyileştirmek adına kendini, ona enerji ihtiyacını karşılamak üzere besin kaynağı olarak feda etmesi gibi düşünülebilir. Bu durumda konak hücre 'kazanan hücre', entotik hücre ise 'kaybeden hücre' olarak adlandırılabilir. Diğer yönden açlık ve entoz bağlantısı akla açlığa bağlı hücre cevaplarından hatta hücre ölüm mekanizmalarından biri olan otofajiyi getirmekte ve entoz ile otofaji arasındaki olası ilişki üzerine merak uyandırmaktadır.



Şekil 2: Bazal memrandan ayrılmış hücrelerde entoz modeli

2.1. Entoz ve Kanser İlişkisi

Entoz, kanser biyolojisinde çift yönlü etkileriyle dikkat çeken özgün bir hücresel mekanizmadır. Bir yandan, bazı entotik hücrelerin ölümlünü kolaylaştıran tümör baskılayıcı bir mekanizma iken diğer yandan tümör destekleyici bir mekanizma gibi de rol oynayabilir. Çeşitli çalışmalarda, entotik yapıların sayıca fazla olduğu tümör dokularının daha agresif fenotipler gösterdiği bildirilmiştir. Bazı entotik yapılar, konak hücrede multinükleasyon, poliploidi veya anöploidi gibi genomik kararsızlığı artıran sonuçlara yol açabilir. Bu da entozun, bazı durumlarda tümör destekleyici bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (Mlynarczuk-Bialy ve ark., 2020; Schenker ve ark., 2017; Schwegler ve ark., 2015). Ayrıca kanser hücresinin stres koşullarından saklanabilmek adına komşu hücre içerisine entoz aracılığı ile invaze olduğu hatta bu şekilde immun denetimden de kaçtığı düşünülürse bu şekli ile de entoz tümör destekleyici bir mekanizma gibi davranır (Krishna ve Overholtzer, 2016b). Diğer bir senaryo ise sağlıklı bir hücrenin tümör hücresine entoz ile invaze olarak ona besin kaynağı olmasıdır. Özellikle glukoz yoksunluğu, adezyon kaybı, mitotik stres veya kemoterapi gibi çevresel stres faktörleri, entotik yapılar aracılığıyla kanser hücrelerine geçici koruma sağlayabilir. Böylece, entoz yalnızca tümör baskılanmasıyla değil, aynı zamanda tümör ilerlemesi ve tedaviye direnç gelişimiyle de ilişkilendirilebilir.

Moleküler düzeyde de entoz, hem onkogenik hem de tümör baskılayıcı sinyal yollarıyla yakından ilişkilidir. Örneğin, sık rastlanan onkogenlerden *KRAS'*ın aktivasyonu entozu uyarabilir. Mutant KRAS ekspresyonu, hücre deformabilitesini artırarak entozda 'kazanan hücre' davranışını destekler. Benzer şekilde, *c-Myc* onkogeninin de bazı kanser türlerinde entoz indüksiyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir. Özellikle *c-Myc* ekspresyonunun entotik konak hücrelerde daha yüksek olduğu gözlemlenmiş, bunun da 'süper rekabetçi' hücre davranışıyla bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür (Kim ve ark., 2024). Tümör baskılayıcı genler açısından bakıldığında ise *p53* ve *CDKN2A* gibi genlerin entoz üzerinde düzenleyici etkileri olduğu ortaya konmuştur. DNA hasarı ve mitotik stres sonrası aktive olan *p53*, bazı hücrelerde entozu uyararak işlevsiz hücrelerin temizlenmesine katkı sağlayabilir. İlginç bir şekilde, *p53* mutasyonu taşıyan hücreler, *p53* silinmiş hücrelere göre daha baskın entotik davranış sergilemiş; yani kazanan hücre (dış hücre) eğilimi göstermiştir. Bu da *p53*'ün entoz dinamiklerinde hem yapısal

hem de fonksiyonel değişimlere neden olabileceğini düşündürmektedir. *CDKN2A* tarafından kodlanan p16INK4a ve p19ARF proteinlerinin yüksek düzeyde ifade edilmesi ise özellikle süspansiyon kültürlerde entoz oluşumunu baskılamaktadır. Bu proteinlerin overekspresyonu hem aktomiyozin kontraktilitesini azaltmakta, hem de E-kaderin düzeyini düşürerek entotik etkileşim ihtimalini sınırlamaktadır (J. Liang ve ark., 2018).

Sonuç olarak, entozun kanserdeki rolü, koşullara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bazı durumlarda tümör baskılayıcı, bazı durumlarda ise tümör destekleyici işlevler üstlenebilir. Bu ikili doğa, entozu hem tanısal hem de terapötik yaklaşımlar açısından dikkatle ele alınması gereken bir süreç haline getirmektedir. Gelecekte, entozun tümör mikroçevresi, genetik arka plan ve tedavi yanıtlarıyla ilişkili olarak daha ayrıntılı incelenmesi, kanser biyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

3. OTOFAJİNİN TANIMI VE HÜCRESEL MEKANİZMALARI

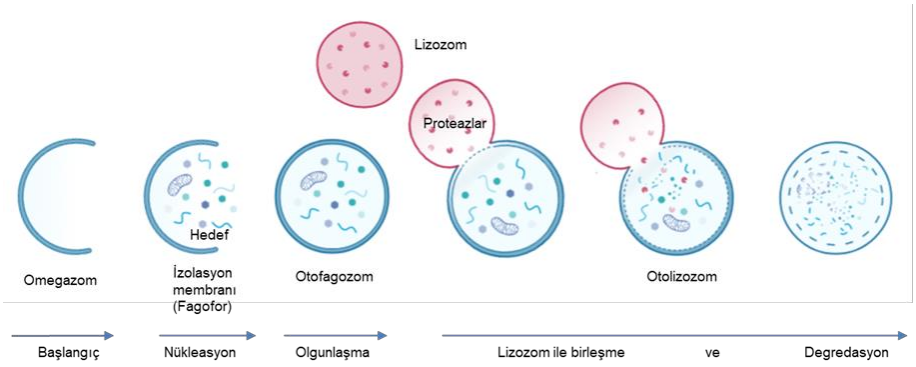
Otofaji terimi, kökenini Yunanca'dan alır ve 'kendi kendini yemek' anlamına gelir. İlk olarak Christian de Duve tarafından, sıçan karaciğerinde yaptığı çalışmalarda; mitokondri ve diğer hücre içi yapıların lizozomlar içerisinde parçalanmasını tanımlamak için kullanılmıştır (Deter ve De Duve, 1967). Başlangıçta, otofajinin özellikle besin kıtlığı durumlarında aktive olduğu ve makromoleküllerin lizozomlar aracılığıyla yıkılarak hücresel enerji dengesine katkı sağladığı gösterilmiştir (Ohsumi, 2001). Daha sonraki çalışmalar otofajinin yalnızca metabolik dengeyle sınırlı kalmayıp; morfogenez, hücre farklılaşması, yaşlanma, programlı hücre ölümü ve hücre içi patojen eliminasyonu gibi birçok süreçte rol oynadığını ortaya koymuştur (Saha ve ark., 2018). Ayrıca oksidatif stres, hipoksi, endoplazmik retikulum stresi, hormonal dengesizlik, DNA hasarı ve antikanser tedaviler gibi çeşitli stres koşullarında da aktive olabilir. Genellikle koruyucu bir mekanizma olmakla birlikte, bazı durumlarda hücre ölümünü başlatabildiği bilinmektedir. Otofaji yolaklarındaki bozuklukların; kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve inflamatuar bozuklukların gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (Yang ve Klionsky, 2010).

Otofajinin üç temel çeşidi vardır: makrootofaji, mikrootofaji ve şaperon aracılı otofaji. Ortak özellikleri, sitoplazmik içeriklerin bir keseciğe alınması,

bu keseciğin lizozomla birleşmesi ve içeriğin parçalanmasıdır. Makrootofaji, en iyi tanımlanmış formudur; çift zarla çevrili otofagozomlar, sitoplazmik içeriği sararak lizozomla birleşir ve otolizozom oluşturur. Bu mekanizma bazal koşullarda da aktiftir ve özellikle hasarlı organellerin uzaklaştırılmasında işlev görür. Mikrootofaji ise lizozom zarının içe doğru kıvrılmasıyla içeriklerin doğrudan lizozoma alınarak yıkılmasıyla gerçekleşir. Her iki süreçte de içerikler seçici ya da seçici olmayan şekilde tanınıp bertaraf edilir. Şaperon aracılı otofaji ise yalnızca belirli motiflere sahip proteinlerin, şaperonlar aracılığıyla lizozoma yönlendirilmesini kapsar (Gozuacik ve Kimchi, 2004). Ayrıca, seçici otofajide mitokondri, peroksizom, ER, ribozom, lipid damlacıkları, bazı protein ve RNA'lar gibi özgül yapılar hedeflenerek yıkıma uğratılırken; seçici olmayan süreçte içerikler rastlantısal şekilde otofagozomlara alınır.

Otofaji, açlık, oksijen yetersizliği (hipoksi) ve mitokondri hasarı gibi çeşitli hücresel stres durumlarında aktive olur. Bu süreçte, uzun ömürlü proteinler ve hasarlı organelleri içeren sitoplazmik içerikler, 'izolasyon membranı' olarak da adlandırılan sisternal yapıdaki bir zar olan fagofor tarafından çevrelenir. Memelilerde fagoforun kökeni uzun süre tartışmalı kalmış olsa da; endoplazmik retikulum (ER), trans-Golgi ağı ve endozomlar bu yapının olası kaynakları arasında değerlendirilmiştir. Fagoforların fosfatidil inositol 3-fosfat (PI3P) içeren ve omega (Ω) harfine benzerliği nedeniyle omegazom olarak adlandırılan, ER ile dinamik bağlantı hâlindeki yapılardan türediğini ileri sürülmüştür . Elektron mikroskobi analizleri de fagofor ve ER arasında doğrudan yapısal bağlantıların varlığını ortaya koymuştur (Hayashi-Nishino ve ark., 2009; Simonsen ve Tooze, 2009). Fagoforlar zamanla genişleyerek otofagozom adı verilen çift zarlı veziküllere dönüşür. Bu yapılara, protein agregatları, ribozomlar ve çeşitli hasarlı organeller gibi sitoplazmik bileşenler alınarak kapalı bir yapı oluşturulur. Otofagozomlar daha sonra dinein motor proteinleri aracılığıyla mikrotübüller boyunca, mikrotübül organizasyon merkezine yönelir. Burada lizozomlarla birleşerek otolizozom adı verilen yapılara dönüşür. Lizozom içerisindeki asidik hidrolazlar aracılığıyla otofagozom içeriği parçalanır. Elde edilen amino asit ve diğer yapı taşları, lizozomal membranda bulunan taşıyıcı proteinler ve permeazlar sayesinde tekrar sitoplazmaya taşınarak yeni makromoleküllerin sentezinde veya metabolik süreçlerde kullanılır. Bu sürecin temel basamakları; (i) başlangıç, (ii)

nükleasyon, (iii) olgunlaşma ve (iv) lizozomla füzyon ve degradasyon olmak üzere dört aşamada tanımlanır (Şekil 3). Bu aşamaların kontrolünde görev alan moleküler mekanizmalar mayalardan insanlara kadar korunmuştur olarak oldukça korunmuştur ve bu süreçte yaklaşık 40 kadar *ATG* (autophagy-related genes) geni işlev görür.



Şekil 3: Otofaji mekanizma basamaklarının şematik gösterimi

i) Başlangıç Aşaması: Otofaji süreci, genellikle amino asit eksikliği gibi stres uyaranları sonrasında endoplazmik retikulum (ER) kaynaklı omegazom oluşumu ile başlar (Axe ve ark., 2008). Bu aşamada merkezi rol oynayan mTOR (mammalian target of rapamycin) serin-treonin kinazı, otofajiyi baskılayan ana düzenleyicidir ve iki ayrı kompleks içinde yer alır: mTORC1 (RAPTOR, ULK1/2, Atg13, Atg101, FIP200) ve mTORC2 (mLST8, RICTOR, mSIN1, PROTOR). Otofaji çoğunlukla mTORC1'in baskılanmasıyla başlatılır (Ravanan ve ark., 2017)(Ravanan et al., 2017). Enerji yetersizliğinde aktive olan AMPK (*AMPK'nın entoz sürecinde kazanan/kaybeden hücrenin belirlenmesinde etkin olduğunu hatırlayalım),* TSC2 yoluyla mTORC1'i inhibe ederken, aynı zamanda ULK1'i fosforilayarak onun mTORC1'den ayrılmasını ve otofajiyi başlatmasını sağlar. Normal koşullarda mTORC1, ULK1/2-Atg13-FIP200 kompleksi ile lizozomal membran üzerinde bulunur ve ULK1'i fosforile ederek otofajiyi baskılar. Ancak mTOR inhibe olduğunda, ULK1 otofosforile olur ve Atg13 ile FIP200'ü de fosforile ederek pre-otofagozomal yapıya taşınır. Bu kompleks burada Atg9 ile etkileşime girer. Çok geçişli bir membran proteini olan Atg9, Golgi'den taşıdığı zar yapılarıyla oluşmakta olan otofagozomal bölgeyi destekler. Sonrasında Sınıf III PI3K kompleksi (Vps34,

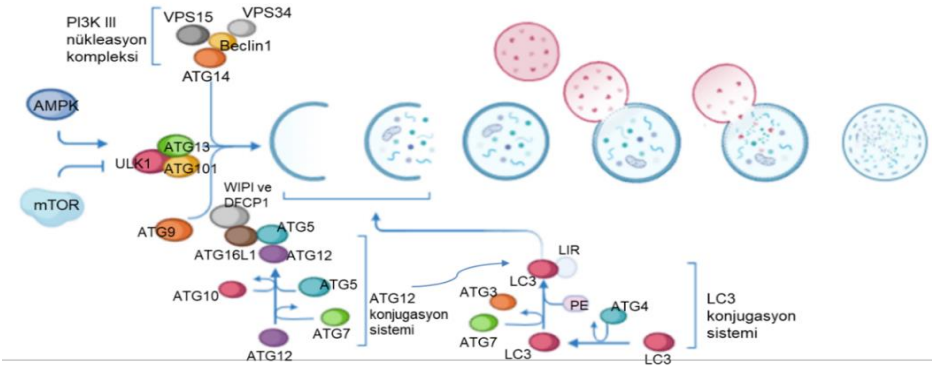
Beclin1 vb.) bu alana yönlendirilerek otofaji süreci aktif hale getirilir (Kocaturk ve ark., 2019)

ii) Nükleasyon Aşaması: Otofajinin nükleasyon basamağında, fagofor olarak adlandırılan C-şekilli membran yapılarının oluşumunda temel rol Sınıf III PI3K kompleksine aittir. Bu kompleksin ana bileşenleri arasında Vps34, Beclin1, Atg14, AMBRA1, p150 ve Atg9 yer alır. Vps34, fosfatidilinositol (PI) lipidlerini PI3P'ye dönüştürerek, fagoforun genişlemesi ve diğer Atg proteinlerinin buraya yönlendirilmesi için gerekli zemin hazırlar. Beclin1, anti-apoptotik Bcl-2 proteini ile etkileşimi yoluyla otofajiyi baskılayabilir. Ancak açlık gibi stres durumlarında JNK aracılığıyla Bcl-2 fosforillenir, bu sayede Beclin1 serbest kalır ve Vps34 ile etkileşerek otofajiyi başlatır. AMBRA1 ise ULK1 tarafından fosforillendikten sonra dinein motor kompleksinden ayrılır ve ER membranına taşınarak Beclin1 ile etkileşir. Kompleksin aktivitesi Beclin1 üzerinden Atg14L (pozitif regülatör), RUBICON ve Bcl-2 (negatif regülatörler) gibi proteinlerle modüle edilir. Ayrıca p150, Vps34'ün lipid kinaz aktivitesini artırır. Vps34-aracılı PI3P'nin enzimatik üretimi, PI3P-bağlayıcı domain içeren otofaji proteinleri (WIPI1-4 ve DFCP) için tutunma alanları sağlar ve süreç izolasyon membranın olgulaşma adımı yönünde işlemeye devam eder (Di Bartolomeo ve ark., 2010; Panaretou ve ark., 1997)

iii) Olgunlaşma Aşaması: Otofajinin olgunlaşma (veya uzama) evresi, izolasyon membranının genişleyerek otofagozom yapısının degrade edilecek içerik etrafında tamamlamasıyla karakterizedir. Bu süreç, iki temel ubikitin-benzeri konjugasyon sistemi ile yürütülür: Atg5–Atg12 sistemi ve LC3–PE sistemi.İlk sistemde, Atg7 (E1-benzeri) ve Atg10 (E2-benzeri) enzimleri aracılığıyla Atg12, Atg5 ile kovalent bağlanır; ardından Atg16L1 eklenerek E3-benzeri işlev gören Atg5–Atg12–Atg16L1 kompleksi oluşur. Bu kompleks, izolasyon membranının kavisli yapısını stabilize eder ve ikinci konjugasyon sisteminin gerçekleşmesini sağlar. İkinci sistemde, LC3 proteini önce Atg4 tarafından kesilerek LC3-I formuna dönüştürülür. Ardından, Atg7 ve Atg3 enzimleri ile fosfatidiletanolamin (PE) konjugasyonu gerçekleşir ve LC3-II formu oluşur. LC3-II, otofagozom membranına entegre olur ve bu sayede otofaji düzeylerinin takibinde biyobelirteç olarak kullanılır (Kabeya ve ark., 2000)

iv) Lizozom ile Birleşme ve Degradasyon Aşaması: Otofagozom oluşumu tamamlandığında, içerdiği materyalin yıkımı için lizozomla birleşerek

otolizozom adı verilen yapıyı oluşturur (Mizushima, 2007). Bu süreç, SNARE proteinleri aracılığıyla gerçekleşen membran füzyonunu içerir. İlk olarak otofagozom, lizozoma yaklaşır; dış membranı lizozomla birleşir ve iç membran lizozomal enzimlerle yıkılarak içerik lizozom içine salınır. Füzyonun sağlanmasında sitoiskelet elemanları, mikrotübül motor proteinleri (dinein, kinezin) ve aktin temelli motorlar (MYO6, MYO1) görev alır. Füzyon aşamasında SNARE proteinleri (STX17, SNAP29, VAMP8) ve HOPS kompleksi, ayrıca RAB5/7, LAMP-2 gibi membran proteinleri kritik rol oynar. Başlangıçta rastgele gerçekleştiği düşünülen otofaji, daha sonra seçici otofaji reseptörlerinin keşfiyle detaylandırılmıştır. p62/SQSTM1, NBR1, NDP52, OPTN ve BNIP3L, özgül hedefleri tanıyan ve ubikitin ile işaretleyerek otofagozomlara yönlendiren reseptörlerdir. Bu reseptörler, LIR (LC3 interaction region) motifleri ile otofagozom membranına bağlanır. Seçici otofaji reseptörleri genellikle hedefle birlikte yıkıma uğrar ve bu nedenle düzeylerinin azalması otofaji aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılır (Lamb ve ark., 2013). Füzyon tamamlandığında lizozomal enzimler, otofagozomal içerikleri parçalar ve ortaya çıkan ürünler yeniden hücre içi metabolizma için kullanılır. (Tüm anlatılan moleküler mekanizmalar Şekil 4'te özet bir görselde sunulmaktadır.)



Şekil 4: Otofaji mekanizmasının düzenlenmesinde rol oynayan temel moleküler mekanizmaların şematik gösterimi.

3.1. Otofaji ve Kanser İlişkisi

Otofaji, kanser gelişiminde hem tümör baskılayıcı hem de tümör destekleyici yönleriyle karmaşık ve çelişkili bir rol üstlenir. Bu mekanizmanın

hücre üzerindeki etkisi; tümörün tipi, evresi ve genetik yapısına bağlı olarak değişir. Erken evrelerde otofaji; hasarlı organelleri, yanlış katlanmış proteinleri ve ROS'u elimine ederek hücresel stresi azaltır ve genetik stabiliteyi korur. Bu özelliğiyle mutasyon birikimini engelleyerek tümörogenezi önleyici etki gösterir. Ancak ilerleyen evrelerde, özellikle kanser hücreleri otofajiye bağlı hücre ölümünden kaçınıyorsa, otofaji bu hücrelerin yüksek enerji ihtiyacını karşılayarak tümör büyümesini destekleyebilir. Çeşitli çalışmalar, otofajideki bozuklukların genomik kararsızlık ve malign transformasyonla ilişkili olduğunu göstermektedir. Örneğin, *Beclin1* geninde gözlenen monoallelik delesyonlar, meme, over ve prostat kanserlerinin %40-75'inde saptanmıştır (Aita ve ark., 1999; X. H. Liang ve ark., 1999). *Beclin1*'in pozitif regülatörleri olan UVRAG ve BIF-1'de de çeşitli kanserlerde mutasyonlar veya delesyonlar tespit edilmiştir (Kung ve ark., 2011). Ayrıca *Atg4C* ve *PTEN* gibi diğer otofaji düzenleyici genlerdeki kayıplar da tümör oluşumuyla ilişkilendirilmiştir. Otofaji inhibisyonuna bağlı p62 agregatlarının birikimi, oksidatif stres ve DNA hasarı oluşturarak kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (Kimmelman, 2011).

İleri evre tümörlerde otofaji; hücrelerin artmış metabolik ihtiyaçlarını karşılamak, makromolekülleri geri dönüştürmek ve hipoksiye adaptasyon sağlamak için aktif tutulur (Mah ve Ryan, 2012). HIF-1α ile ilişkili otofaji indüksiyonu da bu süreci destekler (Bellot ve ark., 2009). Bu nedenle, bazı kanser türlerinde otofajinin genetik ya da farmakolojik inhibisyonu tümör büyümesini baskılayabilir. Örneğin FIP200 delesyonu, farelerde meme tümörü büyümesini azaltmıştır (Wei ve ark., 2011). Ayrıca *HRAS*, *KRAS* ve *BRAF* mutasyonları içeren kanserlerde otofaji bağımlılığı daha yüksektir ve bu hücrelerde otofaji inhibisyonu, tümör regresyonu ile sonuçlanmıştır (M. J. Kim ve ark., 2011; S. Yang ve ark., 2011).

Sonuç olarak otofaji, erken evrelerde tümör baskılayıcı bir rol oynarken, ileri evrelerde ve belirli genetik bağlamlarda tümör hücrelerinin sağkalımını destekleyen onkogenik bir yolak olarak işlev görebilir.

4. ENTOZ VE OTOFAJİNİN KESİŞEN YOLLARI

Hücre Ölümü Nomenklatürü Komitesi (NCDD)'nin hücre ölüm mekanizmaları olarak kabul ettiği entoz ve otofajinin birbiri ile karışılıklı etkileşimde olduğunu düşündüren geçerli sebepler dikkat çekmektedir. Bu sebepler; glukoz yoksunluğunun iki mekanizma için de indükleyici etki

göstermesi, otofaji regüle edici proteinlerin (AMPK, LC3, mTORC1 gibi) iki mekanizmada da rol oynaması, degrade edilecek hedefin lizozomal yıkama uğraması, iki mekanizmanın da kanser progresyonunda çift yönlü rol oynayabilmeleri olarak sıralanabilir.

Entoz aracılığı ile komşu hücresine invaze olan hücrelerin büyük bir kısmı zamanla entotik hücre ölümü adı verilen bir yolakla elimine edilir. Bu süreçte, otofaji proteinlerinden LC3, entotik vakuol membranına lipidlenir; bu olay VPS34 kinaz kompleksi ve LC3 lipidasyonunu gerçekleştiren Atg5, Atg7 gibi temel otofaji proteinleri tarafından yürütülür. LC3'ün vakuol üzerine lipidlenmesini takiben lizozomlarla füzyon gerçekleşir ve hücre içindeki canlı hücre lizozomal enzimlerle parçalanarak yok edilir ancak bu süreç otofagozom oluşumunu içermez. Bu bağlamda otofajinin, hücre ölümünden ziyade, hayatta kalımı desteklediği anlaşılmıştır (Krishna ve Overholtzer, 2016a). İçselleştirilen hücreler, konak vakuolde dış çevreden izole olduklarından, besin ve büyüme faktörlerine ulaşamazlar. Bu durumda besin kıtlığına bağlı otofaji aktivasyonu hayatta kalım için kritik hâle gelir. Nitekim, invaze olan hücrelerde otofajinin inhibisyonu apoptoza yol açmaktadır. Bu bulgular otofajinin, entotik hücrelerin yaşamını sürdürmesi için gerekli olduğunu gösterirken, paradoksal biçimde entotik hücre ölümünde de otofaji yolaklarının rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu noktada önemli olan, otofaji proteinlerinin invaze olan hücrede değil, konak hücrede aktif olmasıdır (Florey ve ark., 2011). Bugüne kadar bu iki mekanizmayı birlikte konu alan çalışma sayısı oldukça azdır ve bu durum entoz-otofaji ilişkisinin moleküler mekanizmalarını anlamak ve bunun fizyolojik/patolojik koşullardaki etkilerini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

5. KANSER TERAPİ STRATEJİSİ OLARAK ENTOZ VE OTOFAJİNİN HEDEFLENMESİ

Kanser hücrelerinin sağkalım ve proliferasyon yeteneği, onları çevresel strese karşı dirençli kılan alternatif hücre ölüm mekanizmalarındaki dengeler ile de şekillenir. Bu bağlamda entoz ve otofaji, yalnızca hücresel homeostazın sürdürülmesinde değil, aynı zamanda tümör progresyonu ve terapötik müdahalelere yanıt açısından da kritik rollere sahiptir. Özellikle bu iki mekanizmanın birbiriyle etkileşim içinde çalıştığı durumlar, hücre kaderini belirlemede önemli bir potansiyel barındırmaktadır. Klinik açıdan önemli olan,

entoz ve otofajinin kesişen yolaklarının kanser terapilerinde hedeflenebilirliğidir. Otofaji inhibisyonu, entotik hücrelerin apoptoza yönelmesine neden olurken, bazı tümörlerde bu yolun baskılanması proliferasyonu artırabilmektedir. Dolayısıyla, entozun aktif olduğu ve hücre içi stresin belirgin olduğu tümörlerde otofaji proteinlerinin inhibisyonu veya yönlendirilmesi, kanser hücrelerinin immün dışlanması, hücre içi dejenerasyon ve büyüme kontrolü gibi stratejiler için kullanılabilir. Örneğin kanser hücresi entozu immün gözetimden kaçmak için kullanıyorsa entozun bu kanser hücresi için inhibisyonu tedavi stratejisi olarak mantıklı olacaktır ve eğer bu süreçte indüklenen otofaji saklanmak için invaze olmuş entotik kanser hücresini ölüme götürecekse entozu kendi için avantaj gören kanser hücresi otofaji indüksiyonu ile dezavantajlı duruma düşürülebilir.

Sonuç olarak, bu veriler ışığında entoz ve otofajinin birlikte değerlendirilmesi, kanser biyolojisinde yeni nesil hedef odaklı tedavilere zemin hazırlayabilecek potansiyele sahiptir. Özellikle yüksek entoz oranı gösteren ve otofajiye bağımlı büyüme paterni taşıyan tümörlerde, bu iki mekanizmanın birlikte manipülasyonu yeni terapötik fırsatlar sunabilir.

**Metin içinde kullanılan bazı şekiller BioRender.com kullanılarak oluşturulmuştur*.

KAYNAKÇA

Aita, V. M., Liang, X. H., Murty, V. V. V. S., Pincus, D. L., Yu, W., Cayanis, E., Kalachikov, S., Gilliam, T. C., ve Levine, B. (1999). Cloning and genomic organization of beclin 1, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21. *Genomics*, *59*(1), 59-65. https://doi.org/10.1006/GENO.1999.5851.

Axe, E. L., Walker, S. A., Manifava, M., Chandra, P., Roderick, H. L., Habermann, A., Griffiths, G., ve Ktistakis, N. T. (2008). Autophagosome formation from membrane compartments enriched in phosphatidylinositol 3-phosphate and dynamically connected to the endoplasmic reticulum. *Journal of Cell Biology*, *182*(4), 685-701. https://doi.org/10.1083/JCB.200803137.

Bellot, G., Garcia-Medina, R., Gounon, P., Chiche, J., Roux, D., Pouysségur, J., ve Mazure, N. M. (2009). Hypoxia-Induced Autophagy Is Mediated through Hypoxia-Inducible Factor Induction of BNIP3 and BNIP3L via Their BH3 Domains. *Molecular and Cellular Biology*, *29*(10), 2570-2581. https://doi.org/10.1128/MCB.00166-09.

Deter, R. L., ve De Duve, C. (1967). Influence of glucagon, an inducer of cellular autophagy, on some physical properties of rat liver lysosomes. *The Journal of cell biology*, *33*(2), 437-449. https://doi.org/10.1083/JCB.33.2.437.

Di Bartolomeo, S., Corazzari, M., Nazio, F., Oliverio, S., Lisi, G., Antonioli, M., Pagliarini, V., Matteoni, S., Fuoco, C., Giunta, L., D'Amelio, M., Nardacci, R., Romagnoli, A., Piacentini, M., Cecconi, F., ve Fimia, G. M. (2010). The dynamic interaction of AMBRA1 with the dynein motor complex regulates mammalian autophagy. *Journal of Cell Biology*, *191*(1), 155-168. https://doi.org/10.1083/JCB.201002100.

Florey, O., Kim, S. E., Sandoval, C. P., Haynes, C. M., ve Overholtzer, M. (2011). Autophagy machinery mediates macroendocytic processing and entotic cell death by targeting single membranes. *Nature Cell Biology*, *13*(11), 1335-1343. https://doi.org/10.1038/NCB2363.

Gozuacik, D., ve Kimchi, A. (2004). Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism. *Oncogene*, *23*(16 REV. ISS. 2), 2891-2906. https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1207521.

Hamann, J. C., Surcel, A., Chen, R., Teragawa, C., Albeck, J. G., Robinson, D. N., ve Overholtzer, M. (2017). Entosis Is Induced by Glucose Starvation. *Cell Reports*, *20*(1), 201-210. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.037.

Hayashi-Nishino, M., Fujita, N., Noda, T., Yamaguchi, A., Yoshimori, T., ve Yamamoto, A. (2009). A subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation. *Nature Cell Biology*, *11*(12), 1433-1437. https://doi.org/10.1038/NCB1991.

Kabeya, Y., Mizushima, N., Ueno, T., Yamamoto, A., Kirisako, T., Noda, T., Kominami, E., Ohsumi, Y., ve Yoshimori, T. (2000). LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing. *EMBO Journal*, *19*(21), 5720-5728. https://doi.org/10.1093/EMBOJ/19.21.5720.

Kim, M. J., Woo, S. J., Yoon, C. H., Lee, J. S., An, S., Choi, Y. H., Hwang, S. G., Yoon, G., ve Lee, S. J. (2011). Involvement of autophagy in oncogenic K-Ras-induced malignant cell transformation. *Journal of Biological Chemistry*, *286*(15), 12924-12932. https://doi.org/10.1074/JBC.M110.138958.

Kim, S., Lee, D., Kim, S. E., ve Overholtzer, M. (2024). Entosis: the core mechanism and crosstalk with other cell death programs. *Experimental ve Molecular Medicine 2024 56:4*, *56*(4), 870-876. https://doi.org/10.1038/s12276-024-01227-w.

Kimmelman, A. C. (2011). The dynamic nature of autophagy in cancer. *Genes and Development*, *25*(19), 1999-2010. https://doi.org/10.1101/GAD.17558811.

Kocaturk, N. M., Akkoc, Y., Kig, C., Bayraktar, O., Gozuacik, D., ve Kutlu, O. (2019). Autophagy as a molecular target for cancer treatment. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *134*, 116-137. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.011.

Krishna, S., ve Overholtzer, M. (2016a). Mechanisms and consequences of entosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *73*(11-12), 2379-2386. https://doi.org/10.1007/S00018-016-2207-0.

Krishna, S., ve Overholtzer, M. (2016b). Mechanisms and consequences of entosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *73*(11-12), 2379-2386. https://doi.org/10.1007/S00018-016-2207-0.

Kroemer, G., Galluzzi, L., Vandenabeele, P., Abrams, J., Alnemri, E. S., Baehrecke, E. H., Blagosklonny, M. V., El-Deiry, W. S., Golstein, P., Green, D. R., Hengartner, M., Knight, R. A., Kumar, S., Lipton, S. A., Malorni, W., Nuñez, G., Peter, M. E., Tschopp, J., Yuan, J., … Melino, G. (2009). Classification of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death and Differentiation*, *16*(1), 3-11. https://doi.org/10.1038/CDD.2008.150;KWRD=LIFE+SCIENCES.

Kung, C. P., Budina, A., Balaburski, G., Bergenstock, M. K., ve Murphy, M. E. (2011). Autophagy in tumor suppression and cancer therapy. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, *21*(1), 71-100. https://doi.org/10.1615/CRITREVEUKARGENEEXPR.V21.I1.50.

Lamb, C. A., Yoshimori, T., ve Tooze, S. A. (2013). The autophagosome: Origins unknown, biogenesis complex. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *14*(12), 759-774. https://doi.org/10.1038/NRM3696.

Liang, J., Fan, J., Wang, M., Niu, Z., Zhang, Z., Yuan, L., Tai, Y., Chen, Z., Song, S., Wang, X., Liu, X., Huang, H., ve Sun, Q. (2018). CDKN2A inhibits formation of homotypic cell-in-cell structures. *Oncogenesis*, *7*(6). https://doi.org/10.1038/S41389-018-0056-4.

Liang, X. H., Jackson, S., Seaman, M., Brown, K., Kempkes, B., Hibshoosh, H., ve Levine, B. (1999). Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature*, *402*(6762), 672-676. https://doi.org/10.1038/45257.

Mah, L. Y., ve Ryan, K. M. (2012). Autophagy and cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *4*(1). https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A008821.

Mizushima, N. (2007). Autophagy: Process and function. *Genes and Development*, *21*(22), 2861-2873. https://doi.org/10.1101/GAD.1599207.

Mlynarczuk-Bialy, I., Dziuba, I., Sarnecka, A., Platos, E., Kowalczyk, M., Pels, K. K., Wilczynski, G. M., Wojcik, C., ve Bialy, L. P. (2020). Entosis: From Cell Biology to Clinical Cancer Pathology. *Cancers 2020, Vol. 12, Page 2481*, *12*(9), 2481. https://doi.org/10.3390/CANCERS12092481.

Mormone, E., Matarrese, P., Tinari, A., Cannella, M., Maglione, V., Farrace, M. G., Piacentini, M., Frati, L., Malorni, W., ve Squitieri, F. (2006).

Genotype-dependent priming to self- and xeno-cannibalism in heterozygous and homozygous lymphoblasts from patients with Huntington's disease. *Journal of Neurochemistry*, *98*(4), 1090-1099. https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.2006.03998.X.

Ohsumi, Y. (2001). Molecular dissection of autophagy: Two ubiquitin-like systems. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *2*(3), 211-216. https://doi.org/10.1038/35056522.

Overholtzer, M., Mailleux, A. A., Mouneimne, G., Normand, G., Schnitt, S. J., King, R. W., Cibas, E. S., ve Brugge, J. S. (2007). A Nonapoptotic Cell Death Process, Entosis, that Occurs by Cell-in-Cell Invasion. *Cell*, *131*(5), 966-979. https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.10.040.

Panaretou, C., Doming, J., Cockcroft, S., ve Waterfield, M. D. (1997). Characterization of p150, an adaptor protein for the human phosphatidylinositol (PtdIns) 3-kinase. Substrate presentation by phosphatidylinositol transfer protein to the p150·PtdIns 3-kinase complex. *Journal of Biological Chemistry*, *272*(4), 2477-2485. https://doi.org/10.1074/JBC.272.4.2477.

Patterson, J. C., Varkaris, A., Croucher, P. J. P., Ridinger, M., Dalrymple, S., Nouri, M., Xie, F., Varmeh, S., Jonas, O., Whitman, M. A., Chen, S., Rashed, S., Makusha, L., Luo, J., Isaacs, J. T., Erlander, M. G., Einstein, D. J., Balk, S. P., ve Yaffe, M. B. (2023). Plk1 Inhibitors and Abiraterone Synergistically Disrupt Mitosis and Kill Cancer Cells of Disparate Origin Independently of Androgen Receptor Signaling. *Cancer Research*, *83*(2), 219-238. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-1533.

Purvanov, V., Holst, M., Khan, J., Baarlink, C., ve Grosse, R. (2014). G-protein-coupled receptor signaling and polarized actin dynamics drive cell-in-cell invasion. *eLife*, *2014*(3). https://doi.org/10.7554/ELIFE.02786.

Ravanan, P., Srikumar, I. F., ve Talwar, P. (2017). Autophagy: The spotlight for cellular stress responses. *Life Sciences*, *188*, 53-67. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.08.029

Saha, S., Panigrahi, D. P., Patil, S., ve Bhutia, S. K. (2018). Autophagy in health and disease: A comprehensive review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *104*, 485-495. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.007.

Schenker, H., Büttner-Herold, M., Fietkau, R., ve Distel, L. V. (2017). Cell-in-cell structures are more potent predictors of outcome than senescence or apoptosis in head and neck squamous cell carcinomas. *Radiation Oncology*, *12*(1). https://doi.org/10.1186/S13014-016-0746-Z.

Schwegler, M., Wirsing, A. M., Schenker, H. M., Ott, L., Ries, J. M., Büttner-Herold, M., Fietkau, R., Putz, F., ve Distel, L. V. (2015). Prognostic Value of Homotypic Cell Internalization by Nonprofessional Phagocytic Cancer Cells. *BioMed Research International*, *2015*. https://doi.org/10.1155/2015/359392.

Simonsen, A., ve Tooze, S. A. (2009). Coordination of membrane events during autophagy by multiple class III PI3-kinase complexes. *Journal of Cell Biology*, *186*(6), 773-782. https://doi.org/10.1083/JCB.200907014.

Wei, H., Wei, S., Gan, B., Peng, X., Zou, W., ve Guan, J. L. (2011). Suppression of autophagy by FIP200 deletion inhibits mammary tumorigenesis. *Genes and Development*, *25*(14), 1510-1527. https://doi.org/10.1101/GAD.2051011.

Yang, S., Wang, X., Contino, G., Liesa, M., Sahin, E., Ying, H., Bause, A., Li, Y., Stomme, J. M., Dell'Antonio, G., Mautner, J., Tonon, G., Haigis, M., Shirihai, O. S., Doglioni, C., Bardeesy, N., ve Kimmelman, A. C. (2011). Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth. *Genes and Development*, *25*(7), 717-729. https://doi.org/10.1101/GAD.2016111.

Yang, Z., ve Klionsky, D. J. (2010). Eaten alive: A history of macroautophagy. *Nature Cell Biology*, *12*(9), 814-822. https://doi.org/10.1038/NCB0910-814.

BÖLÜM 10

SEPTİK ARTRİT: ORTOPEDİK ACİL DURUMLARDA TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Uzm. Dr. Ömer ESMEZ[12]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16612776

[12] Uzman Dr., Fethi Sekin Şehir Hastanesi , Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü , Elaziğ, Türkiye , dresmezomer@gmail.com , ORCID : 0000-0002-4475-3501

1. GİRİŞ

Septik artrit, eklem boşluğunun bakteriyel veya nadiren fungal mikroorganizmalarla enfekte olmasıyla ortaya çıkan, hızlı müdahale gerektiren ciddi bir klinik tablodur. Yüksek morbidite nedeni ile acil tanı ve tedavi gerektirir. Sinovyal zar avasküler bir yapı olmasına rağmen koruyucu bazal membranı olmadığı için hematojen yol ile gelen mikroorganizmaların geçişi kolay olmaktadır (Ross, 2005). Septik artrit insidansı normal popülasyonda 6/100.000 olarak bildirilmiştir. Onbeş yaşınaltında ve 55 yaşın üstünde görülme sıklığı artmaktadır (Tarkowski, 2006).Hastanın hemofili, osteoartrit, romatoid artrit, travma geçirmiş olması septik artrit için risk oluşturmaktadır(Dlabach & Park, 2011).

Septik artrit olgularında en sık görülen etken Gram pozitif koklardır. Septik artritin bakteriyel etyolojisi yaşa bağlı olarak değişiklik göstemektedir. Septik artrit vakalarında, 10–40 yaş aralığında gonokokal enfeksiyonlar başlıca neden olarak öne çıkmakta olup, bu yaş grubunda en sık izole edilen patojen Neisseria gonorrhoeae'dır. Öte yandan, gonokok dışı enfeksiyonlarda en yaygın saptanan etken Staphylococcus aureus'tur. (Tarkowski, 2006). Neonatal dönemde septik artritin başlıca etkenleri arasında S. aureus, grup B streptokoklar ve çeşitli Gram negatif basiller bulunmaktadır. Altı aydan beş yaşa kadar olan çocukluk döneminde ise enfeksiyonun en sık sorumlusu Haemophilus influenzae'dır. (Goodman ve ark., 2001). En sık tutulan eklemler; erişkinlerde diz, çocuklarda ise kalça eklemidir. Smith ve ark.,1987). Septik artrit vaklarında erken tanı ve tedavi artiküler kıkırdağın hasarını engeller ve oluşabilecek komplikasonları önlemek adına büyük önem taşımaktadır (Shirtliff & Mader, 2002).

2. PATOGENEZ

Akut septik artrit oluşumundaki mekanizmalar sırasıyla:

- Hematojen yayılım: Akut septik artrit vakalarında enfeksiyonun en sık görülen yolu, mikroorganizmaların hematolojik yol aracılığıyla vücuttaki başka bir enfeksiyon odaklarından (örneğin, sinüzit veya bronşektazi) eklem sinovyasına ulaşmasıdır. Ergenler ve yetişkinlerde gonokokal artrit genellikle bu mekanizma ile gelişir. Ayrıca, intravenöz ilaç kullanan bireyler, gram negatif bakteriyemi nedeniyle septik artrit gelişimi açısından yüksek risk altındadır.

- Direkt yayılım (Yakın enfekte odaktan yayılım): Bakteriler, osteomiyelit gibi komşu enfeksiyon odaklarından eklem sinovyasına geçiş yapabilirler. Bu mekanizma, özellikle iki yaş altındaki çocuklarda önemli bir risk faktörüdür. Fiziksel bariyerleri kolayca aşabilen mikroorganizmalar, kemik dokusundan ekleme doğru yayılabilir. Ayrıca, femur, humerus ve radius başındaki osteomiyelitler, eklem kapsülünün kemiğin metafizine kadar uzanmasıyla enfeksiyonun eklem içine geçişini kolaylaştıran bir yol oluşturur.- Lokal travma; genellikle travmalar (açık kırıklar) ya da iyatrojenik(diz içi enjeksiyonlar, artroskopik cerrahi sonrası) bu grup içerisinde yer almaktadır (Pollard ve ark.,1999)

Artroskopi sonrası %0,14, artrosentez sonrası %0,037 ve ön çapraz bağ rekonstrüksiyonundan sonra ise %0,14 oranında akut septik artrit gelişebileceği gösterilmiştir (Indelli ve ark., 2002). Birçok deneysel model ile septik artrit patogenezi araştırılmıştır. Vaskülariteden zengin olan sinovyal zarın sınırlayıcı bir bazal memebranı olmaması bakterilerin sinovyal boşluğa geçişini kolaylaştırmaktadır. Septik artritin en yaygın etkeni olan Staphylococcus aureus, kemik matriksine adezin adı verilen yapışma proteinleri aracılığıyla tutunmaktadır. Bu adezinlerin özellikle kollajene bağlanma özellikleri sayesinde bakterinin sadece kemik dokusuna değil, aynı zamanda eklem kıkırdağına da adherens sağladığı gösterilmiştir. Sinovyumun bakteriyel invazyonu sonrasında, mikroorganizmanın endotoksinleri ile konak immün yanıtı tarafından salınan tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) gibi proinflamatuar sitokinlerin düzeylerinde artış meydana gelir. Bu sitokinler, sinovyal hücrelerde ve kondrositlerde proteolitik enzim salınımını uyarırken, aynı zamanda nötrofil başta olmak üzere lökositlerin eklem boşluğuna geçişini kolaylaştırır.Nötrofiller tarafından salınan elastaz gibi lizozomal enzimler, eklem kıkırdağının matriks yapısında bozulmaya neden olur. Sinovyal sıvıdaki artışa bağlı olarak gelişen intraartiküler basınç yükselmesi, hem sinovyal zarın hem de kıkırdağın daha fazla hasar görmesine yol açar. Enfeksiyonun başlangıcını takiben genellikle 4–6 gün içinde kıkırdak destrüksiyonu gözlenebilir ve bu süreç tedavi edilmediğinde yaklaşık bir ay içerisinde total kıkırdak kaybıyla sonuçlanabilir.Neonatal ve infant dönemindeki olgularda, epifiz ve metafiz arasında fizisin henüz tam olarak gelişmemiş olması nedeniyle vasküler bağlantılar devam etmektedir. Bu anatomik özellik, metafizde gelişen enfeksiyonun doğrudan eklem boşluğuna yayılımını kolaylaştırarak, septik

artritin bu yaş grubunda daha invaziv seyretmesine zemin hazırlar (Eren ve ark., 2008; Mathews ve ark., 2007; Margaretten ve ark.;2007).

3. ETYOLOJİ

Septik artritin birçok risk fakatörü bulunmaktadır (Şekil 1). Erişkin popülasyonda septik artrit gelişme riski; romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkların varlığı, eklem protezi uygulamaları, düşük sosyoekonomik düzey, intravenöz madde bağımlılığı, alkol kullanım bozukluğu, diabetes mellitus, karaciğer sirozu, ciltteki ülseratif lezyonlar ve immünsüpresif tedavi, özellikle de kortikosteroid kullanımı ile anlamlı şekilde artmaktadır.Pediatrik grupta ise bağışıklık sistemi yetmezliği bulunan çocuklar, invaziv girişim öyküsü olanlar ve uzun süreli santral venöz kateter ihtiyacı duyan hastalar septik artrit açısından yüksek riskli bireyler arasında yer almaktadır (Sawyer &Kapoor, 2009; Visser & Tupper, 2009) .

Yaş Grubu	Risk Faktörleri
Erişkin	Düşük sosyoekonomik düzey
	Diyabet
	Alkol
	Siroz
	Kütanöz ülser
	Altta yatan eklem hastalığı (örneğin, romatoid artrit)
	Protez eklem
	İntravenöz madde kullanımı
	Kortikosteroid kullanımı
Çocuk	İmmün yetmezliği olanlar
	İnvaziv girişim öyküsü olanlar
	Kalıcı damar yolu olan hastalar

Şekil 1 : Septik artrit risk faktörleri

Septik artrit olgularında en sık görülen etken Gram pozitif koklardır. Ancak Septik artritin bakteriyel etyolojisi yaşa bağlı olarak değişiklik göstemektedir. On ile kırk yaş arasındaki bireylerde septik artrit olgularında en sık izole edilen patojen Neisseria gonorrhoeae olup, bu yaş grubunda cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara bağlı artrit vakaları ön plandadır. Buna karşın,

gonokokal olmayan (non-gonokokal) septik artrit vakalarında en yaygın etken olarak Staphylococcus aureus saptanmaktadır (Tarkowski, 2006). Yenidoğanlarda, septik artrite en sık neden olan patojenler Staphylococcus aureus, B-hemolitik streptokoklar ve gram negatif enterik basillerdir. Altı ay ile beş yaş arasındaki çocuklarda ise Haemophilus influenzae (H. influenzae), en yaygın etken olarak karşımıza çıkar. Ancak, aşılama oranlarının artmasıyla birlikte, bu patojenin sıklığı önemli ölçüde azalmıştır. (Goodman ve ark., 2001).

Septik artritte etken mikroorganizmanın türü, hastaya ait immünolojik ve klinik özelliklere göre farklılık gösterebilmektedir. Özellikle immün yetmezliği bulunan bireylerde, A grubu dışı streptokok türleri ve Gram negatif basillerin enfeksiyon etkeni olarak daha sık karşımıza çıktığı bildirilmektedir. Gram negatif mikroorganizmalar arasında Escherichia coli en sık izole edilen türdür. Eklem protezi ile ilişkili enfeksiyonlarda ise başlıca etken, koagülaz-negatif stafilokoklar arasında yer alan Staphylococcus epidermidis olup, bu mikroorganizma özellikle biyofilm oluşumu ile implant yüzeyinde kalıcı enfeksiyona neden olmaktadır (Ross, 2005). İntravenöz ilaç bağımlılığı öyküsü olan hastalarda ise Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens ve Klebsiella türleri gibi fırsatçı Gram negatif patojenler ön plana çıkmaktadır. Alkol bağımlılığı ve HIV enfeksiyonu gibi immün sistemin baskılandığı durumlarda, Streptococcus pneumoniae sıklıkla saptanmakta olup bu enfeksiyon çoğunlukla eşlik eden pnömoni veya menenjit gibi primer odaklarla birlikte görülmektedir (Hughes ve ark., 1992).

Zoonotik geçişlerle ilişkili vakalarda; kedi veya köpek ısırıkları sonrasında Pasteurella multocida, insan ısırıkları sonrası ise Eikenella corrodens ve çeşitli oral anaerob bakteriler etken olabilmektedir. Kronik seyirli septik artrit olgularında ise Mycobacterium türleri, özellikle de Mycobacterium tuberculosis, daha çok osteomiyelit ile ilişkilendirilse de, nadiren eklem tutulumu da gösterebilmektedir.Ayrıca Lyme hastalığı ve bruselloz gibi sistemik enfeksiyonlar sırasında sekonder olarak enfektif artrit gelişebilmektedir. Özellikle bruselloz vakalarında sakroileit yaklaşık %54 oranında, spondilit ise %7 oranında görülmektedir (Ross, 2005).Uzun süre hastanede yatışı olan ve invaziv kateterizasyon uygulanan bireylerde Candida albicans başta olmak üzere çeşitli mantar türleri septik artrit etkeni olabilir. Öte yandan, immün aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan artritlerde, bazı paraziter

ve viral enfeksiyonların da rol oynayabileceği bildirilmektedir (Tarkowski, 2006).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Septik artrit sıklıkla alt ekstremitenin ağırlık taşıyan büyük eklemlerini, özellikle diz, kalça ve ayak bileği eklemlerini tutmakla birlikte, vücuttaki tüm sinovyal eklemler potansiyel olarak etkilenebilir. Tutulan eklemde kızarıklık ve efüzyon saptanır (Şekil 2). Gonokokal olmayan septik artrit vakalarında genellikle tek eklem tutulumu gözlenirken, daha nadir de olsa poliartiküler tutulum olguları da rapor edilmiştir (Goldenberg & Reed, 1985). Romatoid artritli hastalarda ise septik artrit birden fazla eklemde ortaya çıkabilir ve bu durum, altta yatan romatoid artritin akut alevlenme dönemine benzer klinik bulgularla prezente olduğundan tanısal ayrımda zorluk yaşanmasına yol açabilir (Pollard ve ark., 1999).



Şekil 2. Sol diz septik artrit olan hastamızda belirgin ısı artışı ve efüzyonun görüntüsü

Diz eklemi gibi yüzeyel ve kolay muayene edilebilen eklemlerde enfeksiyon tanısı erken dönemde konulabilirken; kalça ve omuz gibi derin yerleşimli eklemlerde efüzyon bulgularının klinik olarak fark edilememesi, tanının gecikmesine neden olabilmektedir. Septik artrit genellikle sistemik belirtiler eşliğinde seyretmekte olup; ateş, halsizlik, iştahsızlık ve bulantı gibi non-spesifik semptomlar sıklıkla görülür. Tutulan eklemde ise lokal inflamasyon bulguları belirgindir. Enfekte eklemde şişlik, eritem, ısı artışı,

palpasyonla hassasiyet ve hareket kısıtlılığı en yaygın başvuru bulgularını oluşturur.

Neonatal dönemde, etkilenen ekstremitede psödoparalizi gelişebilir ve bu durum tanı için önemli bir ipucu niteliğindedir (Green, 1994). Erken çocukluk döneminde ise ateş ve huzursuzluk gibi sistemik belirtilerin varlığında ayrıntılı ekstremite muayenesi yapılmalı, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve palpasyonda hassasiyet özellikle araştırılmalıdır. Daha büyük çocuklarda, özellikle alt ekstremite tutulumu varsa topallama ve ileri olgularda yürüme güçlüğü ya da tamamen yürüme yetisinin kaybı gözlenebilir (Dlabach & Park, 2008).

5. SEPTİK ARTRİT TANISI

Septik artrit tanısında en değerli tanısal yöntem, etkilenen eklemden sinovyal sıvı aspirasyonudur. Elde edilen sinovyal örnek; makroskobik, mikroskobik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik açılardan detaylı olarak değerlendirilmelidir. Bu analizler sayesinde hem enfeksiyonun varlığı doğrulanabilir hem de etken patojenin belirlenmesi sağlanabilir (Patti, 1994).

Sinovyal sıvının değerlendirilmesinde öncelikle sıvının rengi, berraklığı ve viskozitesi gibi makroskobik özellikleri gözlemlenir. Mikroskobik incelemede lökosit sayısı ve hücre dağılımı, özellikle nötrofil oranı, önemli tanısal göstergelerdir. Septik artritte genellikle hücre sayısı >50.000/mm³ olup nötrofil predominansı belirgindir. Ayrıca, sinovyal sıvı glukoz düzeyinin serum glukozuna göre düşük bulunması enfeksiyon lehine yorumlanır.

Tanıyı kesinleştirmek amacıyla sinovyal sıvının kültüre gönderilmesi ve Gram boyaması yapılması da gereklidir. Kültür sonuçları, uygun antimikrobiyal tedavinin belirlenmesinde kritik rol oynar. Şekil 3'de, sinovyal sıvı analizinde dikkate alınması gereken temel parametreler özetlenmiştir.

GRUP	GÖRÜNÜM	HÜCRE SAYISI/ML	Nötrofil Oranı (%)	Glukoz (SERUMA GÖRE)(%)	KÜLTÜR	TANI
NORMAL	Temiz, Berrak	<100	<25	75-100	-	-
ENFLAMASYON	Temiz, Sarımsı	200-10.000	25-50	75-100	-	Dejeneratif artrit, travma, lupus
ŞİDDETLİ ENFLAMASYON	Sarımsı, Bulanık	2000-75.000	50-75	50-100	-	RA, gut, psödogut
SEPTİK	Bulanık, Yeşil-Sarı Yoğun	>50.000	>80	<50	+	Akut gut artriti, septik artrit

Şekil 3. Sinoviyal sıvı analizi

Sinovyal sıvı aspirasyonu, mikroskobik ve mikrobiyolojik bulguların negatif olduğu durumlarda dahi septik artrit tanısını destekleyebilir; çünkü bazı vakalarda enfeksiyon yerine immün yanıtlar baskın rol oynar (Pollard, 1999). Aspirasyon öncesi enjeksiyon noktasının, görünür bir enfeksiyon odağından uzak, sağlam cilt bölgesinden seçilmesi gerekir; aksi takdirde iatrojenik eklem içi yayılım veya yanlış tanı riski ortaya çıkar (Tarkowski, 2006). Erken dönemde aspire edilen sıvı seröz olabilirken, genellikle bulanık, sarı-gri-yeşil renkte ve azalmış viskoziteye sahiptir (Goodman ve ark., 2001).

Mikroskobik incelemede lökosit sayısı sıklıkla 50.000/mm³'ün üzerinde olup bazı olgularda 100.000/mm³'ü aşabilir (Green, 1994). Hücre sayısının 20.000–50.000/mm³ aralığı tanıyı güçleştirebilirken, 20.000/mm³'ün altındaki değerler enfeksiyon olasılığını azaltır. Polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) oranı genellikle %80–90 düzeyindedir (Pollard ve ark., 1999), ancak malignite, kortikosteroid veya intravenöz bağımlılık gibi durumlarda total lökosit sayısı 50.000/mm³'ün altında kalabilir (Tarkowski, 2006).

Gram boyama ile Gram pozitif bakteriler %75–80, Gram negatifler %40–50 oranında görülebilir; kültürde üreme oranı ise %25–97 arasında değişir (Hamed ve ark., 1996). Hem besi yerleri çeşitliliği (agar plakları, kanlı besiyerleri) hem de numunenin hızla laboratuvara ulaştırılması başarıyı artırır. Tüberküloz tanısı akılda tutulmalı ve Ziehl Neelsen besiyerine ekim yapılması istenmelidir (Mathews ve ark., 2008; Dlabach & Park, 2008). N. gonorrhoeae şüphelisi olgularda PCR desteği önerilir (Mathews ve ark., 2008). Eşzamanlı kan kültürü, üretral akıntı veya yara yeri kültürleri göz ardı edilmemelidir.

Ayrıca, sinovyal sıvıda glukozun eş zamanlı kan glukozuna kıyasla ≥50 mg/dL daha düşük olması enfeksiyonu destekler; laktat dehidrogenaz yüksekliği de bakteriyel etken lehinedir (Ross, 2005).

Septik artrit sıklıkla periferal lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) yükselme ve sinovyal sıvı lökosit sayısındaki artışla ilişkilidir. Literatürün büyük çoğunluğu pediatrik vakaları kapsamakla birlikte, erişkin popülasyona odaklanan sınırlı sayıda çalışma da mevcuttur (Kallio ve ark., 1997; Kunnamo ve ark., 1987; Kortekangas ve ark., 1992). Li ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı prospektif kohort çalışmasında, septik artrit tanısı konulan hastalarda duyarlılık oranları; periferik WBC için %48, ESR için %96 ve sinovyal sıvı lökosit sayısı için %64 olarak bildirilmiştir (Li ve ark., 2004). Buna karşın, serum WBC, ESR ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin diğer akut artrit formlarından ayırımda yeterli özgüllük göstermediğine dair veriler de bulunmaktadır (Soderquist ve ark., 1998; Hugle ve ark., 2008). Güncel çalışmalar, dolaşımdaki prokalsitonin düzeylerinin septik artrit tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük sağladığını göstermektedir; bu biyomarker, özellikle erken dönemde diğer inflamatuvar göstergelerle karşılaştırıldığında ayırıcı tanıda önemli avantaj sunmaktadır (Hugle ve ark., 2008; Fottner ve ark., 2008).

6. GÖRÜNTÜLEME

Direkt radyografide eklem aralığında artış, yumuşak doku şişliği ve altta yatan kristal veya osteolitik lezyonlar tespit edilebilir; kalça ve omuzda subluksasyon erken dönemde bile görülebilir (Goodman ve ark., 2001). Ultrasonografi, eklem efüzyonunu hızlıca saptayıp aspirasyonu kolaylaştırması nedeniyle en yaygın kullanılan yöntemdir (Mathews ve ark., 2008). Manyetik rezonans görüntüleme ise derin eklemler ve çevre yumuşak doku tutulumu hakkında ek bilgi sağlar (Pollard ve ark., 1999).

7. AYIRICI TANI

Septik artrit ayırıcı tanısında; akut romatizmal ateş, juvenil idiyopatik artrit, romatoid artrit, kristal artropatiler, reaktif sinovit, viral artritler (Hepatit B, rubella, kabakulak), osteomiyelit, selülit, hemartroz, ruptüre Baker kisti, derin ven trombozu ve pigmente villonodüler sinovit gibi klinik tablolar göz önünde bulundurulmalıdır (Dlabach & Park, 2008).

8. TEDAVİ

Akut septik artrit, cerrahi acil durum olarak kabul edilir. Tedavi üç aşamadan oluşur:

Acil drenaj: Erken dönemde pürülan sıvının eklem boşluğundan uzaklaştırılması; tekrarlayan aspirasyonlar veya cerrahi (artroskopik yıkama, artrotomi) yöntemleri kullanılabilir. Kalça gibi tekrarlayan aspirasyonun zor olduğu eklemlerde artrotomi tercih edilmelidir (Green, 1994; El-Sayed, 2008). Artroskopik yıkama ile artrotomi seçeneklerinin birbirine üstünlüğünü gösterebilecek bir çalışma mevcut değildir (El-Sayed, 2008; Sammer & Shin, 2009; Wirtz ve ark., 2001).

Antimikrobiyal terapi: Kültür ve duyarlılık sonuçları gelene kadar ampirik tedavi başlatılır. H. influenzae, Neisseria ve streptokokal enfeksiyonlarda 2 hafta, stafilokokal ve Gram negatif basil enfeksiyonlarında 4–6 hafta tedavi önerilir; immün yetmezlik veya geç yanıt durumlarında süre uzatılmalıdır (Dlabach & Park, 2008).

Eklem pozisyonlama ve rehabilitasyon: İntermitan splint, izometrik kas egzersizleri ve aktif ROM çalışmaları ile deformite önlenir. İlerleyen vakalarda traksiyon, dinamik splintler, alçılama ve pasif egzersizler yararlı olabilir.

Cerrahi drenaj sonrası eklemlere yerleştirilen kateterler 2–3 gün serum fizyolojik ile sürekli yıkama sağlamak için kullanılabilir. Lokal antimikrobiyal enjeksiyonları kronik sinovite yol açabileceği için genellikle önerilmez (Von Essen & Savolainen, 1989).

9. KOMPLİKASYONLAR

Septik artrit; eklem kıkırdağında lizis, deformasyon, hareket kısıtlılığı, subluksasyon, dislokasyon, avasküler nekroz, fizis bozukluğu, osteomiyelit, sinovit, ankiloz gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Çocuklarda kalça eklem tutulumu özellikle yüksek risklidir. Erken tanı ve tedaviyle sekelsiz iyileşme olasılığı %80'ler düzeyindedir; yedi günden sonra başlayan tedavilerde prognoz belirgin olarak kötüleşir (Pollard ve ark., 1999).

10. SONUÇ

Septik artrit ortopedik aciller arasında kritik bir yer tutar. Erken aspirasyon, doğru antimikrobiyal seçim ve etkili eklem drenajı; ciddi morbidite ve sekellerin önlenmesi için multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Ortopedi ve

enfeksiyon hastalıkları kliniklerinin birlikte çalışması, hastanın en iyi tedavi ve rehabilitasyon sürecine erişimini sağlar.

KAYNAKÇA

Dlabach, J. A., & Park, A. L. (2008). Infectious arthritis. Campbell's Operative Orthopaedics, 11, 723–750.

Dlabach, J. A., & Park, A. L. (2011). Infectious arthritis. Campbell's Operative Orthopaedics, 11, 723–727.

El-Sayed, A. M. (2008). Treatment of early septic arthritis of the hip in children: Comparison of results of open arthrotomy versus arthroscopic drainage. Journal of Child Orthopaedics, 2, 229–237.

Eren, A., Ugutmen, E., Ozkan, K., Turhan, Y., Eceviz, E., & Cilli, F. (2008). Chondroprotective effect of salicylate and chloroquine in pyogenic septic arthritis. Advances in Therapy, 25(2), 133–142.

Fottner, A., Birkenmaier, C., von Schulze Pellengahr, C., Wegener, B., & Jansson, V. (2008). Can serum procalcitonin help to differentiate between septic and nonseptic arthritis? Arthroscopy, 24(2), 229–233.

Goodman, S. B., Chou, L. B., & Schurman, D. J. (2001). Management of pyarthrosis. Chapman's Orthopaedic Surgery, 3, 3561–3577.

Goldenberg, D. L., & Reed, J. I. (1985). Bacterial arthritis. New England Journal of Medicine, 312(12), 764–771.

Green, E. N. (1994). Bone and joint infections in children. Turek's Orthopaedics, 5, 127–150.

Hamed, K. A., Tam, J. Y., & Prober, C. G. (1996). Pharmacokinetic optimization of the treatment of septic arthritis. Clinical Pharmacokinetics, 31(2), 156–163.

Hugle, T., Schuetz, P., Mueller, B., ve ark. (2008). Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. Clinical and Experimental Rheumatology, 26, 453–456.

Hughes, R. A., Rowe, I. F., Shanson, D., & Keat, A. C. (1992). Septic bone, joint, and muscle lesions associated with human immunodeficiency virus infection. British Journal of Rheumatology, 31(6), 381–388.

Indelli, P. F., Dillingham, M., Fanton, G., & Schurman, D. J. (2002). Septic arthritis postoperative anterior cruciate ligament reconstruction. Clinical Orthopaedics and Related Research, 398, 182–188.

Kallio, M. J. T., Unkila-Kallio, L., & Aalto, K. (1997). Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in

septic arthritis of children. Pediatric Infectious Disease Journal, 16(5), 411–413.

Kortekangas, P., Aro, H. T., & Tuominen, J. (1992). Synovial fluid leukocytosis in bacterial arthritis vs. reactive arthritis and rheumatoid arthritis in the adult knee. Scandinavian Journal of Rheumatology, 21, 283–288.

Kunnamo, I., Kallio, P., & Pelkonen, P. (1987). Clinical signs and laboratory tests in the differential diagnosis of arthritis in children. American Journal of Diseases of Children, 141(1), 34–40.

Li, S. F., Henderson, J., Dickman, E., & Darzynkiewicz, R. (2004). Laboratory tests in adults with monoarticular arthritis: Can they rule out a septic joint? Academic Emergency Medicine, 11(3), 276–280.

Margaretten, M. E., Kohlwes, J., Moore, D., & Bent, S. (2007). Does this adult patient have septic arthritis? JAMA, 297(13), 1478–1488.

Mathews, C. J., Kingsley, G., Field, M., Jones, A., Weston, V. C., Phillips, M., ve ark. (2007). Management of septic arthritis: A systematic review. Annals of the Rheumatic Diseases, 66(4), 440–445.

Mathews, C. J., Kingsley, G., Field, M., Jones, A., Weston, V. C., Phillips, M., ve ark. (2008). Management of septic arthritis: A systematic review. Postgraduate Medical Journal, 84(993), 265–270.

Patti, J. M., Bremell, T., Krajewska-Pietrasik, D., Abdelnour, A., Tarkowski, A., Rydén, C., ve ark. (1994). The Staphylococcus aureus collagen adhesin is a virulence determinant in experimental septic arthritis. Infection and Immunity, 62, 152–161.

Pollard, H., Granger, S., & Tuchin, P. J. (1999). Bacterial arthritis: A review. Australasian Chiropractors & Osteopaths, 8(1), 45–53.

Ross, J. J. (2005). Septic arthritis. Infectious Disease Clinics of North America, 19(4), 799–817.

Sammer, D. M., & Shin, A. Y. (2009). Comparison of arthroscopic and open treatment of septic arthritis of the wrist. Journal of Bone and Joint Surgery, 91(10), 1387–1393.

Sawyer, J. R., & Kapoor, M. (2009). The limping child: A systematic approach to diagnosis. American Family Physician, 79, 215–224.

Smith, R. L., Schurman, D. J., Kajiyama, G., Mell, M., & Gilkerson, E. (1987). The effect of antibiotics on the destruction of cartilage in experimental infectious arthritis. Journal of Bone and Joint Surgery, 69, 1063–1068.

Shirtliff, M. E., & Mader, J. T. (2002). Acute septic arthritis. Clinical Microbiology Reviews, 15(4), 527–544.

Soderquist, B., Jones, I., & Fredlund, H. (1998). Bacterial or crystal-associated arthritis? Discriminating ability of serum inflammatory markers. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 30(6), 591–596.

Tarkowski, A. (2006). Infection and musculoskeletal conditions: Infectious arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 20(6), 1029–1044.

Von Essen, R., & Savolainen, H. A. (1989). Bacterial infection following intra-articular injection: A brief review. Scandinavian Journal of Rheumatology, 18(1), 7–12.

Visser, S., & Tupper, J. (2009). Septic until proven otherwise: Approach to and treatment of the septic joint in adult patients. Canadian Family Physician, 55, 374–375.

Wirtz, D. C., Marth, M., Miltner, O., Schneider, U., & Zilkens, K. W. (2001). Septic arthritis of the knee in adults: Treatment by arthroscopy or arthrotomy. International Orthopaedics, 25(4), 239–241.

Zhang, W., & Mankin, H. J. (1991). Experimental pyarthrosis: The effects of antibiotics on the destruction of cartilage in experimental infectious arthritis. Journal of Bone and Joint Surgery, 69(3), 1063–1068.





ISBN: 978-625-378-287-0