



3. 1. ULUSLARARASI ULUSAL TIP ÖĞRENCİ KONGRESİ



13 - 15 EKİM

İÇDAŞ KONGRE MERKEZİ



"Beni Türk Hekimlerine Emanet Ediniz"

H. Atatürk

KONGRE KİTABI

www.inmesc.org



inmesc2023



inmesc2023



inmesc2023



#comunoterapi



KONGRE KİTABI



EDİTÖRLER

Prof. Dr. Dilek ÜLKER ÇAKIR

Stj. Dr. Memduh Salih ÇİFCİBAŞI

2023

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
1. ULUSLARARASI 3. ULUSAL TIP ÖĞRENCİ KONGRESİ

13-15 EKİM 2023

ÇANAKKALE/TÜRKİYE

Bu kitap telif haklarına tabidir. Tüm telif hakları saklıdır. Bu yayının hiçbir, yayıncının önceden yazılı izni olmadan, elektronik, mekanik, reprografik veya fotografik dahil herhangi bir sistemde saklanamaz, çoğaltılamaz veya hiçbir şekilde yayınlanamaz.

Bu yayındaki kişisel katkılar ve bunlardan kaynaklanan yükümlülükler yazarların sorumluluğundadır. Yayıncı, bu yayından elde edilen içeriğin bir sonucu olabilecek olası zararlardan sorumlu değildir.

<https://www.inmesc.org>

info@inmesc.org

info@atlax.org

INMESC
CANAKKALE INTERNATIONAL MEDICAL STUDENT CONGRESS 2023

Kongre Akademik Danışmanı

Prof. Dr. Dilek ÜLKER ÇAKIR

Kongre Başkanı

Stj. Dr. Memduh Salih ÇİFCİBAŞI

Kongre Başkan Yardımcıları

Stj. Dr. Hüseyin Berke BAYRAK

İlayda GÜNEŞ

Kongre Genel Sekreteri

Int. Dr. Hatice ÇETİN

Kongre Mali Sorumluları

Int. Dr. Hatice ÇETİN

İlayda GÜNEŞ

Kongre Düzenleme Kurulu

Afra Janserey Eroğlu (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Int. Dr. Asrın Meriç (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Beyza Koca (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Bilge Nisa Akbıyık (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Cemre Eylül Güner (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Dilruba İrem Öztekin (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Ege Gezici (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Elif Arlı (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Stj. Dr. Elif Kılın (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Elif Koyuncu (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Eren Arslansoy (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Eren Çetinkaya (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Eylül Eren (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Ezgi Çopur (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Int. Dr. Ferhat Demir (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Int. Dr. Gözde Sonay (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Hamed Elsayy (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Hasan Budak (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Int. Dr. Hatice Çetin (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Helin Karakaya (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Stj. Dr. Hüseyin Berke Bayrak (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
İlayda Güneş (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Kerem Gözüylmaz (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Stj. Dr. Memduh Salih Çifcibaşı (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Nisa Nur Nalbant (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Orhan Gültekin (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Öykü Yılmaz (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Pirsu Doğa Arslan (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Stj. Dr. Ravana Aliyeva (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Rüstem Us (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Samet Demiral (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Sevde Berra Bulut (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Sinem Kaplan (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Ahmet Göktuğ Taşpınar (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Zeynep Ceren Korkmaz (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
İrem Günay (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)
Stj. Dr. Xheneta Suma (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi)

Danışma Kurulu

Prof. Dr. Coşkun SILAN (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD)
Prof. Dr. Yalçın ÇIRAK (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Genel Cerrahi AD)
Prof. Dr. Cabir ALAN (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Üroloji AD)
Prof. Dr. Alper AKÇALI (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD)
Prof. Dr. Özlem YILMAZ (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD)
Doç. Dr. Ercan AKŞİT (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Kardiyoloji AD)
Doç. Dr. Kenan ÇETİN (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Genel Cerrahi AD)
Doç. Dr. Çetin TORAMAN (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Eğitimi AD)
Doç. Dr. Hilal ŞEHİTOĞLU (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AD)

Doç. Dr. Lokman KORAL (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıbbi Onkoloji AD)

Bilimsel Kurul

Prof. Dr. Muammer KARAAHYVAZ

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Genel Cerrahi AD)

Prof. Dr. Özlem YAYINTAŞ

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı, Tıbbi Biyoloji AD)

Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı, Fizyoloji AD)

Prof. Dr. Yalçın ÇIRAK

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji AD)

Prof. Dr. Dilek Ülker ÇAKIR

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD)

Prof. Dr. Coşkun BAKAR

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD)

Prof. Dr. Gamze ÇAN

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD)

Prof. Dr. Tevfik Murat KOŞAN

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD)

Prof. Dr. Nihal Arzu MİRİCİ

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD)

Prof. Dr. Fatma SILAN

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD)

Prof. Dr. Aysel Güven BAĞLA

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD)

Prof. Dr. Emin KANSU

(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Emekli Öğretim Üyesi)

Prof.Dr. Bülent ÖZPOLAT

(Houston Methodist Neal Cancer Center, USA)

Prof.Dr. Engin ULUKAYA

(İstinye Üniversitesi Rektör Yardımcısı, Tıbbi Biyokimya AD)

Prof.Dr. Günnur DENİZ

(İstanbul Üniversitesi İmmünoloji AD, Aziz Sancar Deneysel Araştırma Enstitüsü)

Prof.Dr. Devrim GÖZÜAÇIK

(Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi)

Prof. Dr. Ercüment OVALI

(Acıbadem LabCell– Kök Hücre Laboratuvarı ve Kordon Kanı Bankası Mesul Müdürü)

Prof. Dr. Timuçin ÇİL

(Türkiye Kanser İmmünoterapi Derneği Başkanı, Adana Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji)

Prof. Dr. Demet Güleç ÖYEÇKİN

(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD)

Dr. Öğr. Üyesi Diğdem Yöyen ERMİŞ

(Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji AD)

Uluslararası Bilimsel Kurul

Prof. Dr. Bülent ÖZPOLAT (Houston Methodist Neal Cancer Center, USA)

Prof. Dr. Navneet AGNIHOTRI (Panjab University, India)

Asst. Prof. Dr. Rafet Başar (MD Anderson Cancer Center, USA, Section of Cellular Therapy)

Asst. Prof Mihriban KARAAYVAZ (Cleveland Clinic Lerner Research Institute, USA)

Asst. Prof. Dr. Arsalan AMIRFALLAH (Lund University, Sweden)

Asst. Prof. Dr. Ekrem Emrah ER (University of Illinois Chicago)

Dr. Kıvanç GÖRGÜLÜ (Technical University of Munich Comprehensive Cancer Center)

Ödül Jürisi

- Prof. Dr. Emin KANSU (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Emekli Öğretim Üyesi)
Prof.Dr. Bülent ÖZPOLAT (Houston Methodist Neal Cancer Center, USA)
Prof.Dr. Engin ULUKAYA (İstinye Üniversitesi Rektör Yardımcısı, Tıbbi Biyokimya AD)
Prof.Dr. Günnur DENİZ (İstanbul Üniversitesi İmmünoloji AD, Aziz Sancar Deneysel
Araştırma Enstitüsü)
Prof.Dr. Devrim GÖZÜAÇIK (Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi, Koç
Üniversitesi)

Değerlendirme Kabul Jürisi

- Prof. Dr. Tevfik Murat KOŞAN
(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD)
Prof. Dr. Yalçın ÇIRAK
(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji AD)
Prof. Dr. Aysel Güven BAĞLA
(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD)
Prof. Dr Coşkun SILAN
(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD)
Prof. Dr. Dilek Ülker ÇAKIR
(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD)
Prof. Dr. Coşkun BAKAR
(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD)
Prof. Dr. Gamze ÇAN
(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD)
Prof. Dr. Alper AKÇALI
(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD)
Doç. Dr. Ayşen Melek Aytuğ KOŞAN
(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi AD)
Doç. Dr. Esin Akgül KALKAN
(Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp AD)

INMESC CONGRESS 2023

Kıymetli Arkadaşlarım,

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri olarak 2015 senesinde Kök Hücre ve Kanser, 2017 senesinde Reprodüktif Tıp ve İnfertilite temalı kongreler düzenlemiştik. Bu kongrelerde alanının en iyisi hocaları ağırladığımız, dolu dolu geçen bilimsel programın yanısıra birbirinden farklı workshoplar ve eğlenceli bir sosyal program ile kongrelerimizi tamamlamıştık. Pandeminin verdiği durgunluktan sonra kongre çalışmalarımıza hız kesmeden, büyük bir özveriyle devam ediyor; önceki kongrelerimizin de üstüne çıkarak ulusal boyutu aşp fakültemizde ilk kez uluslararası nitelikte bir kongre düzenliyoruz. Böylesine geniş çaplı bir faaliyeti Cumhuriyetimizin 100. yılında düzenlemekten ve başta Cumhuriyetimizin Kurucusu Mustafa Kemal Atatürk olmak üzere cumhuriyetimizin kuruluşunda tüm emeği geçenleri bu vesileyle anmaktan gurur duyuyoruz. Sizleri Şehitler Diyarı, Tarih Kokan Çanakkale’de 13-15 Ekim 2023 tarihlerinde gerçekleştireceğimiz “1. Uluslararası 3. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi”ne davet etmekten büyük mutluluk duyuyoruz. Kongremizin temasını genetik, psikolojik, sosyal ve çevresel faktörler dolayısıyla birçok farklı tıp disiplini ilgilendiren kanser ile güncel bir tedavi yöntemi olan immünoterapi olarak belirledik. Kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize bir hastalık grubudur ve birçok insanın hayatını etkilediği, çok sayıda ölüme yol açtığı bilinir. Bu hastalık grubu, köken aldığı organa göre meme kanseri, akciğer kanseri şeklinde sınıflandırılır. Günümüzde uzun zamandır kullanılan kemoterapi, radyoterapi gibi tedavi yöntemleri bilinmekte ve kansere karşı uygulanmakta olsa da bunlar kanserli hücrelerin yanında sağlıklı hücrelere de oldukça fazla zarar vermektedir. Son zamanlarda oldukça gelişip umut veren immünoterapi yöntemi ise vücudumuzdaki savunma hücrelerini güçlendirme esasına dayanmakta ve kansere karşı mücadelede önemli bir tedavi seçeneği sunmaktadır. İşte biz de farklı disiplinlerden davetli, alanının en iyisi hocalarımızla kansere farklı bir bakış açısı geliştirecek ve kanser immünoterapisinin temellerinden başlayarak güncel tüm gelişmeleri hocalarımızla tartışma imkânı bulacağız. Duayen hocalarımızın sizler için özenle hazırladığı sunumlarına ilaveten sizlerin de üzerinde çalıştığı bilimsel çalışmalarla ve katkılarınızla sizleri de aramızda görmeyi çok istiyoruz. Bilime ve tartışmaya doyacağınız bilimsel programımızın sonunda ise birbirinden farklı, sizleri eğlendirirken öğretecek rengarenk workshoplarımızla sizlerle olacağız. Bu workshoplarda farklı fakültelerden arkadaşlar edinecek ve el becerilerinizi geliştirme imkânı bulacaksınız. Kongremizin bitiminde ise harika ve sürpriz bir sosyal program ile size Çanakkale’de Cumhuriyetimizin 100. yılına özel unutamayacağınız anlar yaşatacağız.

Kongre öncesinde ve süresince tüm ekibimiz sizlerin sorularını cevaplamak ve sizlere harika bir deneyim yaşatmak için çalışıyor olacak. İstedığınız zaman bize ulaşmaktan çekinmeyiniz.

Sizleri 13-15 Ekim’de bu kongrede görmek için sabırsızlanıyoruz.

Saygılarımla...

Stj. Dr. Memduh Salih ÇİFCİBAŞI

INMESC 2023 Kongre Başkanı

İÇİNDEKİLER

EMERGING ROLE OF PAITELING IN HUMAN PAPILLOMAVIRUS IMMUNOTHERAPY	12
KANSER SÜRECİNDE MİRNA ETKİSİ	13
KARBOPLATİN UYGULANMIŞ MEME KANSERİ HÜCRELERİNDE NRF3 GEN EKSPRESYON SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ.....	15
AİLE SAĞLIĞI MERKEZİ ÇALIŞANLARINDA COVID-19 SALGINI NEDENİYLE ANKSİYETE VE TÜKENMİŞLİK DURUMLARININ İNCELENMESİ	17
PEDİATRİK KANSER HASTALARINDA İMMUNOTERAPİNİN ETKİNLİĞİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	19
JAK İNHİBİTÖRLERİNİN PSORİASİS VE PSORİYATİK ARTRİT TEDAVİSİNDE KULLANIMI	21
KANSER VE GENETİK ARASINDAKİ İLİŞKİ VE POTANSİYEL TEDAVİLER	23
TAŞIT GÜRÜLTÜSÜNÜN ORGAN VE SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ	24
CAR-T HÜCRE TEMELLİ ADAPTİF İMMUNOTERAPİYİ TAKİP EDEN İMMÜN EFEKTÖR HÜCRE İLİŞKİLİ NÖROTOKSİSİTE (ICANS)	26
CAR-NK İLE KANSER İMMUNOTERAPİSİNE BAKIŞ	28
SİÇANLARLA YAPILAN ARAŞTIRMALARDA TAŞIT KAYNAKLI TÜM VÜCUT TİTREŞİMİNİN İNSAN SAĞLIĞINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ.....	30
TAM METİN BİLDİRİLER.....	32
SEXUAL DIMORPHISM IN AUTISM VALPROATE RAT MODEL WITH OXYTOCIN TREATMENT	33
EMERGING ROLE OF PAITELING IN HUMAN PAPILLOMAVIRUS IMMUNOTHERAPY	37
KANSER VE GENETİK ARASINDAKİ İLİŞKİ VE POTANSİYEL TEDAVİLER	42
KANSER SÜRECİNDE MİRNA ETKİSİ.....	49
TAŞIT GÜRÜLTÜSÜNÜN ORGAN VE SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ.....	53
SİÇANLARLA YAPILAN ARAŞTIRMALARDA TAŞIT KAYNAKLI TÜM VÜCUT TİTREŞİMİNİN İNSAN SAĞLIĞINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ.....	63

Sözel Bildiri

EMERGING ROLE OF PAITELING IN HUMAN PAPILLOMAVIRUS IMMUNOTHERAPY

Ezgi SELAMET, Süleyman SIRRI BİLGE

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, ezgiselamt@gmail.com, ssbilge@gmail.com

Abstract: Approximately 4.5% of human malignant neoplasms diagnosed are caused by Human Papillomavirus (HPV) including cervicovaginal, vulvar, anogenital, penile, and head and neck cancers. Although more than 182 HPV types are currently identified, only some of them are found in malignant lesions and are regarded as major risk factors for cancer development. Since HPV infections may clear up in immunocompetent individuals, they get little attention from the general public, policymakers, and even healthcare providers. This situation exacerbates the ongoing public health issue of HPV because each new infection is potentially persistent. Moreover, they may become untreatable in time since no remedy exists despite the great effort to understand HPV pathogenesis and underlying mechanisms. The use of prophylactic vaccines has proven to be effective at preventing the infection (Gardasil 4,9 and Cervarix); however, awareness around proper vaccination is not maintained in every country and the vaccines are not funded in some including Turkey. These all together put barriers to reaching vaccination. As a result, people suffer from disease effects at later ages. Thus, it is clear that a solution is urgently required for HPV. Paiteling (PTL), a natural product mixture that has been used in Traditional Chinese Medicine practices for years, has emerged as a promising treatment resource for HPV infections in that it acts upon T cells, cytokine production, and E6/E7-Pi3k/Akt/mTOR pathway. PTL is composed of *Lonicera japonica*, *Sophora flavescens*, *Folium isatidis*, *Oldenlandia diffusa*, *Fructus cnidii*, *Java brucea*, *Nidus vespae*, and other traditional herbs. Currently, reports are limited about the efficacy of PTL in high-risk (HR) HPV treatment. Nevertheless, no serious adverse effects are detected in its therapeutic use. Therefore, it has a safe clinical utilization and research potential. This paper reviews the current knowledge of Paiteling use in HPV patients and points at related future research opportunities.

Keywords: HPV, Immunotherapy, Cancer, Apoptosis, Paiteling

Sözel Bildiri

KANSER SÜRECİNDE miRNA ETKİSİ**Elif ÜNLÜ, Prof. Dr. Özlem YAYINTAŞ***Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, unluelif861@gmail.com, oyayintas@comu.edu.tr*

Özet: Vücuttaki organ ya da dokuların kontrolsüzce bölünerek çoğalması ve büyümesine kanser denir. Kanserlerin az bir yüzdesi kalıtsal olarak aktarılmakta ve büyük kısmı çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Günümüzdeki tedavi yöntemleri tüm kanser türlerinde ve kanserin farklı evrelerinde kesin sonuç vermemekle beraber diğer sağlıklı doku ve organlara zarar verebiliyor. Ayrıca ne kadar erken teşhis konursa tedavi süresi de azalıyor ve tedaviden olumlu sonuç alma yüzdesi artıyor. Bu yüzden erken teşhis ve daha efektif tedavi yöntemleri aranıyor. Kanser sürecinde miRNA'nın görevinin olması kalıtsal aktarılan kanserlerin anlaşılmasını daha karmaşık hale getirir de büyük umut vad ediyor. miRNA'nın transkripsiyonu gerçekleşmez ve gen ekspresyonunu düzenler. miRNA'lar gelişim, farklılaşma ve diğer fizyolojik fonksiyonlarda önemli rol oynar ve patolojik olaylarla ilişkilendirilir. Tanımlanan miRNA'ların seviyesi abiyotik stres, metabolik hastalıklar, yara iyileşmesi, inflamasyon ve kanser gibi durumlarda değişim gösterir. miRNA'lar hücre proliferasyonu, apoptoz gibi biyolojik süreçlerde oldukça önemlidir. Kanserle ilişkilendirilmiş bölgelerin yarısından fazlası miRNA kodlayan genlerden oluşmaktadır. Kanserleşme sürecine miRNA'nın katkıda bulunduğu kanıtı 2001 yılında Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastalarında yapılan çalışmada çıkmıştır. KLL hastalarının yarısında delesiya uğrayan bölgede yalnızca mir-15-a ve mir-16-1 genlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. miRNA'lar hedefledikleri mRNA'ya göre onkogenik veya tümör süpresör özellik kazanabilir. Tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonun azalması onkogenlerin ekspresyonun artmasına ve tümör oluşmasına neden olabilir ayrıca tersi olarak onkogen gibi davranan miRNA'lar da kanser gelişimini artırabilir. miR-15a ve miR16-1 KLL hastalığında, let-7 ailesi akciğer kanserinde tümör süpresör olarak görev yapmaktadır. Let-7 ailesi RAS onkogenin mRNA'sını hedefleyen tümör süpresör gibi davranmış. miR-29 genleri üyelerinin KLL, akciğer kanseri, invaziv meme kanseri, AML'de etkili olduğu gösterilmiştir. miR17-92, miR373, miR173, miR-21 genleri tümör gelişimine engel olur. miRNA'lar Akut Miyeloid Lösemi (AML), KLL, pankreas, prostat, mide, kolon, akciğer ve meme kanseri gibi birçok kanserde onkogen olarak davranmaktadır. Onkogen miRNA'ların miktarı kanserli örnek dokularda artırıldığında büyüme hızında büyük düşüş yaşanmıştır bu durum miRNA'ların hem teşhis hem de tedavi için önemli olduğunu gösteriyor.

Sadece kanser değil diğer hastalık ve anormal durumlarda da miRNA miktarı sağlıklı hücre ve dokulara göre değişim gösteriyor bu da erken teşhis için oldukça umut verici. Aynı zamanda kanserli dokularda miRNA seviyesi ile oynamak hücrede istenmeyen durumlara da neden olabilir. Bu da etkili bir faktör olarak önümüze çıkabilir. miRNA çok fazla etkisi ve farklı görevi olan, üzerinde çalışmaların devam ettiği bir molekül olduğu için yakın gelecekte teşhis ve tedavide aktif olarak kullanılabileceği ön görülmekte.

Anahtar Kelimeler: miRNA, kanser, onkogen, tümörsüpresör



Sözel Bildiri

KARBOPLATİN UYGULANMIŞ MEME KANSERİ HÜCRELERİNDE NRF3 GEN EKSPRESYON SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

**M. Burcu Irmak YAZICIOĞLU^{1*}, Açıyla Nur TİRYAKİLER², Nilüfer Ece SÜREN²,
Ruhat KARA², Erna ÇOPUROĞLU³**

^{*1}Sorumlu Yazar: burcu.yazicioglu@atlas.edu.tr, ^{*1}Atlas Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Prof. Dr., İstanbul, Türkiye,

²Haliç Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, İstanbul, Türkiye,

³Haliç Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet:

Arka Plan: Kadınların yaşamını tehdit eden en sık görülen kanser türlerinden biri olan meme kanseri, moleküler düzensizliklerin tümör oluşumu ve ilerlemesi ile ilişkilendirildiği karmaşık moleküler mekanizmalarla karakterize edilmektedir. Hücresel sinyal iletiminde önemli bir rol oynayan reaktif oksijen türleri (ROS), hücre metabolizmasının yan ürünleridir. Kanser hücrelerinin normal hücrelere göre daha yüksek ROS seviyelerine sahip olduğu bilinmektedir. Biyolojik sistemlerde ROS üretimi ve birikimi arasındaki denge bozukluğu oksidatif stres olarak tanımlanır. Karboplatin, akciğer, yumurtalık ve meme gibi farklı kanser türlerinde sitotoksik etkiler gösteren platin bazlı bir anti-kanser ilacıdır ve ROS seviyelerini artırarak hücresel apoptozu indükleyebildiği bilinmektedir. Cap'n Collar protein ailesinin üyelerinde biri olan Nükleer Faktör Eritroid 2 Benzeri 3 (NRF3)'ün meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser türü ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiş olsa da NRF3'ün biyolojik rolleri henüz tam olarak belirlenmemiştir. NRF3'ün meme kanserindeki rolünü araştıran bir çalışma, aşırı NRF3 ifadesinin meme kanseri hücrelerinde metastazı ve hücre proliferasyonunu inhibe edebileceğini göstermiştir. Literatürde, karboplatin uygulanmış MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerinde NRF3 gen ekspresyonu seviyelerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır ve ilk kez bu çalışma kapsamında araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma, 1919B012219018 proje numaralı TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı tarafından desteklenmiş ve Haliç Üniversitesi Kanser Genetiği Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Metodlar: MCF-7 meme kanseri hücreleri %89 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), %10 Fetal Bovine Serum (FBS), %1 Penisilin-Streptomisin içeren besiyerinde 37 °C ve %5 CO₂ koşullarında kültüre edilmiştir. MCF-7 hücrelerine, 24 ve 48 saat süre ile kontrol grubu

hariç tutularak 100, 200, 300 ve 400 μ M karboplatin uygulaması yapılmış, inkübasyon süreleri sonunda hücrelerden total RNA izolasyonu ve cDNA sentezi yapılmıştır. qRT-PCR yöntemi ile karboplatin uygulanmış MCF-7 hücrelerindeki NRF3 gen ifadeleri incelenmiştir.

Sonuçlar: Bulgularımız, 24 ve 48 saat süre ile artan konsantrasyonlarda karboplatin uygulanmış MCF-7 meme kanseri hücrelerinde NRF3 gene ekspresyonların her iki saatte de kontrol grubuna göre artmakta olduğunu göstermiştir.

Sonuç: Literatürde, aşırı NRF3 ifadesinin meme kanserinde hücre proliferasyonunu inhibe edebileceği bilgisi mevcuttur. Yaptığımız çalışma, karboplatinin MCF-7 meme kanseri hücrelerinde NRF3 gen ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir. Sonuçlarımız, karboplatin ile NRF3 ifadelerinin artmasının, meme kanserinde NRF3'ün tümör baskılayıcı bir gen ve potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Karboplatin, NRF3, MCF-7



Sözel Bildiri

AİLE SAĞLIĞI MERKEZİ ÇALIŞANLARINDA COVID-19 SALGINI NEDENİYLE ANKSİYETE VE TÜKENMİŞLİK DURUMLARININ İNCELENMESİ

Dicle AY, Doruk Deha YURTÇU

Dicle Üniversitesi, dicleay0@gmail.com

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, 212401183@ogr.comu.edu.tr

Özet:

Giriş ve Amaç: COVID-19 pandemisi esnasında sağlık personelleri hem ön safta çalıştığı için hastalık açısından riskli bir duruma gelmiş hem de oldukça yoğun bir iş yüküyle boğuşmak zorunda kalmıştır. Ülkemizde birinci basamak sağlık hizmetleri , COVID-19 temaslı ve hastalarını yakından takip etmek gibi bir görev de yüklenmişlerdir. Bu araştırmada Aile Sağlığı Merkezleri çalışanlarının COVID-19 ile mücadelede artan anksiyete ve tükenmişlik düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tanımlayıcı tipte epidemiyolojik araştırmadır. Araştırmada herhangi bir ilde görev yapan aile hekimi ve aile sağlığı merkezi çalışanları üzerinde yapılmıştır. Örneklem alınmamış olup sosyal medya aracılığıyla anket formu doldurmayı kabul eden 107 kişi(80 aile hekimi, 27 aile sağlığı elemanı) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu araştırmada Google Forms üzerinden doldurulacak anket formu kullanılmıştır. Anket formu temel tanımlayıcı özellikler ile Beck Anksiyete Ölçeği ve Maslach Tükenmişlik Ölçeğinden oluşmuştur. (Bedir ve Ark. 2020), (Tümkiye ve Ark., 2009). Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 ve 3 öğrencileri tarafından, Halk Sağlığı Öğretim üyesi danışmanlığında yürütülmüştür. Araştırmanın verileri önce Excel dosyasına daha sonra da SPSS 20.0 istatistik programına aktarılmıştır. Analizler bu programda yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılanların %72,9'unun üç ilden olduğu(Çanakkale %34,6; Diyarbakır %19,6; Edirne %18,7) gözlenmiştir. İncelenenlerin %54,2'si kadındır, %46,7'si 46 yaş üzerindedir, %48,6'sının mesleki tecrübesi 6-15 yıl arasındadır. İncelenen katılımcıların %25,2'si sigara kullandıklarını, %41,1'i ise hiç alkol kullanmadığını belirtmiştir. Araştırmaya katılanların %38,4'ünün kronik rahatsızlığı, %15'inin de psikolojik rahatsızlığı bulunduğu görülmüştür. İncelenenlerin %43,9'unda anksiyeteye eğilim, %48,6'sında duygusal tükenme, %12,1'inde duyarsızlaşma, %6,5'inde de düşük kişisel başarı puanı görülmüştür.

Katılımcıların anksiyete durumları ile duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Kişisel başarı durumu ile anksiyete arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Duygusal tükenmişlik olanların %59,6'sında, duyarsızlaşma olanların %76,9'unda anksiyete saptanmıştır. Anksiyete durumu ile duygusal tükenme ve duyarsızlaşma arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r:0,428$; $p:0,0001$ ve $r:0,436$; $p:0,0001$).

Sonuç ve Öneriler: Bu araştırmaya katılan hekim ve aile sağlığı elemanlarının %43'ünde anksiyete, %59,6'sında duygusal tükenmişlik ve %76,9'unda duyarsızlaşma tespit edilmiştir. Bununla birlikte katılımcıların yaklaşık %50'sinin kişisel başarı durumu yüksek saptanmıştır. Duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma arttıkça anksiyete durumu da olumsuz olarak etkilenmektedir. Bu araştırmada pandemi esnasında sağlık personellerinin tükenmişlik ve anksiyete durumları incelenmiştir. Yüksek tükenmişlik durumu ile anksiyete birlikte saptanmıştır. Pandemi gibi olağan dışı durumlarda sağlık personelinin iş yükü ve stres durumu artmaktadır. Bu yüzden olağan dışı durumlar öncesinde sağlık personelinin hazırlanmasının ve bu dönemde ruhsal açıdan yakından izlenmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 , Anksiyete , Tükenmişlik , Aile hekimi , Aile sağlığı elemanı



Sözel Bildiri

PEDİATRİK KANSER HASTALARINDA İMMUNOTERAPİNİN ETKİNLİĞİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Doğa NURTAN

Bozok tıp fakültesi, doganurtan@gmail.com

Özet: Kemo-radyoterapinin geçen yirmi yıllık sürede etkisi yadsınamayacak kadar çok olsa da pediatrik maligniteler 20 yaşından küçüklerde en önemli mortalite sebepleri arasındaki yerini korumaktadır. Pediatrik hastalar sıklıkla cerrahi radyo-kemoterapilerle tam küre ulaşılamayan dirençli ya da rekürren malignensilerin görüldüğü bir gruptur. Hayatta kalan hastalar için ise bu tedavi yöntemlerinin yan etkileri yaşam kalitesini oldukça düşürmektedir. İmmunoterapiler, hastanın immün sistemini kanserli hücreleri eredike etmek için uyaran bir tedavi yaklaşımından gelişir ve geleneksel tedavilerle ilişkili yan etkilerinin az olması önemli bir avantajdır. Bazı benzerliklerin yanı sıra pediatrik tümörler temel olarak yetişkin karşılıklarından farklıdır. Yetişkin tümörleri isimsiz mutasyonlar ve çevresel faktörlerden kaynaklanırken, pediatrik tümörlerin çoğu epitelyal hücrelerin primer formu olan embriyonel germ hücrelerinden gelişir ve genellikle transkripsiyonel anormalliklerden, tekrar dizileri varyantlarından, kromozomal düzenlemelerden kaynaklanır. Sonuç olarak pediatrik tümörlerin ayırıcı noktası düşük mutasyonel yükleri ve görece neoantijen ekspresyonlarının düşük olmasıdır, bu da immün hedeflemeyi (immün targeting) zorlaştırır. Bu durum immunoterapilerin başarısını sınırlandırır. FDA onaylı immunoterapileri tartıştığımız bu derlemede de görüleceği gibi bugüne kadar en başarılı olmuş tedaviler CD19 gibi normal hücrelerin yüzey antijenlerini hedeflemektedir. Bu ilaçlara immün cevap yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda oldukça farklı olabilir ve bu konuda yapılan çalışmalar henüz çok detaylı değildir. Multiple immünoterapilerin pediatrik hastalar için kullanıldığı çalışmalar da yapılmaktadır. Pembrolizumab ve ipilimumab gibi checkpoint inhibitörleri, farklı mekanizmalar aracılığıyla T hücresi aktivitesini desteklemektedir. PD-1 inhibisyonu, sitotoksik T lenfosit çoğalmasını artırırken, CTLA-4 inhibisyonu bu hücrelerin aktif kalmasına yardımcı olur. Yetişkin metastatik melanomda yapılan bir Faz I denemesi, eşzamanlı PD-1/CTLA-4 sinyal engellemenin antitümör etkinliğini artırdığını göstermiştir; bu çalışmadaki hastaların %53'ü tümör küçülmeleri $\geq 80\%$ olan objektif bir yanıt göstermiş ve kabul edilebilir bir güvenlik profili sürdürülmüştür. Bu tedavilerin bir arada kullanımını test eden pediatrik hastalar üzerindeki Faz I/II çalışmaları da devam etmektedir, ancak bu çalışmalardan elde edilen veriler henüz açıklanmamıştır. Checkpoint

inhibitörleri, genel güvenlikleri ve antitümör bağışıklığın oluşturulmasındaki T hücresi aktivitesinin önemi nedeniyle diğer kombinasyon tedavilerinin bir parçası olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu kavram, bu derlemenin CAR-T ve benimseyici hücre tabanlı tedaviler, monoklonal ve bispesifik antikorl onkotik virüsleri içeren tüm modalitelerini içermektedir. Bu tedavilerin bir arada kullanılmasının gerekçesi, antitümör etkinliği sadece iyileştirmekle kalmamaları, aynı zamanda örtüşmeyen toksisitelere sahip ajanların dikkatli seçimi, tedavi ile ilişkilendirilen advers etkilerin insidansını ve/veya şiddetini azaltmaya da yardımcı olmalarıdır. Sonuç olarak; kanser immünoterapilerinin genellikle yetişkin hastalar için önemi oldukça fazla olsa da zamanla seçili pediatrik hastalarda da kullanılmaya başlanmıştır. Şu an için çoğu immünoterapi tedavi seçenekleri adaptif hücre terapisinde etkili immünmodülatörler, onkolojik viroterapi, checkpoint inhibisyonu , bispesifik T hücre bağlayıcılar gibi kompleksler üzerinden araştırılmaktadır. Bu derleme Pubmed'den alınmış konuyla ilgili çalışmaları içeren ana makale ve ilgili clinical trials çalışmalarından derlenmiştir.



Sözel Bildiri

JAK İNHİBİTÖRLERİNİN PSORİASİS VE PSORİYATİK ARTRİT TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Eslem ALTIN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, eslmaltn@gmail.com

Özet: Psoriasis (PsO), diğer adıyla sedef hastalığı inflamatuvar, kronik seyirli, otoimmün bir deri hastalığıdır. Dünya nüfusunun yaklaşık %2-3'ünü etkileyen yaygın bir hastalıktır ve gün geçtikçe artan bir prevalans izler. Hafifleyen ve nüks eden ağrılı periyotlar şeklinde görülür (1). Çevresel faktörler, otoimmünite ve kalıtsal yatkınlıklar, psoriasis gelişiminde önemli rol oynamaktadır (2). Plak psoriasis, %85 görülme sıklığı ile en çok karşılaşılan sedef türüdür ve sıklıkla vücut ekstansör bölgelerinde, gövde ve saçlı deride ortaya çıkan eritematöz, pullu plaklar ile karakterizedir. Diğer daha az rastlanan PsO türleri ise eritodermik, pustular, guttat, invers ve palmoplantar psoriasisdir (3). PsO hastalarının 1/3'ünden fazlasında şiş, ağrılı ve sert eklem bölgeleri ile kendini gösteren psoriatik artrit (PsA) (sedef romatizması) gelişir (4). PsA asimetrik oligoartrit, tırnak hastalıkları, entezit ve daktilit ile karakterizedir (3). PsO olgularının %10-40'ında, teşhis konulmamış PsA olabileceği düşünülmektedir. PsO ve PsA, verimliliği ve yaşam kalitesini düşüren önemli hastalıklardır (5). Hafif-orta şiddetli sedef tedavisinde topikal kortikosteroidler, D vitamini analogları ve fototerapi tercih edilmektedir (6). Orta-ağır PsO olgularında ise metotreksat, siklosporin, apamilast gibi geleneksel tedaviler ve tümör nekroz faktör (TNF)-alfa inhibitörleri, interlökin (IL)-17 inhibitörleri ve IL-23 inhibitörleri sistemik olarak kullanılmaktadır (7). Psoriasis heterojenitesine hitap edecek farklı tedavi seçenekleri, kendine özgü avantajlara sahiptir. Bu bağlamda tedavilerin daha etkili, ucuz, güvenilir ve ulaşılabilir olması amaçlanmakta ve alternatif tedavi çalışmaları devam etmektedir (8). JAK-STAT (*Janus Kinaz-Sinyal Dönüştürücü Transkripsiyon Aktivatörü*), hücre membranından nükleusa sinyal taşınmasını sağlayan hücre içi moleküller tarafından kullanılan bir sinyal yolağıdır. JAK ailesi JAK-1, JAK-2, JAK-3 ve Tirozin Kinaz-2 (TYK-2) olmak üzere 4 intraselüler üyeden oluşur (9). JAK-STAT sinyal yolağı; hücre farklılaşması, proliferasyonu, apoptozisi ve immün regülasyonu dahil önemli biyolojik süreçlere aracılık eder. Bu sinyal yolağı hakkındaki güncel çalışmalar neoplastik ve inflamatuvar hastalıklar üzerinedir (10). JAK inhibitörleri ise hücre içi JAK proteinlerini inhibe eden ve böylece JAK-STAT sinyal yolağının aktivitesini engelleyen küçük moleküllu ilaç grubudur (11). Günümüzde JAK inhibitörlerinin PsO ve PsA hastalıklarında tedavileri üzerine çeşitli faz 2 ve faz 3 araştırmaları devam etmekte

olup bazıları onaylanmış ve tedavideki yerini almıştır (4). PsO ve PsA tedavisindeki yaygın kullanım konvansiyonel sentetik veya biyolojik (hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaç: ksDMARD-bDMARD) grubudur. Ancak bu ilaçların yan etkileri çok fazla olmakla beraber oldukça pahalıdır. JAK inhibitörleri, “hedefe yönelik sentetik DMARD” grubuna dahil olup alternatif tedavi olarak ön plana çıkmaktadır. Bu grubun biyolojik DMARD grubuna göre daha az enfeksiyona yol açtığı da gösterilmiştir (4). ksDMARD-bDMARD grubu ilaçların yetersiz kaldığı tedavilerde JAK inhibitörleri PsO ve PsA tedavilerinde alternatif bir tedavi seçeneği oluşturur. Bu potansiyel terapötiklerin literatüre kazandırılması önem arz etmektedir (4).

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Psoriatik artrit, JAK inhibitörleri



*Sözel Bildiri***KANSER VE GENETİK ARASINDAKİ İLİŞKİ VE POTANSİYEL TEDAVİLER****Burak Can ÖZHAVZALI***Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, burakozhavzali@gmail.com*

Özet: Normal gelişim ve hücre farklılaşması, genlerle düzenlenen, kontrol edilen ve yönetilen biyolojik bir döngüdür.[1] Genetikteki bazı değişimler sonucunda bu döngü bozulduğunda ise son nokta malignant ya da benign görünümün ortaya çıkmasıdır. Bu döngü bozulduğunda ise hücrelerin kontrol noktalarının değişip hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan, genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalık kanser ortaya çıkar.[7] Bilinen 100'den fazla kanser türü olmasına ve belli tipteki kanserler için olabildiğince standart yaklaşımlar geliştirilse de kanser bir yandan da kişisel bir hastalıktır.[1] Her insanın parmak izinin, göz yapısının, vücut şeklinin, yüz hatlarının farklı olmasını sağlayan genlerimizdir. Bu genler aynı zamanda bizim makro olarak göremediğimiz, vücudumuzun içinde moleküler seviyelerde olan olayların da farklı olabilme potansiyelini taşırlar. Her ne kadar bu farklılık evrimsel süreçte bizim yararımıza olabildiği gibi kanser gibi bazı hastalıkların da her hastada farklı olabilmesini sağlayabiliyor. Bu durum ise kanser hastalığında standart bir tedavi oluşturmanın önüne büyük bir engel koyuyor. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte günümüzde var olan tedavilere yeni olarak farklı tedavi yöntemleri oluşturulmaya çalışılıyor. Standart olarak kabul edilen kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlere ek olarak aşilar, biyolojik, hormonal, gen terapiler giderek artan sayıda kullanılmaya başlanmıştır. Son zamanlara ise en çok araştırılan potansiyel tedavilerden birisi ise monoklonal antikor yöntemidir. Hedefe yönelik tedavilerden birisi olan monoklonal antikor tedavisi ise monoklonal antikorları kullanarak anti-tümör etkilerini, IgG antikorlarının bağlandıkları reseptörün sinyalizasyonu, hücre aracılı sitotoksikite ve komplemente bağlı sitotoksik etkileri ile gösterirler.[8] Kanser ve genetik arasındaki ilişkiyi ve potansiyel tedaviler hakkında bilgi sahip olmak isteyen bir kişinin karşısına doğru-yanlış bilgiler, karışık veya derin bilgi içeren makaleler ve hurafelerden oluşan sınırsız bir bilgi karmaşası çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı ise bu fazla bilgi karmaşasından araştırmacının aklında kanser ve genetik arasındaki ilişki ve potansiyel tedaviler ile ilgili bir iskele oluşturup ana hatlarıyla bilgi vermektir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Genetik, Tedaviler

Sözel Bildiri

TAŞIT GÜRÜLTÜSÜNÜN ORGAN VE SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Akif YAVUZ, Ayşe Nur HAZAR YAVUZ

İstanbul Teknik Üniversitesi, Makina Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye, yavuza15@itu.edu.tr

*Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye,
ayse.hazar@marmara.edu.tr*

Özet: Otomobiller, kamyonlar, motosikletler ve diğer ulaşım taşıtlarından kaynaklı araç gürültüsü, organ sağlığı üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahiptir. Organ sağlığı üzerindeki spesifik etki, gürültünün türü ve yoğunluğu, maruz kalma süresi, bireysel duyarlılık ve genel sağlık durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir [1]. Taşıt gürültüsü, özellikle gece saatlerinde, uyku düzenini bozabilmektedir. Düşük uyku kalitesi beyin, bağışıklık sistemi ve metabolizma dahil olmak üzere çeşitli organ ve sistemlerin işleyişini etkileyebilmektedir. Özellikle yoğun nüfuslu kentsel alanlarda trafik gürültüsüne kronik maruziyet, hipertansiyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yüksek gürültü seviyeleri, daha yüksek kan basıncı seviyelerine yol açan stres tepkilerini tetikleyebilmekte, bu durum uyku bozuklukları ile beraber kalbi zorlayabilmekte ve kardiyovasküler hastalık riskini artırabilmektedir [2]. Yüksek düzeyde trafik gürültüsüne uzun süre maruz kalmak, kalp hastalığı ve inme riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Vücudun stres tepkisini harekete geçirerek kortizol gibi stres hormonlarının salınmasına yol açan gürültü, bağışıklık sistemleri de dahil olmak üzere çeşitli organ sistemlerini olumsuz etkileyebilmektedir. Özellikle işlek yolların yakınında yaşayan bireyler için taşıt gürültüsüne uzun süre maruz kalmak anksiyete ve duygudurum bozukluklarına sebep olmaktadır [3]. Gürültüye bağlı kronik stres, ruh sağlığını ve refahı etkilemektedir. Motosikletler, modifiye araba motorları veya yüksek egzoz sistemleri tarafından üretilenler gibi yüksek desibele sahip taşıt gürültüleri, zaman içinde gürültüye bağlı işitme kaybına neden olmaktadır [4]. Taşıt gürültüsüne sürekli maruz kalmaktan kaynaklanan kronik stres, irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal sorunları potansiyel olarak şiddetlendirebilmekte veya mevcut durumların semptomlarını kötüleştirebilmektedir. Taşıt gürültüsünün stres tepkileri ve uyku bozukluğu yoluyla organ sağlığı üzerinde dolaylı etkileri olabilse de birincil sağlık risklerinin genellikle yüksek desibele sahip gürültüye uzun süre maruz kalma ve bunun neden olduğu kronik stresle ilişkili olduğunu belirtmek önemlidir [5]. Taşıt gürültüsüne maruziyetin azaltılması, gürültü önleyici teknolojilerin kullanılması ve kentsel planlama ve ulaşım altyapısında gürültü azaltıcı önlemlerin uygulanması bu sağlık risklerinin azaltılmasına yardımcı olabilmektedir. Ayrıca, sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmek,

stresi yönetmek ve gerektiğinde tıbbi yardım almak da gürültülü ortamlarda bulunan kişilerin sağlığına katkıda bulunabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Stres, kalp sağlığı, taşıt gürültüsü, uyku



Sözel Bildiri

CAR-T HÜCRE TEMELLİ ADAPTİF İMMÜNÖTERAPİYİ TAKİP EDEN İMMÜN EFEKTÖR HÜCRE İLİŞKİLİ NÖROTOKSİSİTE (ICANS)

**Sidem GÜL, Stj. Dr. Memduh Salih ÇİFCİBAŞI, Asst. Prof. Dr. Diğdem YÖYEN
ERMİŞ**

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize, sidemgul22@gmail.com

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çanakkale, memduhsalih17@gmail.com

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji AD, Bursa, dyoyenermis@uludag.edu.tr

Özet: Kanser tedavisinde kemoterapi ve radyoterapinin yanı sıra T lenfositlerin yeniden aktive edilmesine dayalı hücresel immünoterapiler mevcuttur. CD19 ekspresye eden maligniteleri hedef alan CAR-T (Kimerik Antijen Reseptör-T) hücre terapisi bu immünoterapilerden biridir. CAR-T terapisinde; hastadan alınan T lenfositler, CAR ekspresyonu ile kanser hücrelerini hedef alacak şekilde modifiye edilmektedir ve hastaya geri verilmektedir. Çoğunlukla hematolojik kanserlerde kullanılmaktadır ve özellikle tekrarlayan veya dirençli akut lenfoblastik lösemiye karşı oldukça etkilidir. Ancak hastaların yaklaşık 3'te 1'inde güçlü immün efektör yanıtla ilişkili önemli toksisiteler oluşmaktadır. İmmün efektör hücre ilişkili nörotoksosite sendromu (ICANS) terapistelerde görülen yaygın toksisitelerdendir. Nörotoksitisinin esas nedeni henüz anlaşılamamıştır. Ancak CAR-T terapistesi sonrası CAR-T hücrelerince aşırı pro-inflamatuar sitokin salınımıyla ve beyindeki makrofaj aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Patojenez sorumlusunun tümör mikroçevresi olabileceği literatürde ifade edilmektedir. Ayrıca enflamatuar sitokinler damar endotel hücrelerinde hasar, permeabilitede bozukluk ve kan beyin bariyerinde hasar yaratmaktadır. Bu durum sitokinlerin santral sinir sisteminde birikmesine yol açmaktadır. Devamında artan BOS konsantrasyonu nörotoksosite ile ilişkilendirilmektedir. Hafif ICANS için %2-64 ve şiddetli ICANS için %0-50 görülme sıklığı mevcuttur. ICANS; kelime bulmada zorluk, zihin bulanıklığı, disfazi, baş ağrısı, yönelim bozukluğu, nöbetler ve beyin ödemi gibi semptomlarla karakterizedir. Nörolojik semptomlar görülmeden önce C reaktif protein konsantrasyonunda bir pik gözlenirken, nörolojik semptomlardan sonra ferritin konsantrasyonunda pik gözlenmektedir. İmmün Efektör Hücre Ensefalopati Skoru (ICE skoru olarak bilinir) da süreç içerisinde nörotoksiteyi izlemek için değerli bir araç sayılmaktadır. ICANS sitokin salınımıyla büyük oranda ilişkili olsa da sitokin salınım sonrasında veya sitokin salınımından bağımsız gelişim de gösterebilmektedir. Her üç durumda da şiddetli nörotoksitisinin genel sağkalım için olumsuz bir prognostik faktör olduğu literatürde ele alınmaktadır. ICANS yönetiminde kortikosteroidler kullanılabilmektedir. Ancak optimal doz ve

süre konusunda netlik bulunmamaktadır. Ayrıca steroidlerin tümöre yönelik tepkisi ve dolayısıyla CAR-T hücrelerinin efektifliğine zarar verme potansiyeli belirsizdir. Steroid dirençli ICANS hastaların yönetiminde kılavuzlar yetersizdir. Literatüre göre inflamatuvar toksisite yönetiminde Tocisizumab gibi sitokin hedefli tedaviler yaygındır. Ancak bu tedaviler sitokin salınım sendromuna eşlik eden ICANS vakalarda uygundur. Spesifik tedaviler sınırlı olsa da güncel araştırmalar IL6 antagonisti olan Anakinranın ICANS’larda potansiyel tedavi olabileceğini belirtmektedir. Özetle CAR-T terapisi kanserli hastalarda güçlü bir immünterapötik tedavidir. Ancak sağkalım prognozunu olumsuz etkileyen nörotoksisite yönetimi için kılavuzlar ve klinik deneyimler yetersizdir. Hasta izleme ve yönetiminin iyileştirilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: immünoterapi, lenfosit, nörotoksisite, sitokin, nöroonkoloji, toksisite.



Sözel Bildiri

CAR-NK İLE KANSER İMMÜNÖTERAPİSİNE BAKIŞ

Abdullah ŞENTÜRK, İsmail KAPURTU

Selçuk üniversitesi Tıp fakültesi, abdullahsenturkbioeng@gmail.com, ismailkapurtu071@gmail.com

Özet: CAR (kimerik antijen reseptörü) temelli tedaviler B hücreli lenfoma, akut lenfoblastik lösemi gibi hematolojik malignitelere karşı etkili olan yenilikçi bir antitümör tedavi yöntemidir. İlk olarak CAR ile T lenfositler genetik olarak modifiye edilip tümörle ilişkili antijenler (TAA'lar) hedeflenerek tümörlerin spesifik olarak yok edilmesi amaçlanmış ve başarıya ulaşmıştır. CAR-T hücreleri, spesifik tümör antijenlerini MHC'den bağımsız bir şekilde tanınması sonucu anti-tümör işlevinin aktivasyonuna ve yürütülmesine yol açar. CAR-T hücre terapisi, onaylanmış ve tedavide kullanılan bir yöntem olmasına rağmen halen mevcut olumsuzluklara ve yan etkilere sahiptir. Bu yan etkiler ciddi ve uzun süreli olabilmektedir. En etkili ve en çok bilinenleri sitokin salınım sendromu (CRS) %58-92, immün efektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS) %21-67 oranlarında meydana gelebilmektedir. Diğer olumsuzluklar; üretiminin pahalı ve yavaş olması, etki süresinin uzun olması, graft versus host hastalığından kaçınmak için otolog T hücreleri ihtiyacı sayılabilir. Bütün bu olumsuzluklar araştırmacıları alternatif tedavi arayışları içerisine itmiştir ve NK hücreleri üzerine çalışmalara başlanmıştır. Tümör ve enfeksiyona karşı vücut savunmasında ilk rolü oynayan NK hücreleri innate bağışıklık sisteminin elemanıdır. T hücreleri aktive olmak için TCR reseptörü ve MHC reseptörüne gerek duyarken NK hücreleri gerek duymaz. NK hücrelerinin sahip oldukları özellikler CAR ile desteklenerek antitümör etkinliği artırılmak istenmiştir. CAR-T hücrelerinin üretimi için gerekli otolog T lenfositleri hücreler hastalardan genellikle hastalığın seyri ve uygulanan tedaviler nedeniyle yeterli miktarda toplanamayabilir. CAR-NK hücrelerinin üretimi için gerekli hücreler; indüklenmiş pluripotent kök hücre(iPSC)'lerinden, uyumlu MHC'ye sahip allojenik hücrelerden, NK hücre hatlarından, göbek kordonu kanından, insan embriyonik kök hücrelerinden (hESC) gibi farklı yöntemlerle elde edilebilir. CAR-NK hücreleri CAR-T'nin aksine CRS ve nörotoksisiteye yol açmamaktadır. NK hücreleri CAR'a ek olarak kanser hücrelerini hedeflemek ve yok etmek için farklı mekanizmalara sahiptir. NK hücreleri, eksprese ettikleri CD16 reseptörüyle tümör hücrelerine bağlanan IgG'ler sayesinde humoral yolla tümör hücrelerini öldürür. NK hücreleri KIR sayesinde değiştirilmiş HLA'ya sahip veya HLA'ya sahip olmayan hücreleri tanıyıp yok etmektedir. Kanser hücreleri HLA'yı modifiye veya downregüle ederek T hücrelerinden kaçsalar bile NK hücrelerinden kaçamazlar. NK hücrelerinin sınırlı bir

ömre sahip olmaları; hedefe yönelik tümör dışı toksisitenin ortaya çıkması durumunda CAR-NK hücrelerinin ortadan kalkmasıyla kendi kendini sınırlayabileceği anlamına gelir. Bahsedilenler CAR-NK hücrelerinin CAR-T hücrelerine karşı sahip olduğu avantajlardı. Fakat hala CAR-NK tedavisinde aşılması gereken engeller vardır. Bunlar CAR için hedef antijenlerin seçilmesi, dondurup çözmeyle azalan CAR-NK etkinliği, immünosupresif tümör mikroçevresi, antijenden kaçış, sınırlı yaşam süresi, transdüksiyon işlemindeki zorluklar, immün kontrol noktası inhibitörleri olarak sıralanabilir. CAR-NK tedavisindeki engellere rağmen klinik denemelere başlanmıştır ve ümit vaat etmektedir. Mevcut engellerin aşılması için gerekli çalışmalar yapılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: CAR, CAR-NK, İmmünoterapi, Anti-tümör



Sözel Bildiri

SIÇANLARLA YAPILAN ARAŞTIRMALARDA TAŞIT KAYNAKLI TÜM VÜCUT TİTREŞİMİNİN İNSAN SAĞLIĞINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Ayşe Nur HAZAR YAVUZ, Akif YAVUZ

*Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye,
ayse.hazar@marmara.edu.tr*

İstanbul Teknik Üniversitesi, Makina Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye, yavuz15@itu.edu.tr

Özet: Tüm vücut titreşimi (whole body vibration, WBV), özellikle ulaşım, inşaat, tarım ve endüstriyel ortamlarda kullanılan araçların tasarımında ve işletilmesinde önemli bir husustur. İnsan sağlığına olan etkisi sebebiyle taşıtlarda WBV'yi yönetmek ve en aza indirmek için insanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar mevcuttur [1]. WBV'nin fizyolojik, anatomik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini araştırmak için çeşitli sıçan WBV modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller, titreşim parametreleri, maruz kalma süresi ve araştırmayı amaçladıkları sağlık ve fizyolojinin belirli yönleri açısından farklılık göstermektedir. Bu modeller, sürekli veya tekrarlayan tüm vücut titreşimlerinin kas-iskelet, kardiyovasküler, nörolojik ve diğer sistemlere etkilerine dair bilgiler sağlamaktadır. Bu modellerden sıçanların genellikle birkaç hafta veya ay gibi uzun süreler boyunca sürekli WBV'ye maruz bırakılmasını içeren kronik maruziyet modeli, WBV'nin kas-iskelet sağlığı, kardiyovasküler fonksiyon ve nörolojik sonuçlar üzerindeki uzun vadeli etkilerini incelemek için kullanılmakta ve taşıt sürücüleri veya ağır makine operatörleri gibi bireylerin düzenli olarak WBV'ye maruz kaldığı mesleki senaryoları taklit etmektedir [2]. Kronik maruziyetin aksine, akut maruziyet modeli kısa ama yoğun WBV maruziyetlerini içermekte ve araştırmacılar bu modeli kalp atış hızı, kan basıncı ve kas kasılmasındaki değişiklikler gibi titreşime verilen anlık fizyolojik tepkileri incelemek için kullanılmaktadır. Akut maruziyet modeli, belirli taşıt ivmelenmeleri veya kazaları sırasında yaşananlar ve ani sarsıntılar veya darbeler gibi senaryoları taklit edebilir [3]. Bazı sıçan modelleri frekansa özel model olarak adlandırılıp, farklı fizyolojik sistemler üzerindeki etkilerini araştırmak için belirli titreşim frekanslarına odaklanır [4]. Genlik değişim modellerinde değişen amplifikasyon derecelerinin sonuçlara etkilerini anlamak için titreşimlerin genliği değiştirilir. Bu modellerde kontrollü titreşimler üreten özel olarak tasarlanmış platformlar kullanılır ve sıçanlar genellikle bu platformların üzerindeki kafeslere veya tutuculara yerleştirilir. Sıçanların maruz kaldığı titreşimlerin frekansı ve genliği, belirli gerçek hayat senaryolarını taklit edecek şekilde ayarlanabilmektedir. Sıçanlar, değişen süreler ve frekanslar boyunca WBV'ye maruz bırakılabilir. Sıçanlardan histolojik ve

moleküler incelemeler için doku örnekleri alınarak amaca yönelik olarak WBV'nin sağlığa etkileri incelenmektedir [5]. Bu sıçan modelleri sayesinde yapılan WBV araştırması, kamyon sürücüleri veya ağır makine operatörleri gibi titreşimlere uzun süre maruz kalınan mesleklerle ilişkili risklerin değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Araştırmacıların, hipotezlerini ve hedeflerini ele alan deneyler tasarlamak için titreşim frekansı, genlik, süre ve diğer stres faktörleri dahil olmak üzere çeşitli parametreleri manipüle ederek oluşturduğu sıçan modellerinden elde edilen bulgular WBV'nin insan sağlığına etkileri ve buna karşı önleyici ve terapötik stratejilerin geliştirilmesi hakkında bilgi vermektedir. Sıçan modelleri WBV'nin etkileri hakkında bilgiler sağlarken, bulguların doğrudan insanlara çevrilmesinde sınırlamalar olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle, araştırmaların insan sağlığı ve güvenliği ile ilgisini doğrulamak ve genişletmek için insan denekler üzerinde yapılan çalışmalar da gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Tüm vücut titreşimi, sıçan modeli, frekans, genlik



TAM METİN BİLDİRİLER



SEXUAL DIMORPHISM IN AUTISM VALPROATE RAT MODEL WITH OXYTOCIN TREATMENT

Zilan AKAY

Canakkale 18 Mart University

Abstract: Autism is a neurodevelopmental disorder that can manifest itself after the age of two and whose prevalence is increasing day by day in our age. According to 2021 data, the number of autistic people in the world is over 75,000,000. This is about 1% of the world's population (1.1). This article has been written to contribute to analyzing the causes of such a common disorder and focusing on solutions.

Introduction

The incidence of autism has pushed people to work in this field. The topics to be addressed in this article are sexual dimorphism, valproic acid rat model, oxytocin and probiotics. Sexual dimorphism is one of the basic elements that influence the nuclei of autism. In order to understand autism, this area should also be addressed. Substances that stimulate the nuclei of sexual dimorphism should be studied. Due to the code of ethics, the difficulty of working with people is known. In this context, rodent models suitable for human phenotype have been tested in autism and are suitable for this study. The valproic acid mouse model offers the chance to observe mice with autism-like properties. Oxytocin treatment is seen as a solution to improve the autism spectrum characteristics created by VPA. However, oxytocin treatment alone was found insufficient in studies on this model. At this point, studies are needed to increase the effect of oxytocin with other supplements.

Autism

Autism Spectrum Disorder (ASD) is observed to have limited social interaction and behaviour, especially communication deficiency and differences because of brain development. These individuals living in their own world may think differently and react differently to events. Typical behaviors such as addiction to various behaviors, not being interested in the environment and other individuals are seen. In addition, every autistic person has different mental development. High intelligence or mental retardation may occur. The level of course is different in each individual and there may be a number of different disorders accompanying it. Asperger's syndrome, which has milder symptoms compared to ASD, and ADHD, which

accompanies ASD, provide a diversification of this spectrum in disorders such as epilepsy.

Sexually Dimorphism in ASD

Sexual dimorphism is a term that describes the differences in sex-related organisms. Different course levels of autism have been observed in men and women. The ratio of male individuals to women in autism was found to be 4-5:1. This ratio goes up to 9:1 in Asperger's individuals. In addition, the incidence of mental retardation is higher in women, the IQ level can fall even below 35 and the rate of epilepsy among those accompanying autism in women is very high. (Lai MC et al, 2015). At this point, it is not only the binary gender differences (cisgender) that need to be addressed. As seen in a research, the rate of autism is quite high in individuals who show gender diversity such as transgender, non-binary, intersexual (Warrier V et al, 2020).

ASD is a sexually dimorphic neurodevelopmental disorder. There is a dominance of cerebral masculinity, so it is more common in men. Sex differences are seen in brains with ASD. As a genetic factor that causes this, ASD has a dominating effect on the Y chromosome. In addition, environmental and hormone factors that differ between the sexes, such as testosterone, can affect the duration and severity of symptoms (Schumann et al, 2017).

Valproic Acid Rodents Model in ASD

In autism, genetic factors are emphasized a lot but environmental factors can also increase autism predisposition. Environmental factors such as various toxins, drugs, infections are thought to induce epigenetic factors. Exposure to valproic acid (VPA), especially during pregnancy, has been shown to increase the risk of autism in children (Chiara Nicolini, Margaret Fahnestock, 2018).

Sodium valproate is an antiepileptic drug active ingredient used in disorders such as bipolar, epilepsy, schizophrenia. The valproic acid model in rodents with similar phenotypes to humans has contributed to the discovery of important findings for autism studies. VPA subcutaneous injection given in the postpartum period (PND21) presents a pattern that resembles the human spectrum of autism (Dai et al, 2018). With this autism model created, it has contributed to the transition to the treatment stage.

Oxytocin in VPA Model

The hormone oxytocin is sexually dimorphic and has a healing nature for stress and diseases. Its effect has been tried in autism and many other diseases (Carter et al, 2020). Oxytocin, vasopressin and neuropeptides shape social behavior in humans, so it is obvious that it will affect the dynamics in autism (Yamasue H, Domes G). A mutation in the Nlgn3 protein disrupted oxytocin signaling, resulting in behavioral disorders in mice. A mutation in Cntnap2, a gene linked to the autism gene in humans, caused a decrease in oxytocin levels in mice. An improvement in social behavior was observed in the oxytocin-fortified mouse model (Hörnberg et al, 2020). In one study, oxytocin therapy in VPA-induced mice was tried immediately after birth and a number of social behavior tests were applied. The findings in these social behavior tests showed that the mice's social interaction skills when they ingested oxytocin were greater than those induced by VPA alone. The findings in these social behavior tests showed that the mice's social interaction skills when they ingested oxytocin were greater than those induced by VPA alone (Dai et al, 2018).

Oxytocin and Probiotics

When oxytocin alone was not enough, it was considered to use additional supplements to help raise oxytocin levels. Some probiotics can induce oxytocin levels (exp: Lactobacillus Reuteri). In a research, Lactobacillus Plantarum (PS128) (oral probiotic) + Oxytocin (intranasal spray) combination apply to participants as randomized, double-blind, and placebo-controlled. Subjects given oxytocin with probiotic supplementation presented a more efficient graph than those given oxytocin alone (Kong et al, 2021).

Discussion

If we look at the overall article, although the studies are successful, they are collected in one direction. VPA and the oxytocin model are obviously successful but the course of autism in women, the resulting mental retardation and the effect of the hormone estrogen have been ignored because the studies are male-oriented. Secondly, the area observed is mostly the early period (immediately postnatal period). However, for this disorder, which is stated to be sexually dimorphic, the adolescence period should be examined. Finally, since only oxytocin is insufficient in oxytocin treatment, there may be different alternatives as supplements. Such as vitamin C, vitamin D, caffeine, estrogen, melatonin hormone (1.2) There are many supplements

that are known to increase oxytocin levels and their effect can be investigated. Efficiency can increase with the right method, age range and supplementation.

References

- Carter, C. S., Kenkel, W. M., MacLean, E. L., Wilson, S. R., Perkeybile, A. M., Yee, J. R., Ferris, C. F., Nazarloo, H. P., Porges, S. W., Davis, J. M., Connelly, J. J., & Kingsbury, M. A. (2020). Is Oxytocin "Nature's Medicine"? *Pharmacological reviews*, 72(4), 829–861.
- Chiara Nicolini, Margaret Fahnestock, The valproic acid-induced rodent model of autism, *Experimental Neurology*, Volume 299, Part A, 2018.
- Dai, Y. C., Zhang, H. F., Schön, M., Böckers, T. M., Han, S. P., Han, J. S., & Zhang, R. (2018). Neonatal Oxytocin Treatment Ameliorates Autistic-Like Behaviors and Oxytocin Deficiency in Valproic Acid-Induced Rat Model of Autism. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 355.
- Hörnberg, H., Pérez-Garci, E., Schreiner, D., Hatstatt-Burklé, L., Magara, F., Baudouin, S., Matter, A., Nacro, K., Pecho-Vrieseling, E., & Scheiffele, P. (2020). Rescue of oxytocin response and social behaviour in a mouse model of autism. *Nature*, 584(7820), 252–256.
- Kong, X. J., Liu, J., Liu, K., Koh, M., Sherman, H., Liu, S., Tian, R., Sukijthamapan, P., Wang, J., Fong, M., Xu, L., Clairmont, C., Jeong, M. S., Li, A., Lopes, M., Hagan, V., Dutton, T., Chan, S. P., Lee, H., Kendall, A., ... Song, Y. (2021). Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*, 13(5), 1552.
- Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Jan)
- Schumann, C.M., Sharp, F.R., Ander, B.P. et al. Possible sexually dimorphic role of miRNA and other sncRNA in ASD brain. *Molecular Autism* 8, 4 (2017).
- Warrier V, Greenberg DM, Weir E, Buckingham C, Smith P, Lai MC, Allison C, Baron-Cohen S. Elevated rates of autism, other neurodevelopmental and psychiatric diagnoses, and autistic traits in transgender and gender-diverse individuals. *Nat Commun*. 2020 Aug
- Yamasue H, Domes G. Oxytocin and Autism Spectrum Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;35:449-465. doi: 10.1007/7854_2017_24. PMID: 28766270.
- 1.1 <https://www.tpathways.org/faqs/how-many-people-have-autism/#:~:text=According%20to%20the%20Centers%20for,spectrum%20disorder%20%E2%80%93%20over%2075%2C000%20people.>
- 1.2. <https://www.optimallivingdynamics.com/blog/25-effective-ways-to-increase-oxytocin-levels-in-the-brain>

EMERGING ROLE OF PAITELING IN HUMAN PAPILLOMAVIRUS IMMUNOTHERAPY

Ezgi SELAMET, Süleyman SIRRI BİLGE

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, ezgiselamt@gmail.com, ssbilge@gmail.com

Abstract: Approximately 4.5% of human malignant neoplasms diagnosed are caused by Human Papillomavirus (HPV) including cervicovaginal, vulvar, anogenital, penile, and head and neck cancers. Although more than 182 HPV types are currently identified, only some of them are found in malignant lesions and are regarded as major risk factors for cancer development. Since HPV infections may clear up in immunocompetent individuals, they get little attention from the general public, policymakers, and even healthcare providers. This situation exacerbates the ongoing public health issue of HPV because each new infection is potentially persistent. Moreover, they may become untreatable in time since no remedy exists despite the great effort to understand HPV pathogenesis and underlying mechanisms. The use of prophylactic vaccines has proven to be effective at preventing the infection (Gardasil 4,9 and Cervarix); however, awareness around proper vaccination is not maintained in every country and the vaccines are not funded in some including Turkey. These all together put barriers to reaching vaccination. As a result, people suffer from disease effects at later ages. Thus, it is clear that a solution is urgently required for HPV. Paiteling (PTL), a natural product mixture that has been used in Traditional Chinese Medicine practices for years, has emerged as a promising treatment resource for HPV infections in that it acts upon T cells and E6/E7-Pi3k/Akt/mTOR pathway. PTL is composed of *Lonicera japonica*, *Sophora flavescens*, *Folium isatidis*, *Oldenlandia diffusa*, *Fructus cnidii*, *Java brucea*, *Nidus vespae*, and other traditional herbs. Currently, reports are limited about the efficacy of PTL in high-risk (HR) HPV treatment. Nevertheless, no serious adverse effects are detected in its therapeutic use. Therefore, it has a safe clinical utilization and research potential. This paper reviews the current knowledge of Paiteling use in HR-HPV patients and points at related future research opportunities.

Keywords: HPV, Immunotherapy, Cancer, Apoptosis, Paiteling

Introduction

Human Papillomaviruses (HPVs) are a broad and miscellaneous group of double-stranded, epitheliotropic DNA viruses (Egawa & Doorbar, 2017). Usually, most HPV infections resolve

without treatment in 1 or 2 years (Veldhuijzen et al., 2010); however, if the infection would persist and High Risk (HR) HPVs (HPV -16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -73 and -82) integrate into the host genome, this can cause alterations in cells that eventually become cancer (Trimble et al., 2005). 5% of human cancers occur due to persistent HR HPV infections (Della Fera et al., 2021). These infections give rise to most cervical, vulvar, vaginal, penile, anogenital, and head and neck cancers (Szymonowicz & Chen, 2020). Although effective vaccination (Cervarix, Gardasil-4, and Gardasil-9) prevents most of the HR HPV infections (Chatterjee, 2014), no treatment is available in already infected patients.

Recent research on natural products in Traditional Chinese Medicine (TCM), has provided a valuable insight into future treatment strategies for HPV infections and associated cancers. Paiteling (PTL), one of the natural products in TCM, has been used to treat HPV-acquired intraepithelial neoplasia for more than 20 years (Liu et al., 2023). PTL is composed of *Lonicera japonica*, *Sophora flavescens*, *Folium isatidis*, *Oldenlandia diffusa*, *Fructus cnidii*, *Java brucea*, *Nidus vespae*, and other traditional herbs (M. F. Wang et al., 2021). It has a cytotoxic effect in CINI/II patients by damaging the HPV pathogen and repressing the proliferation of cancer cells (Lin et al., 2017). At a molecular level, it induces cervical cancer cell apoptosis by down-regulating E6/E7 Pi3k/Akt/mTOR Pathway (Liu et al., 2023). High-risk HPV E6 and E7 oncoproteins lead to malignant conversion due to their effects on tumor suppressors p53 and pRB (Yim & Park, 2005). The Pi3k/Akt/mTOR signalling pathway, on the other hand, is responsible for many fundamental features of cellular biology in that it promotes cell growth, proliferation, and survival (Bossler et al., 2019). E6/E7 expressing HPV infections activate Pi3k/Akt/mTOR pathway by altering multiple molecular and cellular mechanisms to promote carcinogenesis (Menges et al., 2006; Pim et al., 2005; Tinker et al., 2013). Apart from that, T cells are essential for the disease control according to recent studies (McCormack et al., 2018). Cytotoxic T cells, orchestrated by CD4⁺ T cells, are primary effectors in the elimination of HPV infected cells in both severe dysplastic and pre-neoplastic cells. In severe dysplastic cases, the ratio of CD4⁺/CD8⁺ significantly decreases (Maskey et al., 2019). This suggests that PTL could be functional in HPV cancers due to its CD4⁺ increasing properties.

Efficacy of Paiteling at Several Cases

No valid and effective treatment exists for HR-HPV infections; therefore, researchers have prioritized research on PTL. Recent studies have provided crucial data on the efficacy and safety of PTL use. In a study that had been conducted in 2015-2016, the clinical data of 213 patients

is collected including 28 persistent HR-HPV post-op and CIN grade 2-3, 15 with persistent HR-HPV CIN grade 1, and 80 with persistent HPV negative results of thin-layer liquid-based cytology (TCT) (Y. Wang et al., 2019). This study pointed out the abnormal coagulation and inflammation in HR-HPV persistent patients. Further, it detected PTL can effectively target early cervical lesions and can promote their regression. In another paper (Tao et al., 2018), patients are firstly divided into two groups according to their loop electrosurgical excision procedure (LEEP) status. Later, these two are subgrouped as PTL and control patients who are checked every 3 months. Results showed significant differences in terms of negative conversion and regression rates. PTL groups had a higher rate of negative conversion and regression rates than those in the control groups in both LEEP and non-LEEP status, respectively. At non-HR HPV types and milder infections, on the other hand, some studies present to show PTL efficacy in lesions including giant condyloma accuminatum (GCA) (M. F. Wang et al., 2021). GCAs are the mucosal and cutaneous type of benign infectious cauliflower-like large lesions of the vagina, perineum, vulva, rectum, and perianal regions that occur due to HPV (Cui et al., 2019; Park et al., 2015). Due to their rarity (0.1%) (Combaud et al., 2018) and lack of precise regimens, GCA patients who have recurring infections are suitable candidates for PTL treatment. In a case series, long-term effects of PTL on GCA have been demonstrated in patients who refuse the surgery or couldn't benefit from pre-existing therapies. Topical TCM preparations showed significant advancements in a 9-month duration. Also, this treatment was advantageous in that it is painless and non-invasive. Furthermore, lesions had a low recurrence rate after PTL. In another case, a 3-year-old developed a refractory condyloma accuminatum (CA) at the perianal region due to HR-HPV 51 infection transmitted through a public pool in 2018. Due to the resistance to other therapies and patient's age, PTL had been used as a third stage therapeutic. After 3 months of topical administration, lesions fell off and wounds were healed (Yang et al., 2020).

Paiteling Interaction with E6/E7-Pi3k/Akt Pathway

The function of E6/E7 oncoproteins in HPV pathogenesis is causing uncontrolled cell proliferation and cancer cell formation. Specifically, PDZ binding domain of E6 targets Pi3k/Akt pathway and leads normal cells to become immortal (Zhang et al., 2015) while E7 causing degradation of pRB (Gonzalez et al., 2001). The Pi3k/Akt pathway, that is activated by E6/E7 oncoproteins, mediates HR-HPV infected host cell survival and proliferation (Keysar et al., 2013). Akt activation inhibits the expression of downstream Bad and promotes the Bcl-xl

expression (Negoro et al., 2001). As a result, it blocks the cell apoptosis. Researchers have hypothesized that PTL can downregulate Pi3k/Akt pathway through the inactivation of E6/E7 proteins (Liu et al., 2023). Experiments conducted on HeLa and Ect1/E6E7 cells verified that the PTL reduces the survival of cancerous cells in a concentration dependent manner. The results further showed all components of Pi3k/Akt pathway are downregulated but Bad (upregulated).

Immunity and Paiteling

A study is designed to measure the efficacy of PTL in comparison with imiquimod in the CA treatment. Imiquimod is a topical drug in CA (Cox, 2003) and it functions as an enhancer of several cytokines including interferon alpha, tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, and interferon beta (Czelusta et al., 1999; Tyring et al., 1998). In the study, the levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-12p70, and IL-2 are measured after regular administration of both regimens. Results showed that the imiquimod and PTL were both effective at amplifying the immune response with a slight difference in favor of imiquimod (R. Xu et al., 2019). T cells, on the other hand, are primary actors in cellular immunity (Dai et al., 2023). Due to the declining of CD4+ T lymphocytes in CA patients, the cellular immunity and response to HPV infection is inhibited (Gu et al., 2023; H. Xu et al., 2020). A recent research study assessing the efficacy and safety of PTL in CA has found that PTL causes CD4+/CD8+ increment in CA patients (Jin et al., 2024).

Conclusion

HPV is a public health issue that needs to be resolved by authorities. Besides, the awareness around the HPV should be maintained. Paiteling is a potential cure for both cancerous and benign HPV lesions and it constitutes hope for those cannot reach vaccination, immunosuppressed or disadvantageous.

Acknowledgements/ Conflict of Interest

No acknowledgments or conflict of interest is declared.

References

- Bossler, F., Hoppe-Seyler, K., & Hoppe-Seyler, F. (2019). PI3K/AKT/mTOR signaling regulates the virus/host cell crosstalk in HPV-positive cervical cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092188>
- Chatterjee, A. (2014). The next generation of HPV vaccines: Nonavalent vaccine V503 on the horizon. *Expert Review of Vaccines*, 13(11). <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.963561>

- Combaud, V., Verhaeghe, C., El Hachem, H., Legendre, G., Descamps, P., Martin, L., & Bouet, P. E. (2018). Giant condyloma acuminatum of the vulva: Successful management with imiquimod. *JAAD Case Reports*, 4(7). <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2018.04.007>
- Cox, J. T. (2003). Extensive condyloma acuminata treated with imiquimod 5% cream: A case report. *Clinical and Experimental Dermatology, Supplement*, 28(1). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.28.s1.17.x>
- Cui, T., Huang, J., Lv, B., & Yao, Q. (2019). Giant condyloma acuminatum in pregnancy: A case report. *Dermatologic Therapy*, 32(4). <https://doi.org/10.1111/dth.12972>
- Czelusta, A. J., Evans, T., Arany, I., & Tying, S. K. (1999). A guide to immunotherapy of genital warts: Focus on interferon and imiquimod. In *BioDrugs* (Vol. 11, Issue 5). <https://doi.org/10.2165/00063030-199911050-00004>
- Dai, X., Park, J. J., Du, Y., Na, Z., Lam, S. Z., Chow, R. D., Renauer, P. A., Gu, J., Xin, S., Chu, Z., Liao, C., Clark, P., Zhao, H., Slavoff, S., & Chen, S. (2023). Massively parallel knock-in engineering of human T cells. *Nature Biotechnology*. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01639-x>
- Della Fera, A. N., Warburton, A., Coursey, T. L., Khurana, S., & McBride, A. A. (2021). Persistent human papillomavirus infection. In *Viruses* (Vol. 13, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/v13020321>
- Egawa, N., & Doorbar, J. (2017). The low-risk papillomaviruses. In *Virus Research* (Vol. 231). <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.12.017>
- Gonzalez, S. L., Stremlau, M., He, X., Basile, J. R., & Münger, K. (2001). Degradation of the Retinoblastoma Tumor Suppressor by the Human Papillomavirus Type 16 E7 Oncoprotein Is Important for Functional Inactivation and Is Separable from Proteasomal Degradation of E7. *Journal of Virology*, 75(16). <https://doi.org/10.1128/jvi.75.16.7583-7591.2001>
- Gu, L., Zhou, S., Shi, Z., Zhai, X., Gu, L., Zhou, B., & Hua, H. (2023). Peripheral blood CD4+ T cell count predicts recurrence of condyloma acuminatum after photodynamic therapy in HIV-positive patients. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*, 39(3). <https://doi.org/10.1111/phpp.12832>
- Jin, G., Liu, Y., Wang, S., Zhang, X., Wang, S., Zhou, K., Zhou, X., Cai, Y., Zhang, X., & Zhao, Z. (2024). Efficacy and safety of Chinese patent medicine paiteling in condyloma acuminatum: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Ethnopharmacology*, 318, Part B. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116894>
- Keysar, S. B., Astling, D. P., Anderson, R. T., Vogler, B. W., Bowles, D. W., Morton, J. J., Paylor, J. J., Glogowska, M. J., Le, P. N., Eagles-Soukup, J. R., Kako, S. L., Takimoto, S. M., Sehrt, D. B., Umpierrez, A., Pittman, M. A., Macfadden, S. M., Helber, R. M., Peterson, S., Hausman, D. F., ... Jimeno, A. (2013). A patient tumor transplant model of squamous cell cancer identifies PI3K inhibitors as candidate therapeutics in defined molecular bins. *Molecular Oncology*, 7(4). <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2013.03.004>
- Lin, J., Chen, L., Qiu, X., Zhang, N., Guo, Q., Wang, Y., Wang, M., Gober, H. J., Li, D., & Wang, L. (2017). Traditional Chinese medicine for human papillomavirus (HPV) infections: A systematic review. In *BioScience Trends* (Vol. 11, Issue 3). <https://doi.org/10.5582/bst.2017.01056>
- Liu, Y., Zheng, P., Jiao, T., Zhang, M., Wu, Y., Zhang, X., Wang, S., & Zhao, Z. (2023). Paiteling induces apoptosis of cervical cancer cells by down-regulation of the E6/E7-Pi3k/Akt pathway: A network pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 305. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.116062>
- Maskey, N., Thapa, N., Maharjan, M., Shrestha, G., Maharjan, N., Cai, H., & Liu, S. (2019). Infiltrating CD4 and CD8 lymphocytes in hpv infected uterine cervical milieu. *Cancer Management and Research*, 11. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S217264>
- McCormack, S. E., Cruz, C. R. Y., Wright, K. E., Powell, A. B., Lang, H., Trimble, C., Keller, M. D., Fuchs, E., & Bollard, C. M. (2018). Human papilloma virus-specific T cells can be generated from naïve T cells for use as an immunotherapeutic strategy for immunocompromised patients. *Cytotherapy*, 20(3). <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.11.010>
- Menges, C. W., Baglia, L. A., Lapoint, R., & McCance, D. J. (2006). Human papillomavirus type 16 E7 up-regulates AKT activity through the retinoblastoma protein. *Cancer Research*, 66(11). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0499>
- Negoro, S., Oh, H., Tone, E., Kunisada, K., Fujio, Y., Walsh, K., Kishimoto, T., & Yamauchi-Takahara, K. (2001). Glycoprotein 130 regulates cardiac myocyte survival in doxorubicin-induced apoptosis through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt phosphorylation and Bcl-xL/caspase-3 interaction. *Circulation*, 103(4). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.4.555>
- Park, I. U., Introcaso, C., & Dunne, E. F. (2015). Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clinical Infectious Diseases*, 61. <https://doi.org/10.1093/cid/civ813>

- Pim, D., Massimi, P., Dilworth, S. M., & Banks, L. (2005). Activation of the protein kinase B pathway by the HPV-16 E7 oncoprotein occurs through a mechanism involving interaction with PP2A. *Oncogene*, 24(53). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208935>
- Szymonowicz, K. A., & Chen, J. (2020). Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. In *Cancer Biology and Medicine* (Vol. 17, Issue 4). <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370>
- Tao, P., Meng, X., Chen, J., Sun, A., Shou, Q., Yang, B., & Zheng, W. (2018). Treatment with paiteling for cervical high-risk human papillomavirus infection. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 11(5).
- Tinker, A. V., Ellard, S., Welch, S., Moens, F., Allo, G., Tsao, M. S., Squire, J., Tu, D., Eisenhauer, E. A., & MacKay, H. (2013). Phase II study of temsirolimus (CCI-779) in women with recurrent, unresectable, locally advanced or metastatic carcinoma of the cervix. A trial of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG IND 199). *Gynecologic Oncology*, 130(2). <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.05.008>
- Trimble, C. L., Piantadosi, S., Gravitt, P., Ronnett, B., Pizer, E., Elko, A., Wilgus, B., Yutzy, W., Daniel, R., Shah, K., Peng, S., Hung, C., Roden, R., Wu, T. C., & Pardoll, D. (2005). Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: Effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clinical Cancer Research*, 11(13). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2599>
- Tyring, S. K., Arany, I., Stanley, M. A., Tomai, M. A., Miller, R. L., Smith, M. H., McDermott, D. J., & Slade, H. B. (1998). A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *Journal of Infectious Diseases*, 178(2). <https://doi.org/10.1086/517472>
- Veldhuijzen, N. J., Snijders, P. J. F., Reiss, P., Meijer, C. J. L. M., & van de Wijert, J. H. H. M. (2010). Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 10, Issue 12). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70190-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70190-0)
- Wang, M. F., Lin, L., & Li, L. F. (2021). Efficacy and safety of giant condyloma acuminatum with monotherapy of topical traditional chinese medicine: Report of eight cases. *Infection and Drug Resistance*, 14. <https://doi.org/10.2147/IDR.S302195>
- Wang, Y., He, L., Cai, X., & Wang, X. (2019). Efficacy and Safety of Paiteling in Treating Patients with Persistent High-risk HPV Infection. *Chinese General Practice*, 22(11). <https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.166>
- Xu, H., Shen, Q., Fan, B., Xi, C., & Wang, L. (2020). Effectiveness of a combination therapy of traditional Chinese medicine and CO2 laser treatment for condyloma acuminatum. *Journal of Medical Virology*, 92(12). <https://doi.org/10.1002/jmv.25923>
- Xu, R., Wang, L., Hou, J., Li, J., Fan, Z., Wu, L., Zhu, C., Ma, M., Wang, H., & Hou, S. (2019, February 28). *Effects of topical PaiTeLing in nude mice implanted with human condyloma acuminatum tissue infected with HPV 6, 31, and 81: comparison with imiquimod and interferon-α-2b.*
- Yang, M., Huang, Y., Zhu, Q., Lin, X., Pan, Y., & Li, J. (2020). One Case of Refractory Condyloma Acuminatum in Children with Persistent HPV51 Infection Treated By Chinese Medicine Paiteling. *Journal of Dermatology Research and Therapy*, 6(1). <https://doi.org/10.23937/2469-5750/1510079>
- Yim, E.-K., & Park, J.-S. (2005). The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis. *Cancer Research and Treatment*, 37(6). <https://doi.org/10.4143/crt.2005.37.6.319>
- Zhang, L., Wu, J., Ling, M. T., Zhao, L., & Zhao, K. N. (2015). The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in human cancers induced by infection with human papillomaviruses. In *Molecular Cancer* (Vol. 14, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0361-x>

KANSER VE GENETİK ARASINDAKİ İLİŞKİ VE POTANSİYEL TEDAVİLER**Burak Can ÖZHAVZALI¹**¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çanakkale, Türkiye, burakozhavzali@gmail.com

Özet: Normal gelişim ve hücre farklılaşması, genlerle düzenlenen, kontrol edilen ve yönetilen biyolojik bir döngüdür.[1] Genetikteki bazı değişimler sonucunda bu döngü bozulduğunda ise son nokta malignant ya da benign görünümün ortaya çıkmasıdır. Bu döngü bozulduğunda ise hücrelerin kontrol noktalarının değişip hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan, genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalık kanser ortaya çıkar.[2] Bilinen yüzden fazla farklı kanser olmasına ve belirli bazı kanserler için olabildiğince klasik yaklaşımlar geliştirilse de kanser bir yandan da hastaya özel, farklı bir hastalıktır.[1] Her insanın parmak izinin, göz yapısının gibi farklı özelliklerimizin olmasını sağlayan genlerdir. Bu durum ise kanser hastalığında standart bir tedavi oluşturmanın önüne büyük bir engel koymaktadır. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte günümüzde var olan tedavilere yeni olarak farklı tedavi yöntemleri oluşturulmaya çalışılmaktadır. Klasik olarak kabul edilen kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemleri takip eden aşilar, biyolojik, hormonal, gen terapiler giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Son zamanlara ise en çok araştırılan potansiyel tedavilerden birisi ise monoklonal antikor yöntemidir. Hedefe yönelik tedavilerden birisi olan monoklonal antikor tedavisi ise monoklonal antikorları kullanarak anti-tümör etkilerini, IgG antikorlarının bağlandıkları reseptörün sinyalizasyonu, hücre aracılı sitotoksikite ve komplemente bağlı sitotoksik etkileri ile gösterirler.[3] Kanser ve genetik arasındaki ilişkiyi ve potansiyel tedaviler hakkında bilgi sahip olmak isteyen bir kişinin karşısına doğru-yanlış bilgiler, karışık veya derin bilgi içeren makaleler ve hurafelerden oluşan sınırsız bir bilgi karmaşası çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı ise bu fazla bilgi karmaşasından araştırmacının aklında kanser ve genetik arasındaki ilişki ve potansiyel tedaviler ile ilgili bir iskele oluşturup ana hatlarıyla bilgi vermektir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Genetik, Tedaviler

Relationship Between Cancer and Genetics and Potential Treatments

Abstract: Normal development and cell divergence is a biological loop controlled and managed by genes.[1] When this cycle is disrupted as a result of some genetic changes, the end point is the emergence of a malignant or benign appearance. When this cycle is deteriorated, a complex disease cancer occurs under the influence of genetic and environmental conditions, resulting in

the changes of the control points of cells and controlled division and proliferation of cells..[7] Although more than 100 cancer types are developed as standard approaches for certain types of cancers, cancer is also a personal disease. [1] Each man is our genes that make it different features such as fingerprint, eye structure. This condition is a major obstacle to the creation of a standard treatment in cancer disease. With the development of technology, new treatment methods are being created to treat existing therapies. In addition to chemotherapy, radiotherapy and surgical methods, vaccines, biological, hormonal, gene therapies have been increasingly used. One of the most researched potential treatments is monoclonal antibody method. Monoclonal antibody treatment, one of the treatments for the target, shows anti-tumor effects using monoclonal antibodies, signalization of the receptor that IgG antibodies are connected, cell-car cytotoxic effects associated with cytotoxicity and complement.[8] The relationship between cancer and genetics and a person who wants to know about potential treatments is a limitless information mix consisting of articles and wastes that contain mixed or deep knowledge. The purpose of this study is to create a scaffolding about the relationship and potential treatments between cancer and genetics in the mind of the researcher from this knowledge mess.

Keywords: Cancer, Genetics, Treatments

GİRİŞ

Kanser, vücut hücrelerinin anormal bir şekilde büyüyüp çoğalması sonucu oluşan bir ölümcül hastalıktır. Genellikle kanser, hücrelerin DNA'sındaki zarar veya mutasyon nedeniyle başlar. Bu mutasyonlar hücrelerin normal işlevlerini kaybetmelerine ve kontrolsüz bir şekilde çoğalmalarına neden olur. Bu sonucun büyük bir kısmı ise genetik değişimlerle ortaya çıkar. Bu değişimler sonucu hücre gruplarının çoğalmasını ve büyümesini destekleyen etmenler artmakta, aynı zamanda da hastalıklı hücrelerin doğal yollar ve bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesini sağlayan etkenler azalmaktadır. Bunların sonucu olarak kanser hücreleri genel anlamda doku fizyolojisini kontrol eden dış etkilere duyarsız olmaktadır.

Kansere yol açan genetik etmenlerin bazıları nadir durumlarda ailesel kalıtım yolu ile gelecek nesillere aktarılabildiği gibi, bazı diğer genetik değişiklikler de hastalığın görüldüğü hücrelerde bireye özgü şekilde somatik mutasyonlar olarak yeni ortaya çıkmış olabilir.

KANSER VE GENETİK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Kanser ve genetik arasındaki ilişki, kanserin gelişimi, ilerlemesi ve kişilerin kansere yatkınlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Her aşamada genetik, günlük hayatımızda büyük bir yer

edindiği gibi burada da büyük yer kaplamaktadır. Örnek olarak sağlıklı hücreler çoğalmadan önce birkaç kontrol duraklarından geçerler. Bu duraklar G_1 -S- G_2 (interfaz) ve M (mitoz) şeklindedir. Her kontrol durağında hücredeki bazı durumlar kontrol edilir. G_1 , S, G_2 fazları (Interfaz) hücre döngüsünün %90'nını oluşturur ve 16-24 saatlik bir zaman alır. Mitoz bölünme ise 1-2 saat sürmektedir.(2) G_1 fazında hücre çevresini kontrol eder. Bu fazda RNA ve protein sentezi olur, DNA sentezi için hazırlıklar yapılır. S fazında ise DNA oluşturulduktan sonra DNA'nın bütünlüğü sürekli denetlenerek hasarlı DNA'nın onarılmadan kopyalanması engellenmektedir. G_2 kontrol noktası, S fazının bitmeden mitozun başlamasını engeller, böylece, tamamen kopyalanması olmamış DNA'ların yavru hücrelere geçmemesini sağlar. Hücre döngüsünün ayarlanmasında, iki temel gen grubunun belirgin rolleri bulunmaktadır: Onkogenler ve tümör baskılayıcı genler, özellikle Retinoblastoma geni (RB). Onkogenler, kanser gelişimine doğrudan veya dolaylı etki eden gen gruplarından birini temsil ederler. Diğer yandan, tümör baskılayıcı genler, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kanserin gelişimini sınırlayan kritik bir rol oynamaktadır. Ancak, bu tümör baskılayıcı genlerin işlevlerini kaybetmesi durumunda, hücre büyümesinin kontrolü kaybolur ve DNA tamiri etkisiz hale geldiğinden hücre siklusu kontrolsüz bir şekilde ilerlemektedir. Normal sağlıklı hücreler, DNA hasarı meydana geldiğinde bu tür tümör baskılayıcı genlerin etkisiyle hücre siklusunu G_1 aşamasında durdurur, böylece hücreye hasarı onarmak için zaman tanımaktadır. Eğer hasar onarılamayacak kadar büyükse veya tamir edilemezse, hücre apoptozise doğru ilerler ve sonunda yok edilmektedir. Tümör baskılayıcı genler, hücrelerin genomik kararlılığını korumada önemli bir rol oynamaktadır. Hasarlı DNA'yı tanır ve bu durumda hücrenin hasarı onarması için gerekli süreci başlatmaktadır. Eğer bu tamir süreci başarısız olursa, hücre apoptozis adı verilen programlı hücre ölümüne sürüklenmektedir. Bu, kanser gelişimini sınırlayan bir koruyucu mekanizmadır. Ancak, tümör baskılayıcı genlerin işlevlerini kaybetmesi veya baskılanması, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesine ve kanser gelişimine yol açabilmektedir. Kanser hücreleri, bu tümör baskılayıcı mekanizmaların bozulduğu durumlarda kontrolsüz büyüme ve paylaşıma yeteneklerine sahiptirler. Bu nedenle, tümör baskılayıcı genlerin işlevlerinin korunması, kanser gelişimini engellemek için kritik öneme sahiptir. Sonuç olarak, hücre siklusunu düzenleyen bu iki gen grubu, kanser gelişimi ve hücrelerin sağlıklı bir şekilde büyümesi ve onarılması arasındaki hassas dengeyi belirler. Tümör baskılayıcı genlerin korunması, kanserle mücadelede hayati bir öneme sahiptir ve bu mekanizmanın nasıl işlediğini anlamak, kanser tedavilerinin geliştirilmesinde büyük önem taşımaktadır [5,6].

Başlıca bu kontrol noktaları olmak üzere genetiğimizdeki değişiklikler, mutasyonlar; çoğalması kontrolsüz olan hücreler ile tedavi edilemez ya da hücreler tarafımızdan durdurulamazsa sonunda maligniteye giderler ve kanser oluşur.

POTANSİYEL TEDAVİLER

Kanserin potansiyel tedavileri arasında cerrahi müdahale, radyoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerden monoklonal antikor tedavisi gibi çeşitli seçenekler bulunmaktadır. Cerrahi müdahale, kanserli dokunun çıkarılması amacıyla kullanılır ve tümörün boyutu ve konumuna bağlı olarak uygulanmaktadır. Radyoterapi, yüksek enerjili ışınların kullanılmasıyla kanser hücrelerini yok etmeyi amaçlamaktadır. Kemoterapi, kanser hücrelerini öldürmek veya büyümelerini engellemek için ilaçların kullanılmasını içermektedir. Hedefe yönelik tedaviler ise kanser hücrelerinin özel hedeflerine odaklanarak onları yok etmeyi hedeflemektedir. Bunun yanı sıra monoklonal antikor tedavisi gibi yeni ve umut veren tedavi yöntemleri de gelişmiştir. Monoklonal antikor tedavisinden temel olarak kanser hücrelerine daha spesifik, sağlıklı hücrelere zarar vermeyen tedaviler de gelişmektedir.

MONOKLONAL ANTİKOR TEDAVİSİ

İnsanlarda, serumda tüm immünoglobulinlerin yaklaşık %75' ini kaplayan immünoglobulin G (IgG) en önemli antikor olarak yer bulur ve bu nedenle kanser immünoterapisinde en yüksek sayıda kullanılan antikorlar arasında yer almaktadır. Antikor, antijen bağlanma bölgesi (Fab) ve sabit fragman (Fc) olmak üzere iki farklı fonksiyonel yerleşimden oluşmaktadır.[5] Monoklonal antikor tedavisi, bir tür biyoterapötik tedavi yöntemidir ve vücudu hastalıklara karşı savunmada kullanılan antikorların laboratuvar ortamında üretilmiş versiyonlarını içerir. Bu tedavi, özellikle kanser, otoimmün hastalıklar ve bulaşıcı hastalıklar gibi birçok farklı tıbbi durumun tedavisinde kullanılabilmektedir. Monoklonal antikorlar, bir hedef molekülü spesifik olarak tanıyan ve bağlanan proteindir ve bu sayede hastalığın ilerlemesini veya semptomlarını kontrol etmek için kullanılabilmektedir.

Bu yöntem, kanser hücresinin gelişmesini engellemek amacıyla spesifik hücre reseptörlerini engelleyerek bağışıklık sistemini harekete geçirmeyi hedeflemektedir. Tümör yüzeyindeki reseptörlere bağlanan antikorlar, etkili tedavi ilaçları olarak kullanılabilmektedir [6]. Monoklonal antikorlar (mAb'lar), kanser hücrelerinde yüksek düzeyde ve dokusuna özgü üretilen reseptörler ve büyüme faktörlerini hedefleyen bir immünoterapi yöntemidir. Meme, akciğer kanseri, kolorektal kanser, böbrek hücreli kanser, deri kanseri, çeşitli lenfomalar ve lösemilerin

tedavisinde etkilidir. Kanser immün terapide kullanılan mAb'lar, kanserin gelişimine katkıda bulunan büyüme faktörleri (örneğin vasküler endotelial büyüme faktörü - VEGF, epidermal büyüme faktörü reseptörü - EGFR, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 - HER2) veya kanser hücrelerine özgü farklılaşma antijenleri (CD52 ve CD20) gibi hedeflere yönelik olarak tasarlanmıştır [7]. Şu ana kadar, onaylanmış 25'ten fazla antikor tedavi uygulamalarında yer almaktadır [8,9].

Tablo 1: Hedeflenmiş Tedavi Yaklaşımlarında ‘Hedef’ Olarak Seçilen ve Tercih Edilen Moleküller [8]

Tirozin kinaz sinyal sistemi (TK)	Gefitinib
Tümör hücre yüzey antijenleri	Rituximab, Alemtuzumab
Epitelial büyüme faktör reseptör sistemi (EGFR)	Cetuximab ve Panitumumab
Vasküler endotel büyüme faktör reseptörü (VEGFR)	Bevacizumab
Cyclin-bağımlı kinazlar (CDK)	Flavopiridol
Apoptosis sürecinde görev alan regülatör moleküller	AT101, GX15-070, XIAP AEG 35156
Proteozom-yolundaki moleküller	Bortezomib
Ras-onkogeni (ras)	Farnesyl transferase inhibitor tipifarni
Isı-şok proteinleri (HSP)	17-allylaminogeldanamycin

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada kanser ve genetik arasındaki ilişki, potansiyel tedavilerden en önemli olan ve diğer tedavilere öncülük eden monoklonal antikor tedavisinin araştırılıp okuyucuları bu konuda bilgilendirmek amaçlanmıştır. Literatüre bakıldığında bu çalışmada yer alan kanser ve genetik ilişkisi, potansiyel tedavilerden en önemli olan ve diğer tedavilere öncülük eden monoklonal antikor tedavisinin üç ana konu olarak bir arada değerlendirmesi yapılmadığı tespit edilmiş, bu çalışma ile araştırmacıların bu konuda genel bilgilere zor ulaşması sağlanmıştır.

Kanser ve genetik arasında büyük bir ilişki vardır. Genetikte oluşan anlamlı değişiklikler hücrenin çoğalması dahil büyük noktalarda yer aldığı ortaya malign bir görüntü çıkar. Buradan kontrolsüz çoğalan hücreler, kanser olur. Bu maligniteyi tedavi etmek içinse büyük bir

potansiyeli olan monoklonal antikor tedavisi spesifik bir tedavi olup daha spesifik olan tedavilerin ise önünü açmaktadır.

ÖNERİLER

Bu derleme kanser, genetik, gelecek vaat eden monoklonal antikor tedaviler hakkında genel ve çeşitli bilgilere sahip olan araştırmacıların, ilgilendikleri konular hakkında daha özel makaleleri inceleyip bilgilerini daha çok genişleterek gelecek yeni tedavilere yön verilmesine katkı verebilirler. Daha önemlisi ise elde edilen bu bilgileri literatüre kazandırarak alana katkı vermiş olacaklardır. Ayrıca bu bilgilerin yaygınlaştırılması için üniversitelerde, çeşitli toplantılarda çeşitli çalışmalar yapılarak paylaşılabilir. Günümüzde her ne kadar monoklonal antikor tedavisinde spesifik bir tedavi hedefi olsa da bu konuda pratikte çok ilerleme söz konusu değildir. Bu konularda daha spesifik, daha uygun maliyetli ve yan etkilerinin azaldığı yeni tedaviler düşünülmelidir, araştırılmalıdır. Bu konuda özellikle hekimler bilgilendirilerek bu konuda araştırmalar desteklenmeli, hastalara bu konuda daha güncel bilgiler verilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
2. Pazarbaşı, A., & Kasap, M. (2003). Kanser genetiği. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 12(4).
3. Yazıcıoğlu, M. B. I., Ceylaner, B., Turna, S., & Kaşıkçı, H. (2018). Kanserde Hedefe Yönelik Monoklonal Antikor Tedavisi. *Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 1(1), 95-102.
4. Vermeulen K, VanBockstaele DR, Berneman Z N. The cell cycle : a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif* 2003; 36: 131- 49.
5. Beyza Servet Göncü, Antikorlar ve Kullanım Alanları, Bitirme Projesi, Haziran (2007) Doi: 10.13140/RG.2.1.2749.3200
6. Panowski, B. R. Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy. *mAbs*, (2013); 48(10), 34-45. Doi: 10.4161/mabs.27022
7. Çağrı Şakalar, Kenan İzgi, Halit Canatan, Kanser İmmün Terapi ve Monoklonal Antikorlar, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi, (2013), Cilt 27, Sayı 2, Sayfa(lar) 105-110
8. Ayşe Erdogan, Aysun Özkan, Strategies to Optimize the Molecularly Targeted Anti-Cancer Agent Combinations, *Archives Medical Review Journal*, (2015), Cilt 24, Sayı 4, Sayfalar 432 – 451
9. Simeon Cua, Heng Liang Tan, Wey Jia Fong, Angela Chin, Ally Lau, Vanessa Ding, Zhiwei Song, Yuansheng Yang and Andre Choo, Targeting of embryonic annexin A2 expressed on ovarian and breast cancer by the novel monoclonal antibody 2448, *Oncotarget*, (2018), Vol. 9, (No. 17), pp: 13206-13221. Doi: 10.18632/oncotarget.24152
10. S.Mert Selimoğlu, Murat Kasap, Gürler Akpınar, Aynur Karadenizli, Monoklonal Antikor Teknolojisinin Dünü, Bugünü ve Geleceği, *Journal of Health Sciences of Kocaeli University*, January (2016), Vol.2, No.1, pp. 6-14.
11. Adams, G. P. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nature Biotechnology*, (2005); 1147-1157. Doi: 10.1038/nbt1137
12. J Uwe Wollina, Georgi Tchernev, Torello Lotti, Chimeric Monoclonal Antibody Cetuximab Targeting Epidermal Growth Factor-Receptor in Advanced Non-Melanoma Skin Cancer, *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. (2018) Jan 25; 6(1):152-155. Doi: 10.3889/oamjms.2018.022
13. Babaç, M., Ekinci, M., & Derya, İ. Ö. (2023). Kanser Tanısı Ve Tedavisinde Kullanılan Monoklonal Antikorlar. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 47(1), 295-310.
14. Horuz, B. (2022). *Terapötik bir monoklonal antikorun karakterizasyonu* (Master's thesis, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).
15. Goulet, D. R., & Atkins, W. M. (2020). Considerations for the Design of Antibody-Based Therapeutics. *Journal of pharmaceutical sciences*, 109(1), 74–103. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.05.031>

KANSER SÜRECİNDE miRNA ETKİSİ**Elif ÜNLÜ¹, Prof. Dr. Özlem YAYINTAŞ²**¹ Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çanakkale, Türkiye, unluelif861@gmail.com² Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye, oyayintas@omu.edu.tr

Özet: Vücuttaki dokuların kontrolsüzce çoğalması ve büyümesine kanser denir. Genellikle çevresel faktörlerden kaynaklansa da kalıtsal olarak da aktarılabilir. Günümüzdeki tedaviler kesin sonuç vermemekle beraber yan etki de gösterebilir. Erken teşhis, tedavi süresini kısaltarak olumlu sonuç alma yüzdesini artırır. miRNA – kanser ilişkisi oldukça karışık olsa da umut vadediyor. miRNA gen ekspresyonlarını düzenler ve biyolojik olaylarda önemli rol oynar. KLL hastalığında mir-15-a ve mir-16-1 ile kanser sürecinde miRNA'nın katkısı kanıtlanmıştır. miRNA'lar tümör süpresör veya onkogen gibi davranabilir. Kanserli dokularda miRNA seviyesinin normal dokulara göre değişim göstermesi teşhis için kullanılabileceğini göstermekte. Kanserli hücrelerde tümör süpresör miRNA'ların seviyesi artırılınca tümörün büyüme hızının düşmesi tedavide kullanılabileceğini gösteriyor.

Anahtar Kelimeler: Kanser, miRNA, Onkogen, Tümör süpresör

The Effect Of miRNA In The Cancer Process

Abstract: Cancer refers to the uncontrolled growth and multiplication of tissues in the body. While primarily originating from environmental factors, it can also be hereditary. Current treatments might not yield definite results and could display side effects. Early diagnosis reduces the treatment duration, increasing the likelihood of positive outcomes. The relationship between miRNA and cancer is intricate, yet holds promise. miRNA regulates gene expressions and plays a significant role in biological events. The contribution of miRNA in the cancer process has been proven in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) with mir-15-a and mir16-1. miRNA can function as oncogenes or tumor suppressors. The variability in miRNA levels in cancerous tissues demonstrates its potential for diagnosis. Raising the levels of tumor-suppressive miRNAs in cancer cells indicates their potential in reducing tumor growth rate in treatment.

Keywords: Cancer, miRNA, Oncogene, Tumor suppressor

1) Kanser Nedir Ve Neden Tedavi, Teşhis İçin Yeni Yollar Aranıyor?

Vücuttaki organ ya da dokuların kontrolsüzce bölünerek çoğalması ve büyümesine kanser denir. Kanserin ölümcül türleri olabildiği gibi ölümcül olmayan türleri de vardır. Kanserlerin az bir yüzdesi kalıtsal olarak aktarılsa da büyük kısmı çevresel faktörlerden (yeme alışkanlığı, radyasyon, stres, sigara, alkol...) kaynaklanıyor. Kanser tedavisi için günümüzde cerrahi operasyon, kimyasal tedavi, ışın tedavisi, kök hücre ve kemik iliği nakli gibi çeşitli yöntemler kullanılıyor. Günümüzdeki tedavi yöntemleri tüm kanser türlerinde ve farklı evrelerde kesin sonuç vermemekle beraber diğer sağlıklı doku ve organlara da zarar verebiliyor. Ayrıca ne kadar erken teşhis konursa tedavi süresi azalıyor ve tedaviden olumlu sonuç alma yüzdesi de artıyor. Bu yüzden erken teşhis yöntemleri ve daha efektif tedavi yöntemleri aranıyor.

2) miRNA Nedir Ve miRNA'ların Hücre Döngüsündeki Yeri

Mikro RNA'lar ilk olarak 1993 yılında keşfedilmiş ve miRNA terimi ilk kez 2001 yılında kullanılmıştır (Saydam, Değirmenci ve Güneş, 2011). Yaklaşık 18-24 nükleotit uzunluğundaki miRNA'lar proteine translasyonu gerçekleşmeye de transkripsiyon sonrası gen ekspresyonun düzenlenmesini sağlar (Saydam, Değirmenci ve Güneş, 2011). İlk olarak çekirdekte miRNA geninden primiRNA transkripsiyonu gerçekleşir ve bir dizi işlemten sonra sitoplazmada olgun miRNA oluşur. (Saydam, Değirmenci ve Güneş, 2011). Demircan ve diğerlerine göre (2017) miRNA'lar gelişim, farklılaşma ve diğer fizyolojik fonksiyonlarda önemli rol oynamasına rağmen farklı patolojik olaylarla da ilişkilendirilmiştir ayrıca tanımlanan miRNA'lar abiyotik stres, metabolik hastalıklar, yara iyileşmesi, inflamasyon ve kanser gibi durumlarda miRNA seviyesi değişim göstermiştir.

3) Mikro RNA - Kanser İlişkisi ve Kanserli Dokularla İlişkisi Olan Bazı miRNA'lar

Saydam ve diğerlerine göre (2011) miRNA'lar hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi biyolojik süreçlerde oldukça önemlidir. Kanserle ilişkilendirilmiş bölgelerin yarısından fazlasının miRNA kodlayan genlerden oluşması miRNA'nın kanser sürecinde önemini göstermektedir (Çelik, Koşar, Özçelik, 2013). Kanserleşme sürecine miRNA'nın katkıda bulunduğu kanıtı 2001 yılında Kronik Lenfosittik Lösemi (KLL) hastalarında yapılan çalışmada çıkmıştır (Saydam, Değirmenci ve Güneş, 2011). KLL hastalarının yarısında delesiya uğrayan bölgede yalnızca mir-15-a ve mir-16-1 genlerinin bulunduğu tespit edilmiştir (Saydam, Değirmenci ve Güneş, 2011).

Mikro RNA genellikle genlerinin heterozigozitenin kaybolduğu kısımlara yerleşik olduğu gösterilmiştir ve 2003 yılında Michael ve arkadaşları ilk olarak insanlardaki katı tümörlerdeki normal dokuya göre ekspresyonu değişen miRNA'ları rapor etti (Saydam, Değirmenci ve Güneş, 2011). Daha sonraki zamanlarda malign beyin tümörü, tiroid kanseri, meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde de çalışmalar devam etmiştir.

miRNA'lar hedefledikleri mRNA'ya göre onkogenik veya tümör süpresör özellik kazanabilir (Saydam, Değirmenci ve Güneş, 2011). Tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonunun azalması onkogenlerin ekspresyonunun artmasına ve tümör oluşmasına neden olabilir ayrıca tersi olarak onkogen gibi davranan miRNA'lar da kanser gelişimini artırabilir (Saydam, Değirmenci ve Güneş, 2011).

Saydam ve arkadaşlarına göre (2011) miR-15a ve miR16-1 KLL hastalığında tümör süpresör olarak görev yapmaktadır ve let-7 ailesinin üyeleri de akciğer kanserinde tümör süpresör olarak görev yapmaktadır. "Johson ve arkadaşları, 2005 yılında let-7'nin insanlarda bulunan önemli bir onkogen olan RAS'ın aktivitesini kontrol ettiğini buldular." (Saydam, Değirmenci ve Güneş, 2011 sf:117). Bu keşif akciğer kanseri sürecinde let-7 ailesinin ne kadar önemli olduğunu gösteriyor. Let-7 ailesi RAS onkogenin mRNA'sını hedefleyen tümör süpresör gibi davranmış ve let-7 ailesinin diğer onkogenlerden olan HMGA2 ve c-Myc31'in mRNA'larına da tümör süpresör gibi davrandığı görülmüştür.

"miR-29a, miR-29b, miR-29c olmak üzere üç adet izoformu bulunan miR-29, genlerinin üyelerinin KLL (26), akciğer kanseri (28), invaziv meme kanseri (29), AML'de (26) etkili olduğu gösterilmiştir" (Çelik, Koşar, Özçelik, 2013 sf:123).

Çelik ve arkadaşlarına göre (2013) miR 17-92, miR 373, miR 173, miR-21 genleri tümör gelişimine engel olmak, Akut Miyeloid Lösemi (AML), KLL, pankreas, prostat, mide, kolon, akciğer ve meme kanseri gibi birçok kanserde onkogen olarak davranmaktadır.

4) Erken Teşhis-Tedavide miRNA Ne Kadar Etkili Olur?

Kanserleşme evresinde miRNA'ların etkili olması kanserin kalıtsal türlerinin anlaşılmasını daha karmaşık hale getiriyor. Sadece kanser değil diğer hastalık ve anormal durumlarda da miRNA miktarı sağlıklı hücre ve dokulara göre değişim gösteriyor bu da erken teşhis için oldukça umut verici. Kanserli dokula miRNA seviyesi ile oynamak hücrede istenmeyen durumlara da neden olabilir. Yapılan çalışmalarda bu da etkili bir faktör olarak karşımıza çıkıyor. miRNA görece yeni keşfedilen, çok fazla etkisi ve farklı görevi olan, üzerinde

çalışmaların devam ettiği bir molekül olduğu için şuan olmasa da yakın gelecekte teşhis ve tedavide aktif olarak kullanılacağı ön görülmekte. Kanserli hücrelerde tümör süpresör olarak görev yapan miRNA seviyesinin düşük bulunması ve miRNA seviyesi artırıldığında tümörün büyüme hızında büyük bir düşüş görülmesi miRNA'ların hem teşhis hem de tedavi için önemli olduğunu gösteriyor.

5) Sonuç

Vücuttaki organ ya da dokuların kontrolsüzce bölünerek çoğalmasına kanser denir. Kanserlerin ölümcül ve ölümcül olmayan türleri vardır. Kanserlerin %10'u kalıtsal olarak aktarılsa da büyük kısmı çevresel faktörlerden (yeme alışkanlığı, radyasyon, stres, alkol, sigara...) kaynaklanıyor. Günümüzdeki tedavi yöntemleri tüm kanser türlerinde ve farklı evrelerde kesin sonuç vermeyebiliyor ve yan etki gösterebiliyor. Ayrıca ne kadar erken teşhis konursa tedavi süresi azalabiliyor ve tedviden olumlu sonuç alma yüzdesi de artıyor. Bu yüzden erken teşhis yöntemleri ve daha efektif tedavi yöntemleri aranıyor

miRNA'lar görece yeni keşfedilmiş oldukça küçük molekülüdür. Proteine translasyonu sağlanmasa da gen ekspresyonlarının düzenlenmesini sağlar. miRNA'lar bir sürü biyolojik süreçte görev almakta. Ayrıca farklı patolojik olaylarla da ilişkilendirilmiştir.

miRNA'ların kanserleşme sürecine etkisi 2001 yılında ortaya çıkmış. miRNA'lar onkogen ya da tümör süpresör gibi davranabiliyor. Kanserli hücrelerde miRNA seviyesi değişmesi teşhis için umut vadederken kanserli hücrelerde tümör süpresör miRNA seviyesi artırılınca tümörün küçülmesi tedavi için umut veriyor.

KAYNAKÇA

- Demircan, T., Avşaroğlu, M. E., Öztürk, G., & Keskin, İ. (2017). Aksototl Rejenerasyonunun Farklı Evrelerinde miRNA Profilinin Bulunması ve Bulunan miRNA'ların Görevlerinin In-siliko Analizi. *Haydarpasa Numune Med J*, 57(3), 125-134.
- Saydam, F., Değirmenci, İ., & Güneş, H. V. (2011). MikroRNA'lar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi*, 38(1).
- Hitit, M., Kurar, E., & Güzeloglu, A. (2015). MikroRNA biyogenezi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 10(3).
- Çelik, D. A., Koşar, P. A., & Özçelik, N. (2013). MikroRNA lar ve kanser ile ilişkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(3), 121-127.

TAŞIT GÜRÜLTÜSÜNÜN ORGAN VE SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ**Akif YAVUZ¹, Ayşe Nur HAZAR-YAVUZ²**¹ *İstanbul Teknik Üniversitesi, Makina Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye, yavuzal5@itu.edu.tr*² *Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ayse.hazar@marmara.edu.tr*

Özet: Taşıt gürültüsü, organ sağlığı üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahiptir. Gürültünün türü ve yoğunluğu, maruz kalma süresi, bireysel duyarlılık ve genel sağlık durumu gibi faktörlere bağlı olarak spesifik etkiler göstermektedir. Yüksek trafik gürültüsü, özellikle gece saatlerinde, uyku düzenini bozarak beyin, bağışıklık sistemi ve metabolizma gibi organ sistemlerini etkileyebilir. Kronik trafik gürültüsüne maruz kalmak, hipertansiyon riskini artırabilir, yüksek gürültü seviyeleri stres tepkilerini tetikleyerek kalp sağlığını olumsuz etkileyebilir. Taşıt gürültüsü, ayrıca anksiyete, duygudurum bozuklukları, işitme kaybı ve sindirim sorunları gibi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu etkilerin genellikle yüksek desibelde uzun süreli gürültü maruziyeti ve kronik stresle ilişkilendirildiği vurgulanmıştır. Bu nedenle gürültü maruziyetini azaltma, gürültü engelleme teknolojilerinin kullanımı ve kentsel planlama ile ulaşım altyapısında gürültü azaltıcı önlemlerin uygulanması önemlidir. Ayrıca, sağlıklı yaşam tarzı sürdürmek, stresi yönetmek ve gerektiğinde tıbbi yardım almak, gürültülü ortamlarda bulunan kişilerin sağlığına katkıda bulunabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Stres, kalp sağlığı, taşıt gürültüsü, uyku

EFFECTS OF VEHICLE NOISE ON ORGANS AND SYSTEMS

Abstract: Vehicle noise has both direct and indirect effects on organ health. It shows specific effects depending on factors such as the type and intensity of noise, duration of exposure, individual sensitivity and general health status. High levels of traffic noise, especially at night, can disrupt sleep routines and affect organ systems such as the brain, immune system and metabolism. Chronic exposure to traffic noise can increase the risk of hypertension, and high noise levels can trigger stress responses, negatively affecting heart health. Vehicle noise can also lead to health problems such as anxiety, mood disorders, hearing loss and gastrointestinal problems. It has been emphasized that these effects are often associated with prolonged noise exposure at high decibels and chronic stress. Therefore, it is important to reduce noise exposure, use noise-blocking technologies and implement noise-reducing measures in urban planning and transportation infrastructure. Furthermore, maintaining a healthy lifestyle, managing stress and seeking medical attention, when necessary, can contribute to the health of people in noisy

environments.

Keywords: Stress, heart health, vehicle noise, sleep

1. GİRİŞ

Otomobiller, kamyonlar, motosikletler ve diğer ulaşım taşıtlarından kaynaklı araç gürültüsü, organ sağlığı üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahiptir. Organ sağlığı üzerindeki spesifik etki, gürültünün türü ve yoğunluğu, maruz kalma süresi, bireysel duyarlılık ve genel sağlık durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir [1]. Taşıt gürültüsü, özellikle gece saatlerinde, uyku düzenini bozabilmektedir. Düşük uyku kalitesi beyin, bağışıklık sistemi ve metabolizma dahil olmak üzere çeşitli organ ve sistemlerin işleyişini etkileyebilmektedir. Özellikle yoğun nüfuslu kentsel alanlarda trafik gürültüsüne kronik maruziyet, hipertansiyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yüksek gürültü seviyeleri, daha yüksek kan basıncı seviyelerine yol açan stres tepkilerini tetikleyebilmekte, bu durum uyku bozuklukları ile beraber kalbi zorlayabilmekte ve kardiyovasküler hastalık riskini artırabilmektedir [2]. Yüksek düzeyde trafik gürültüsüne uzun süre maruz kalmak, kalp hastalığı ve inme riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Vücudun stres tepkisini harekete geçirerek kortizol gibi stres hormonlarının salınmasına yol açan gürültü, bağışıklık sistemleri de dahil olmak üzere çeşitli organ sistemlerini olumsuz etkileyebilmektedir. Özellikle işlek yolların yakınında yaşayan bireyler için taşıt gürültüsüne uzun süre maruz kalmak anksiyete ve duygudurum bozukluklarına sebep olmaktadır [3]. Gürültüye bağlı kronik stres, ruh sağlığını ve refahı etkilemektedir. Motosikletler, modifiye araba motorları veya yüksek egzoz sistemleri tarafından üretilenler gibi yüksek desibele sahip taşıt gürültüleri, zaman içinde gürültüye bağlı işitme kaybına neden olmaktadır [4]. Taşıt gürültüsüne sürekli maruz kalmaktan kaynaklanan kronik stres, irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal sorunları potansiyel olarak şiddetlendirebilmekte veya mevcut durumların semptomlarını kötüleştirebilmektedir. Taşıt gürültüsünün stres tepkileri ve uyku bozukluğu yoluyla organ sağlığı üzerinde dolaylı etkileri olabilse de birincil sağlık risklerinin genellikle yüksek desibele sahip gürültüye uzun süre maruz kalma ve bunun neden olduğu kronik stresle ilişkili olduğunu belirtmek önemlidir [5]. Taşıt gürültüsüne maruziyetin azaltılması, gürültü önleyici teknolojilerin kullanılması ve kentsel planlama ve ulaşım altyapısında gürültü azaltıcı önlemlerin uygulanması bu sağlık risklerinin azaltılmasına yardımcı olabilmektedir. Ayrıca, sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmek, stresi yönetmek ve gerektiğinde tıbbi yardım almak da gürültülü ortamlarda bulunan kişilerin sağlığına katkıda bulunabilmektedir.

2. TAŞIT GÜRÜLTÜ SEVİYELERİ

Günümüzde taşıtlar, insanların günlük yaşamının önemli bir parçasıdır. Ancak, taşıtların yaydığı gürültü hem çevre hem de insan sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Taşıttan gürültüsüne neden olan temel parametreler Şekil 1’de gösterilmiştir [6].



Şekil 1. Taşıt gürültüsüne neden olan temel parametreler.

Taşıt gürültüsü, motorlu taşıtların (araçlar, trenler, uçaklar, gemiler vb.) hareketi sırasında oluşan ses dalgalarıdır. Bu gürültü, genellikle desibel cinsinden ölçülür. Normal sohbet sırasında ses seviyesi yaklaşık 60 dB iken, bir uçak havalanırken meydana gelen ses gürültü seviyesi 120 dB veya daha yüksek olabilir. Genel olarak, bir otomobilin sürüş esnasında ortalama gürültü seviyesi 70-75 dB arasında değişebilmektedir. Bu seviyeler, yukarıda anlatılan etki faktörlerine göre artabilir ya da azalabilmektedir. Kamyonlar ve ticari araçlar, daha büyük hacimli motorlara ve yolcu/yük taşıma kapasitesine sahip oldukları için genellikle daha yüksek ses gürültü seviyelerine neden olurlar. Kamyonların sürüş esnasında gürültü seviyeleri genellikle 85-90 dB veya daha yüksek olabilir. Bu yüksek gürültü seviyeleri, özellikle yoğun şehir trafiği bölgelerinde çevresel gürültü kirliliğine sebep olup, insan sağlığı açısından da oldukça zararlıdır. Demiryolu taşımacılığı hem yük taşımacılığında hem de yolcu taşımacılığında kullanıldığından, demiryolu araçlarının gürültü seviyeleri farklı ve önemli bir konudur. Hızlı trenler, geleneksel lokomotiflerden daha sessiz olabilir, ancak hızlı trenler bile 100 dB'yi aşan gürültü seviyeleri üretebilir. Lokomotifler ve yük trenleri ise 110 dB'e varan yüksek gürültü seviyelerine sahip olabilir. Havacılık gürültüsü, uçakların havalanması, inmesi ve uçuş sırasında oluşur. Bu gürültü, uçak türüne, motorların tipine ve uçuş yüksekliğine bağlı olarak büyük farklılıklar gösterebilir. Bir ticari yolcu uçağı, iniş ve kalkış sırasında 130-140 dB'ye kadar gürültü üretebilir. Bu, havaalanlarının yakınında yaşayan insanlar için ciddi gürültü kaynaklı sağlık sorununa neden olabilmektedir. Deniz taşımacılığı gürültüsü, gemi tipine, motorların gücüne ve deniz koşullarına bağlı olarak değişebilir. Gemiler, motorlarının çalışması sırasında 90-100 dB seviyelerinde gürültüye neden olabilmektedirler.

3. GÜRÜLTÜ SEVİYELERİN İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Gürültü, insan sağlığı üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahip olduğu kanıtlanan ve hayatımızda oldukça maruz kaldığımız önemli çevresel bir kirliliktir. Gürültü emisyonları, insan sağlığı üzerinde çeşitli fiziksel ve psikolojik sorunlara yol açabilmektedir [7, 8]. Gürültü kirliliği, giderek kentleşen ve modernleşen dünyamızda artan bir endişe kaynağıdır. Gürültü kirliliği, çevresel ses seviyelerinin aşırı yüksek olması ve bu seslerin rahatsız edici nitelikte olması durumunu ifade etmektedir. Çoğu gürültü kaynakları yıllar öncesinde mevcut değilken hayatımıza her geçen gün yeni gürültü kaynakları girmektedir. Taşıt gürültüsü de insan tarihinin son asrında hayatımıza giren ve halk sağlığını etkileyen başlıca gürültü kaynaklarından birisidir. Taşıt gürültüsü, modern yaşamın kaçınılmaz bir parçası gibi görünse de insan sağlığı üzerindeki zararlı etkileri göz ardı edilemez bir gerçektir. Aşağıdaki Tablo 2’de farklı gürültü seviyelerinin insan sağlığına etkileri gösterilmiştir. Ayrıca Tablo 3’de ülkemizde yasal olarak bir günde maruz kalınabilecek gürültü seviyeleri verilmiştir.

Tablo 2. Gürültü seviyelerinin insan sağlığına etkileri

Gürültü Büyüklüğü [dB]	İnsan Sağlığına Etkileri
<65dB	Sağlığa doğrudan zararlı değildir
65dB - 90dB	İnsanlar daha gergin olur
	Solunum hızlanır
	Kalp aktivitesi yükselir
	Kan damarları daralır
90dB – 120dB	İşitme hücrelerine zarar verir
>120dB	Ölümcül etkiler

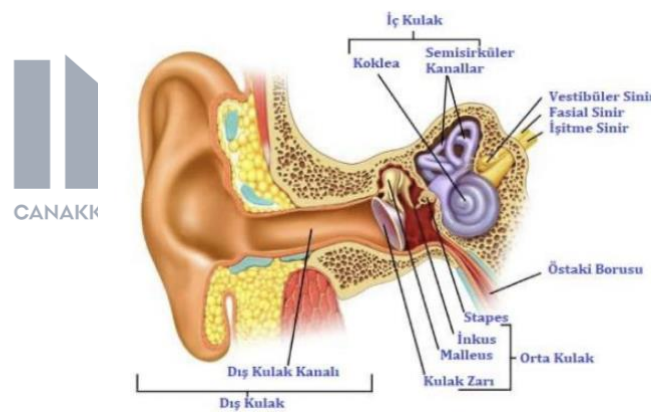
Tablo 3. Ülkemizde yasal olarak bir günde maruz kalınabilecek gürültü seviyeleri

Gürültüye maruz kalan süre (saat)	Maksimum gürültü seviyesi (dBA)
7.5	80
4	90
2	95
1	100
0.5	105
0.25	110
1/8	115

3.1 İşitme Sistemine Etkileri

İşitme, çevremizdeki dünyayla bağlantı kurmamızı sağlayan hayati bir duydur. İşitme sistemimiz, ses dalgalarını anlamlı bilgilere dönüştürmek için uyum içinde çalışan organlar, dokular ve duyuşal reseptörlerden oluşun karmaşık bir yapıdır. Ancak bu olağanüstü sistem, modern dünyanın kirlilik biçimlerinden biri olan taşıt gürültüsü de dahil olmak üzere çeşitli dış etkenlere karşı savunmasızdır. Taşıt gürültüsü, işitme sistemi ve genel işitsel sağlık üzerinde önemli ve uzun süreli etkilere sahip olabilen bir gürültü tipidir [9-12]. Bilimsel çalışmalardan ve literatürden yararlanarak gürültünün işitme sistemi üzerindeki çok yönlü etkisi incelenmiştir. Gürültünün etkilerini incelemeyden önce, insan işitme sistemi hakkında özet bilgiler verilmiştir (Şekil 2). İşitsel sistem birkaç temel bileşene ayrılmıştır:

- *Dış Kulak*: Ses dalgaları, başta kulak kepçesi olmak üzere dış kulak tarafından yakalanır ve kulak kanalına yönlendirilir.
- *Orta Kulak*: Ses dalgaları kulak kanalından geçer ve kulak zarına çarparak titreşmesine neden olur. Bu titreşimler daha sonra kemikçikler (malleus, incus ve stapes) adı verilen üç küçük kemik aracılığıyla iletilir.
- *İç Kulak*: Orta kulaktan gelen titreşimler, spiral şeklinde, sıvı dolu bir yapı olan kokleaya aktarılır. Koklea, mekanik titreşimleri elektrik sinyallerine dönüştüren tüy hücreleri ile kaplıdır.
- *İşitsel Sinir*: Kokleada üretilen elektrik sinyalleri işitme siniri aracılığıyla beyne iletilir ve burada ses olarak yorumlanır.



Şekil 2. Periferik İşitme Sistemi [13]

Gürültünün işitme sistemi üzerindeki bazı etkileri aşağıda maddeler halinde açıklanarak verilmiştir.

- *İşitme Kaybı:* Gürültüye bağlı işitme kaybı (Noise-Induced Hearing Loss - NIHL), gürültüye maruz kalmanın en doğrudan ve endişe verici etkilerinden biridir. İşitme sistemi, uzun süre veya yoğun bir şekilde yüksek sese maruz kaldığında ciddi şekilde zarar görebilir. Bu zarar, özellikle kokleadaki tüy hücrelerine zarar vererek kalıcı işitme kaybına yol açar. NIHL, genellikle geri dönüşsüz bir durumdur ve işitme kaybı hafiften şiddetliye kadar değişebilir.
- *Hiperakuzi:* Hiperakuzi, seslere, özellikle de tiz gürültülere karşı artan bir hassasiyet durumunu ifade eder. Genellikle gürültü travmasından sonra ortaya çıkar ve günlük sesleri acı verici derecede yüksek hale getirebilir.
- *Gizli İşitme Kaybı:* Gizli işitme kaybı, yakın zamanda keşfedilen bir işitme kaybı türüdür. Bu tür işitme kaybı, geleneksel işitme testlerinin işitme sistemindeki hasarı tespit edemediği, ancak bireylerin gürültülü ortamlarda işitmede zorluk yaşayabildiği bir durumu ifade eder.
- *Tinnitus:* Tinnitus, kulaklarda sürekli bir çınlama, uğultu veya tıslama sesi olarak tanımlanır. Gürültüye maruz kalma, özellikle kokleadaki tüy hücrelerinin hasar görmesiyle ilişkilendirilir ve tinnitusun ortaya çıkmasına neden olabilir. Tinnitus, sıkıntı verici bir durum olup kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir.
- *Değişmiş İşitsel İşleme:* Kronik olarak gürültüye maruz kalmak, beynin sesi nasıl işlediğini etkileyebilmektedir. Bu, konuşmayı anlamada ve karmaşık işitsel bilgileri işlemede zorluklara yol açabilir.
- *Timpanik Membran Hasarı:* Aşırı yüksek seslere maruz kalmak, özellikle patlamalar gibi durumlarda, kulak zarını yırtabilir ve bu durum ağrıya ve bazen kalıcı hasara neden olabilir.
- *Konuşmayı anlama güçlüğü:* Taşıt gürültüsü, konuşmayı anlama güçlüğüne neden olabilir. Yüksek şiddetli taşıt gürültüsünde, konuşma sesleri gürültü tarafından maskelenir. Bu durum, konuşmayı anlamayı zorlaştırır.

3.2 Kalp Sağlığına Etkisi

Taşıt gürültüsü, fiziksel sağlığımızı ve özellikle de kalp sağlığımızı doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedir. Kalp, dolaşım sistemi boyunca oksijenli kan pompalamaktan sorumlu kaslı bir organdır. Sağlıklı bir kalp hayati önem taşımaktadır. Taşıt gürültüsünün kalbi etkilediği ayrıntılı seçenekler aşağıda maddeler halinde verilmektedir [14-16].

- *Yüksek Kan Basıncı:* Kronik gürültüye maruz kalmak, hipertansiyon (yüksek tansiyon) ile ilişkilendirilmiştir. Artan kan basıncı, kontrol altına alınmazsa kalp hastalığı, felç ve diğer kardiyovasküler sorunlara neden olabilmektedir.
- *Uyku Düzeninin Bozulması:* Gürültü kaliteli uyku süresine etki ederek uyku yoksunluğuna ve düşük uyku kalitesine yol açabilmektedir. Yetersiz uyku, kalp hastalığı ve diğer kalp sorunları riskinin artmasıyla ilişkilidir.
- *Artan Stres Tepkisi:* Yüksek seviyelerde ve sürekli gürültüye maruz kalmak vücutta tepki oluşturur, kortizol ve adrenalin gibi stres hormonlarının salgılanmasına neden olabilir. Bu hormonlar kan basıncını ve kalp atış hızını artırarak kalbe daha fazla yük bindirebilir.
- *Enflamatuvar Yanıt:* Uzun süre gürültüye maruz kalmak vücutta enflamatuvar bir tepkiyi tetikleyebilir. Enflamasyon, ateroskleroz ve kalple ilgili diğer sorunların gelişmesine neden olabilmektedir.
- *Endotel Disfonksiyonu:* Endotel olarak bilinen kan damarlarının iç kaplaması, kan akışının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Taşıt gürültüsü kaynaklı stres, endotel disfonksiyonuna yol açarak kan damarı işlevini bozabilir ve potansiyel olarak kalp sorunlarına neden olabilmektedir.
- *Kalp Ritmi Düzensizlikleri:* Bazı çalışmalar gürültü kirliliğinin kalp sağlığına zararlı olabilecek kardiyak aritmi (düzensiz kalp atışları) riskini artırabileceğini öne sürmektedir.

3.3 Beyin ve Sinir Sistemine Etkileri

Beyin gürültü kirliliğinin etkilerine karşı dayanıklı bir organ değildir. Taşıt gürültüsünün beyin ve sinir sistemi üzerindeki etkileri aşağıda maddeler halinde verilmiştir [17-19].

CANAKKALE INTERNATIONAL MEDICAL STUDENT CONGRESS 2023

- *Stres Tepkisi:* Taşıt gürültüsü oldukça önemli bir stres faktörüdür. Uzun süreli veya yoğun gürültüye maruz kalmak kortizol ve adrenalin gibi stres hormonlarının salınımını tetikleyebilir. Gürültü kirliliği, kronik stres, anksiyete ve depresyon da dahil olmak üzere bir dizi psikolojik sorunlara yol açabilmektedir.
- *Bilişsel Bozukluklar:* Kronik olarak taşıt gürültüsüne maruz kalmak bilişsel işlevleri bozabilir. Bazı çalışmalar gürültünün, dikkat, hafıza, problem çözme ve karar verme yeteneklerini engelleyebileceğini göstermiştir.
- *Uyku Bozuklukları:* Taşıt kaynaklı gürültü emisyonları, uyku düzenini bozarak uyku yoksunluğuna ve düşük uyku kalitesine yol açabilmektedir. Yeterli uyku bilişsel işlevler

için hayati önem taşır ve uyku bozuklukları hafızayı, öğrenmeyi ve genel zihinsel durumu etkileyebilmektedir.

- *Azalmış Beyin Plastisitesi:* Gürültü kaynaklı stres, beyin plastisitesini, uyum sağlama ve yeniden organize olma yeteneğini azaltabilir. Bunun öğrenme ve beyin yaralanmalarından iyileşme üzerinde etkileri olabilmektedir.
- *Beyin Yapısında Değişiklikler:* Bazı çalışmalar, kronik gürültüye maruz kalmanın, belirli beyin bölgelerinin boyutundaki değişiklikler de dahil olmak üzere beyinde yapısal değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir. Bu yapısal değişiklikler bilişsel ve duygusal sorunlarla bağlantılı olabilmektedir.

3.4 Endokrin Sistemine Etkileri

Endokrin sistemi, vücutta bulunan bezler ve organlardan oluşan bir ağ olarak bilinir. Bu sistem içerisinde yer alan kimyasallar metabolizmadan büyüme ve gelişmeye, duygulara, ruh haline, cinsel işlevlere ve hatta uyku kalitesinde kadar vücudun işlevlerini yerine getirmeye yardımcı olur. Gürültü kirliliğinin endokrin sistem üzerindeki etkileri çok yönlü ve karmaşıktır. Bu etkiler aşağıda maddeler halinde verilmiştir [20-22].

- *Uzun Süreli Stres:* Genellikle gürültü kirliliği ile tetiklenen kronik stres, endokrin sistemdeki hormonların dengesini bozar. Bu durum insülin, tiroid hormonları ve üreme hormonları da dahil olmak üzere çeşitli hormonlarda dengesizliklere yol açabilmektedir.
- *Böbreküstü Bezi Fonksiyonu:* Endokrin sistemin bir parçası olan adrenal bezler, stres hormonlarının üretilmesinden sorumludur. Sürekli taşıt gürültüsüne maruz kalmak, bu bezlerin aşırı faaliyet göstermesine veya düzensiz çalışmasına yol açarak hormon dengesini etkileyebilmektedir.
- *Metabolik Etki:* Taşıt gürültüsü kaynaklı stres, metabolik süreçlere müdahale ederek potansiyel olarak kilo alımı ve metabolik sendrom gibi sorunlara neden olabilmektedir.
- *Tiroid Hormonları:* Gürültü kaynaklı stres, tiroid bezinin işlevini etkileyerek tiroid hormonlarının üretimini etkileyebilmektedir. Bu durum metabolik sorunlara, yorgunluğa ve psikolojik sorunlara yol açabilmektedir.
- *Üreme Hormonları:* Gürültü emisyonları, bazı çalışmalarda adet döngüsündeki bozulmalar ve üreme hormonu seviyelerindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu değişiklikler doğurganlığı ve üreme sağlığını etkileyebilir.

3.5 Sindirim Sistemi Üzerine Etkileri

Sindirim sistemi olarak da bilinen gastrointestinal sistem, ağız, yemek borusu, mide, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve bağırsaklar gibi çeşitli organları içerir ve vücudun enerji ve besin dengesini korumak için uyum içinde çalışır. Gürültü kirliliğinin gastrointestinal sistem üzerinde karmaşık etkileri olabilmektedir. Bu etkiler aşağıda maddeler halinde verilmiştir [23, 24].

- *Stres Kaynaklı Sindirim Sorunları:* Özellikle de uzun süren veya yoğun gürültü, vücudun stres tepkisini tetikleyebilir. Bu stres, kortizol gibi stres hormonlarının aşırı üretimine yol açabilir ve bu da normal sindirim süreçlerini bozabilmektedir. Kronik stres, irritabl bağırsak sendromu (IBS), hazımsızlık ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler gibi sorunlarla ilişkilidir.
- *Artan Asitlik Seviyesi:* Gürültünün neden olduğu stres, mide asidi üretiminde artışa neden olabilir. Bu durum gastrit veya gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) gibi durumları şiddetlendirerek mide rahatsızlıklarına neden olabilmektedir.
- *Enflamatuvar Yanıt:* Gürültüye uzun süre maruz kalmak vücutta enflamatuvar bir tepkiyi tetikleyebilir. Kronik enflamasyon, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit dahil olmak üzere enflamatuvar bağırsak hastalıklarının (IBD) gelişimine neden olabilmektedir.
- *Bağırsak Mikrobiyotası:* Gürültü kirliliğinin neden olduğu stres, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve çeşitliliğini etkileyebilmektedir. Bu durum besin emilimini, sindirimi ve genel bağırsak sağlığını etkileyebilmektedir.

4. SONUÇLAR

Taşıt gürültüsünün azaltılması ve kontrol edilmesi, daha sessiz taşıt tasarımı, yol bakımı ve trafik düzenlemeleri gibi bir dizi stratejiyi içerebilmektedir. Bu önlemler hem çevresel gürültü kirliliğini azaltmaya hem de insanların yaşam kalitesini artırmaya yardımcı olabilmektedir. Taşıt gürültüsü, sadece duyuşsal bir rahatsızlık kaynağı olmanın ötesinde, organlar ve sistemler üzerinde derin ve karmaşık etkilere sahiptir. İşitme kaybından kalp sorunlarına, stresten sindirim sorunlarına kadar bir dizi olumsuz etki yaratabilmektedir. Bu nedenle, taşıt gürültüsünün azaltılması ve insan sağlığının korunması için gerekli önlemlerin alınması büyük bir öneme sahiptir. Taşıt gürültü kirliliğine karşı mücadele, bireylerin ve toplumların daha sağlıklı ve yaşanabilir bir çevre oluşturmalarına yardımcı olabilir.

KAYNAKÇA

- [1] Moudon, A. V. (2009). Real noise from the urban environment: how ambient community noise affects health and what can be done about it. *American journal of preventive medicine*, 37(2), 167-171.
- [2] Gloag, D. (1980). Noise and health: public and private responsibility. *British Medical Journal*, 281(6252), 1404.

- [3] Welch, D., Shepherd, D., Dirks, K. N., McBride, D., & Marsh, S. (2013). Road traffic noise and health-related quality of life: A cross-sectional study. *Noise and health*, 15(65), 224.
- [4] Clark, C., & Stansfeld, S. A. (2007). The effect of transportation noise on health and cognitive development: A review of recent evidence. *International journal of comparative psychology*, 20(2).
- [5] Jalali, M., Saki, G., Sarkaki, A. R., Karami, K., & Nasri, S. (2012). Effect of noise stress on count, progressive and non-progressive sperm motility, body and genital organ weights of adult male rats. *Journal of human reproductive sciences*, 5(1), 48.
- [6] Wang, X. (Ed.). (2010). *Vehicle noise and vibration refinement*. Elsevier.
- [7] Stansfeld, S., Haines, M., & Brown, B. (2000). Noise and health in the urban environment. *Reviews on environmental health*, 15(1-2), 43-82.
- [8] Zaharna, M., & Guilleminault, C. (2010). Sleep, noise and health. *Noise and Health*, 12(47), 64.
- [9] Daniel, E. (2007). Noise and hearing loss: a review. *Journal of School Health*, 77(5), 225-231.
- [10] Clark, W. W., & Bohne, B. A. (1999). Effects of noise on hearing. *Jama*, 281(17), 1658-1659.
- [11] Clark, W. W. (1992). Hearing: the effects of noise. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 106(6), 669-676.
- [12] Glorig, A. (1961). The effects of noise on hearing. *The Journal of Laryngology & Otology*, 75(5), 447-478.
- [13] Pickles J. An Introduction to the Physiology of Hearing. London-Newyork: Academic Press; 1982.
- [14] Babisch, W. (2011). Cardiovascular effects of noise. *Noise and Health*, 13(52), 201.
- [15] Hahad, O., Kröller-Schön, S., Daiber, A., & Münzel, T. (2019). The cardiovascular effects of noise. *Deutsches Ärzteblatt International*, 116(14), 245.
- [16] Lusk, S. L., Gillespie, B., Hagerty, B. M., & Ziemba, R. A. (2004). Acute effects of noise on blood pressure and heart rate. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 59(8), 392-399.
- [17] Jafari, M. J., Khosrowabadi, R., Khodakarim, S., & Mohammadian, F. (2019). The effect of noise exposure on cognitive performance and brain activity patterns. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(17), 2924.
- [18] Arjunan, A., & Rajan, R. (2020). Noise and brain. *Physiology & Behavior*, 227, 113136.
- [19] Frank, T. D., Daffertshofer, A., Beek, P. J., & Haken, H. (1999). Impacts of noise on a field theoretical model of the human brain. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 127(3-4), 233-249.
- [20] Ising, H., & Braun, C. (2000). Acute and chronic endocrine effects of noise: Review of the research conducted at the Institute for Water, Soil and Air Hygiene. *Noise and health*, 2(7), 7.
- [21] Chamkori, A., Shariati, M., Moshtaghi, D., & Farzadinia, P. (2016). Effect of noise pollution on the hormonal and semen analysis parameters in industrial workers of Bushehr, Iran. *Crescent Journal of Medical & Biological Sciences*, 3(2).
- [22] Ising, H., Babisch, W., & Kruppa, B. (1999). Noise-induced endocrine effects and cardiovascular risk. *Noise and health*, 1(4), 37.
- [23] Gue, M., Fioramonti, J., Frexinos, J., Alvinerie, M., & Bueno, L. (1987). Influence of acoustic stress by noise on gastrointestinal motility in dogs. *Digestive diseases and sciences*, 32, 1411-1417.
- [24] Mu, Z. B., Huang, Y. X., Zhao, B. M., Liu, Z. X., Zhang, B. H., & Wang, Q. L. (2006). Effect of explosive noise on gastrointestinal transit and plasma levels of polypeptide hormones. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 12(14), 2284.

CANAKKALE INTERNATIONAL MEDICAL STUDENT CONGRESS 2023

SIÇANLARLA YAPILAN ARAŞTIRMALARDA TAŞIT KAYNAKLI TÜM VÜCUT TİTREŞİMİNİN İNSAN SAĞLIĞINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Ayşe Nur HAZAR-YAVUZ¹, Akif YAVUZ²

¹ İstanbul Teknik Üniversitesi, Makina Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye, yavuzal5@itu.edu.tr

² Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ayse.hazar@marmara.edu.tr

Özet: Tüm vücut titreşimi (whole body vibration, WBV), özellikle ulaşım, inşaat, tarım ve endüstriyel ortamlarda kullanılan araçların tasarımında ve işletilmesinde önemli bir husustur. İnsan sağlığına olan etkisi sebebiyle taşıtlarda WBV'yi yönetmek ve en aza indirmek için insanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar mevcuttur. WBV'nin fizyolojik, anatomik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini araştırmak için çeşitli sıçan WBV modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller, titreşim parametreleri, maruz kalma süresi ve araştırmayı amaçladıkları sağlık ve fizyolojinin belirli yönleri açısından farklılık göstermektedir. Bu modeller, sürekli veya tekrarlayan tüm vücut titreşimlerinin kas-iskelet, kardiyovasküler, nörolojik ve diğer sistemlere etkilerine dair bilgiler sağlamaktadır. Bazı sıçan modelleri frekansa özel model olarak adlandırılıp, farklı fizyolojik sistemler üzerindeki etkilerini araştırmak için belirli titreşim frekanslarına odaklanır. Genlik değişim modellerinde değişen amplifikasyon derecelerinin sonuçlara etkilerini anlamak için titreşimlerin genliği değiştirilir. Bu modellerde kontrollü titreşimler üreten özel olarak tasarlanmış platformlar kullanılır ve sıçanlar genellikle bu platformların üzerindeki kafeslere veya tutuculara yerleştirilir. Sıçanların maruz kaldığı titreşimlerin frekansı ve genliği, belirli gerçek hayat senaryolarını taklit edecek şekilde ayarlanabilmektedir. Sıçanlar, değişen süreler ve frekanslar boyunca WBV'ye maruz bırakılabilir. Sıçanlardan histolojik ve moleküler incelemeler için doku örnekleri alınarak amaca yönelik olarak WBV'nin sağlığa etkileri incelenmektedir. Bu sıçan modelleri sayesinde yapılan WBV araştırması, kamyon sürücüleri veya ağır makine operatörleri gibi titreşimlere uzun süre maruz kalınan mesleklerle ilişkili risklerin değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tüm vücut titreşimi, sıçan modeli, frekans, genlik

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF VEHICLE-INDUCED WHOLE-BODY VIBRATION ON HUMAN HEALTH IN RESEARCH ON RATS

Abstract: Whole body vibration (WBV) is an important consideration in the design and operation of vehicles, especially those used in transportation, construction, agriculture and industrial environments. There are studies in humans and experimental animals to manage and minimize WBV in vehicles due to its impact on human health. Various rat WBV models have

been developed to investigate the effects of WBV on physiological, anatomical and biochemical parameters. These models differ in vibration parameters, exposure time, and the specific aspects of health and physiology they aim to investigate. These models provide information on the effects of continuous or repetitive whole-body vibrations on musculoskeletal, cardiovascular, neurological and other systems. Some rat models, called frequency-specific models, focus on specific vibration frequencies to investigate their effects on different physiological systems. In amplitude change models, the amplitude of the vibrations is changed to understand the effects of varying degrees of amplification on the results. These models use specially designed platforms that produce controlled vibrations, and rats are often placed in cages or holders on these platforms. The frequency and amplitude of the vibrations to which rats are exposed can be adjusted to mimic certain real-life scenarios. Rats can be exposed to WBV for varying durations and frequencies. Tissue samples are taken from rats for histological and molecular examinations and the health effects of WBV are examined for this purpose. WBV research using these rat models could help assess the risks associated with occupations with long-term exposure to vibrations, such as truck drivers or heavy machinery operators.

Keywords: Whole body vibration, rat model, frequency, amplitude

1. GİRİŞ

Tüm vücut titreşimi (whole body vibration, WBV), özellikle ulaşım, inşaat, tarım ve endüstriyel ortamlarda kullanılan araçların tasarımında ve işletilmesinde önemli bir husustur. WBV'ye maruziyet; yorgunluk, bel ağrısı, el-kol titreşim sendromu (HAVS), üreme bozuklukları ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi çok sayıda semptom ve rahatsızlığın gelişiminde önemli bir faktördür [1].

WBV'ye maruz kalma; taşıt sürücülere [1], araç operatörleri [2] ve arazi makinesi operatörleri [3] gibi mesleki ya da mesleki amaçla olmaksızın yaşamının bir kısmında taşıt kullanan kişiler tarafından yaşanmaktadır. WBV'ye maruz kalmayı sınırlandırmaya yönelik standartlar onlarca yıldır yürürlükte olmasına rağmen; güvenlik uzmanları ve sağlık uzmanları arasında WBV ile ilişkili riskler konusunda bir bilgi eksikliği bulunmaktadır [4]. Sonuç olarak, taşıt kaynaklı WBV'ye maruz kalınmasıyla ilişkili bozukluklar hem mesleki olarak hem de insanların günlük hayatında yaygın olmaya devam etmektedir [5].

WBV'nin insanlar üzerinde çeşitli olumsuz fizyolojik ve bilişsel etkileri vardır. Gözlere iletilen titreşim, izleme performansını azaltır ve titreşim, gürültüden kaynaklanan işitme kaybını

şiddetlendirebilir [5]. WBV'ye maruz kalma, sürüş sırasında dikkat üzerindeki performansın azalmasıyla ölçülen zihinsel yorgunluğa [6], bilişsel işlevlerde probleme [5] ve ayrıca uyusukluğa [7] yol açar. WBV ilişkili fiziksel bozukluklar arasında büyük oranda kas-iskelet sistemi bulunur; ancak iş hekimliğinde nörolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler ve üremeye ilgili semptomlar da kaydedilmiştir [8].

WBV ile maruziyete bağlı olarak meydana gelen en önemli problem, WBV'nin omurga ve ilgili kas sistemi üzerinde, bel ağrısıyla sonuçlanabilecek zararlı etkileri olmasıdır. WBV, omurganın kompresyona, gerginliğe, rotasyona ve esnemeye maruz kalmasına neden olabilir; bunların tümü sırt kaslarını çalıştırabilir ve yorgunluğa yol açabilir. Erektör spina kası üzerinde yapılan elektromiyografik (EMG) çalışmalar, WBV sırasında EMG sinyalinin arttığını ve öncelikle 5 Hz'lik rezonans frekansında kas yorgunluğuna yol açan sinyalin frekansının azaldığını bulmuştur [9].

Diğer omurga patolojilerinin yanı sıra WBV ve bel ağrısı arasındaki ilişkiye dair epidemiyolojik kanıtlar onlarca yıl öncesine dayanmaktadır. Bu tür çalışmalar WBV'ye daha uzun süre maruz kalmanın (5 yıldan fazla) omurga patolojileri riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ve omurganın lomber bölgesinin torasik bölgeden daha sık etkilendiğini bulmuştur [10]. Askeri personel üzerinde yapılan çalışmalar arasında, helikopter pilotları üzerinde yapılan bir kohort çalışması, servikal ve lomber dejeneratif değişiklikler ile birikmiş uçuş saatleri arasında bir ilişki bulmuştur [11]. Ayrıca bir meta-analiz, servikal patolojinin kara araçları ve sabit kanatlı hava taşıtlarındaki WBV maruziyeti ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır [12]. Omurgadaki yaşa bağlı dejeneratif değişiklikler, WBV ile ilişkili bel ağrısına daha yatkın olan yaşlı bireylerde WBV'nin olumsuz etkisini de şiddetlendirebilir [10]. WBV'ye mesleki maruz kalma, disk hernisi ve sinir hasarı da dahil olmak üzere omurgada dejeneratif değişiklik riskinin artmasıyla bağlantılıdır; ancak tanısal görüntüleme semptomlarla iyi bir korelasyon göstermemektedir [1]. Ayrıca geriye dönük çalışmalarda, hastalıkla ilişkili spesifik titreşim parametrelerinin ölçümleri eksiktir. Belirtileri ölçmek ve bir birey için riski tahmin etmek mümkün değildir. WBV ile omurga patolojisi arasında nedensel bir bağlantı olduğu konusunda geniş çapta fikir birliğine varılsa da, WBV'ye maruz kalma ile omurga sağlığı arasındaki biyolojik ilişkileri yeterince açıklığa kavuşturmak için kohort çalışmalarından elde edilen niceliksel kanıtlar yetersizdir [13].

Bir kohortta WBV'ye mesleki maruziyete ilişkin eksiksiz veri elde etmek ve omurga bozuklukları riskini belirlemek onlarca yıl sürecektir ve bu pek mümkün değildir. İnsanlarda WBV'ye maruz kalma-tepki ilişkisini incelemeye yönelik deneylerdeki bu ve diğer sınırlamalar,

öncelikle etik kaygılardan dolayı, titreşimlerden kaynaklanan omurga patolojilerini değerlendirmek için ilgili deney hayvanı modellerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Mevcut modellerin çoğunluğu, WBV'yi kemik kırığı iyileşmesi [14], osteoporoz [15] ve omurilik yaralanması [16] gibi durumlar için bir tedavi olarak incelemek için kullanılmış, ancak WBV'nin zararlı etkilerini incelememiştir. İnsanlara yönelik maruz kalma kriterlerinin diğer türler için mutlaka aynı olmaması, insan ve hayvan araştırmalarını karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, diğer türlerdeki WBV'ye maruz kalma kriterlerini insanlara aktaracak modellere ve mevcut modellerin sağladığı kanıtların bütünsel olarak değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Bu çalışma, WBV'den kaynaklanan patolojik durumlar için *in vivo* sıçan modellerini gözden geçirmektedir. WBV'ye bağlı patolojiler için mevcut modeller, uygulanan mekanik uyarılara ve titreşim modlarına ve ayrıca değerlendirilen zaman noktalarına göre değişiklik gösterir.

WBV maruziyetlerinden kaynaklanan titreşim girdilerinin, başta kas sistemi ve omurga üzerindeki etkiler olmak üzere sağlık üzerinde nasıl zararlı değişikliklere yol açtığını anlamak, bu patolojilere ilişkin anlayışımızı geliştirecek ve bu yaralanmalara yönelik teşhis ve tedaviler konusunda bilgi sağlayacaktır.

2. SIÇANLARDA WBV MODELLERİ

İnsan sağlığına olan etkisi sebebiyle taşıtlarda WBV'yi yönetmek ve en aza indirmek için deney hayvanlarında yapılan çalışmalar mevcuttur [17]. WBV'nin fizyolojik, anatomik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini araştırmak için çeşitli sıçan WBV modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller, titreşim parametreleri, maruz kalma süresi ve araştırmayı amaçladıkları sağlık ve fizyolojinin belirli yönleri açısından farklılık göstermektedir. Bu modeller, sürekli veya tekrarlayan tüm vücut titreşimlerinin kas-iskelet, kardiyovasküler, nörolojik ve diğer sistemlere etkilerine dair bilgiler sağlamaktadır. Bu modellerden sıçanların genellikle birkaç hafta veya ay gibi uzun süreler boyunca sürekli WBV'ye maruz bırakılmasını içeren kronik maruziyet modeli, WBV'nin kas-iskelet sağlığı, kardiyovasküler fonksiyon ve nörolojik sonuçlar üzerindeki uzun vadeli etkilerini incelemek için kullanılmakta ve taşıt sürücülerini veya ağır makine operatörleri gibi bireylerin düzenli olarak WBV'ye maruz kaldığı mesleki senaryoları taklit etmektedir [18]. Kronik maruziyetin aksine, akut maruziyet modeli kısa ama yoğun WBV maruziyetlerini içermekte ve araştırmacılar bu modeli kalp atış hızı, kan basıncı ve kas kasılmasındaki değişiklikler gibi titreşime verilen anlık fizyolojik tepkileri

incelemek için kullanılmaktadır. Akut maruziyet modeli, belirli taşıt ivmelenmeleri veya kazaları sırasında yaşananlar ve ani sarsıntılar veya darbeler gibi senaryoları taklit edebilir [19]. Bazı sıçan modelleri frekansa özel model olarak adlandırılıp, farklı fizyolojik sistemler üzerindeki etkilerini araştırmak için belirli titreşim frekanslarına odaklanır [20]. Genlik değişim modellerinde değişen amplifikasyon derecelerinin sonuçlara etkilerini anlamak için titreşimlerin genliği değiştirilir. Bu modellerde kontrollü titreşimler üreten özel olarak tasarlanmış platformlar kullanılır ve sıçanlar genellikle bu platformların üzerindeki kafeslere veya tutuculara yerleştirilir.

Sonuçta sıçanların maruz kaldığı titreşimlerin frekansı ve genliği, belirli gerçek hayat senaryolarını taklit edecek şekilde ayarlanabilmektedir. Sıçanlar, değişen süreler ve frekanslar boyunca WBV'ye maruz bırakılabilir. Aşağıda WBV'ye ait özelliklerin amaca göre özelleştirilerek kullanıldığı sıçan modelleri ve bu modellerden elde edilen sonuçlar açıklanmaktadır.

2.1 1-Haftalık Tüm Vücut Titreşim Modeli

Ağrılı WBV'den sonra servikal intervertebral disklerde nörotrofinlerin, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) ve sinir büyüme faktörünün (NGF) ekspresyonunu belirlenmesinin amaçlandığı bir çalışmada erkek Holtzman sıçanlarına 7 gün tekrarlanan WBV (15 Hz, 30 dakika/gün) veya sahte maruziyet uygulanmış, ardından 7 gün dinlenme uygulanmıştır. Bulgulara göre uygulanan titreşim BDNF seviyelerini ve ayrıca toplam NGF seviyelerini önemli ölçüde artırmıştır. Hem BDNF'nin hem de NGF'nin protein ekspresyonu sırasıyla yaklaşık 4 ve 10 kat artmıştır. Sonuçta ağrılı titreşim sonrası servikal disklerde BDNF ve NGF'deki artışlar, hiperinnervasyon raporlarıyla tutarlı olarak diskin tipik anöral bölgelerinde gözlenmiştir. Nörotrofin ekspresyonu aynı zamanda davranışsal duyarlılıkla da ilişkilidir; bu da her iki nörotrofinin de disk ağrısı gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir [21].

Aynı ekip tarafından yürütülen bir başka çalışmada sıçanlara ilk çalışmadakinden farklı olarak 8 Hz, 5 mm titreşim yanında ayrıca bir başka gruba 15 Hz, 1.5 mm titreşim uygulanmış ve farklı sorulara cevap aranmıştır: (1) Spinal eksen boyunca WBV için sıçan omurgasının rezonans frekansı nedir ve WBV'nin frekansı, spinal kompresyon/ekstansiyonun kapsamını nasıl değiştirir? (2) Rezonansta tek bir WBV maruziyeti kalıcı ağrıya neden olur mu? (3) Rezonanstaki WBV, dorsal kök gangliyonlarındaki (DRG) protein kinaz C epsilon (PKCε) tepkisini değiştirir mi? (4) Rezonanstaki WBV, omurganın arka boynuzunda kalsitonin geniyle

ilişkili peptidin (CGRP) ekspresyonunu değiştirir mi? (5) Rezonanstaki WBV, ağrıyı düzenleyen spinal nöroimmün tepkileri değiştirir mi? Çalışmanın sonuçlarına göre rezonanstaki WBV, rezonans olmayan bir durumdaki WBV ile karşılaştırıldığında uzun süreli ağrı ve bir dizi nosiseptif ve nöroimmün yanıtın yaygın aktivasyonunu üretmektedir [22].

Farklı WBV maruziyetlerinin arka pençe davranış duyarlılığı ve lomber omurilikteki nöroenflamasyon üzerindeki etkisini belirlemek için aynı sıçan modelini kullanılan aynı ekibin her iki WBV maruziyeti (8 Hz, 5 mm ve 15 Hz, 1.5 mm) ile WBV'den 1 gün sonra mekanik allodiniye neden olduğu, ancak yalnızca 8 Hz WBV, 14. gün boyunca yoksunluk eşiğinde sürekli bir düşüşe neden olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde, lomber omuriliğin yüzeysel arka boynuzunda mikrogliya, makrofajlar ve astrositlerin aktivasyonunda artış ancak ağırlı 8 Hz WBV'den sonra belirgin bulunmuştur. Ayrıca, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) fosforilasyonu, arka boynuzdaki nöronlarda ve astrositlerde en güçlü bulunmuş ve en fazla ERK fosforilasyonu 8 Hz grubunda meydana gelmiştir. Bu bulgular, kalıcı ağrıya neden olan WBV'ye maruz kalmanın aynı zamanda kalıcı olan bir dizi nöroimmün hücrel aktivasyon yanıtını da tetiklediğini göstermektedir. Bu çalışma, ağırlı omurilik yaralanmalarının mekanizmalarını incelemek için potansiyel olarak yararlı bir platform sağlayan, titreşim parametrelerine dayanan yaralanmaya bağlı bir yanıtın olduğunu göstermektedir [22].

Aynı ekip tarafından yürütülen bu çalışmaların üçünde de titreşim x ekseninde uygulanmış ve farklı frekans ve genlikteki titreşimlerin sıçanlar üzerindeki etkileri birçok yönden ortaya konmuştur.

2.2. 3-Haftalık Tüm Vücut Titreşim Modeli

Bel ağrısı tanısı için belirteç tanımlama hedefiyle yürütülen bir çalışmada tekrarlayan tüm vücut titreşimi ve ardından iyileşmeden oluşan bir sıçan modeli kullanılmış ve bu model ile, titreşim frekansının arka pençe çekilme eşiği, dolaşımdaki sinir büyüme faktörü (nerve growth factor) konsantrasyonu ve intervertebral disk dejenerasyonu üzerindeki etkilerini belirlemek amaçlanmıştır. Erkek Sprague-Dawley sıçanlarına, iki hafta boyunca günde 8 Hz veya 11 Hz frekansında 30 dakika boyunca titreşim verilmiş ve ardından bir hafta boyunca toparlanma süreci tanınmıştır (titreşim yok). Von Frey testi, her iki günde bir arka pençenin mekanik hassasiyetini belirlemek için kullanılmıştır. Serum sinir büyüme faktörü konsantrasyonu her dört günde bir belirlenmiş ve üç haftalık bitiş noktasında, intervertebral diskler dejenerasyon açısından histolojik olarak derecelendirilmiştir. Sonuçlara göre sinir büyüme faktörü

konsantrasyonu 8 Hz grubunda üç kat, 11 Hz grubunda ise iki kat artmıştır. Sinir büyüme faktörü konsantrasyonu, 8 Hz grubu için bir haftalık iyileşme döneminin sonunda başlangıç düzeyine dönmemiştir. Mekanik duyarlılık genel olarak tüm gruplar için zamanla azalmış, bu da bir alışkanlık (duyarsızlaştırma) etkisi olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar, sinir büyüme faktörünün tüm vücut titreşiminden kaynaklanan bel ağrısı için tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini önermektedir [22].

2.3. Motorlu Taşıtların Neden Olduğu Tüm Vücut Titreşimi (MV-WBV) Modeli

MV-WBV, taşıt kaynaklı WBV'nin anlaşılabilmesi ve sağlığa olan etkilerinin incelenmesi için kullanılmaktadır. MV-WBV'den kaynaklanan sinsi kümülatif beyin hasarı hakkında yapılan bir çalışmada uzun süre boyunca tüm vücut titreşiminin kümülatif beyin hasarına ve beyin fonksiyonunda bozulmaya neden olup olmadığını araştırılmıştır. Bu WBV'ı taklit eden çalışmada Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmış ve deney 2, 4 ve 8 haftalık süreçlerden oluşmaktadır. Sıçanlar 9 gruba (n=8) ayrılmış ve aşağıda açıklanan şekilde titreşim uygulanmış ve bu çalışmadaki titreşime ait parametrelerin en yaygın sürüş koşullarına benzer olduğu belirtilmiştir:

1. 2 haftalık normal kontrol
2. 2 haftalık sahte kontrol (titreşimsiz tüpte)
3. 2 haftalık titreşim (2 hafta boyunca haftada 5 gün, 4 saat/gün boyunca 30 Hz ve 0,5 G ivmede tüm vücut titreşimine maruz kalma uygulanmıştır)
4. 4 haftalık sahte kontrol (titreşimsiz tüpte)
5. 4 haftalık titreşim (4 hafta boyunca haftada 5 gün, 4 saat/gün boyunca 30 Hz ve 0,5 G ivmede tüm vücut titreşimine maruz kalma uygulanmıştır)
6. İnsan apolipoprotein A-I molekülü mimetik (4F) ön koşullandırma ile 4 haftalık titreşim (4 hafta boyunca haftada 5 gün, 4 saat/gün boyunca 30 Hz ve 0,5 G ivmede tüm vücut titreşimine maruz kalma uygulanmıştır)
7. 8 haftalık sahte kontrol
8. 8 haftalık titreşim (8 hafta boyunca haftada 5 gün, 4 saat/gün boyunca 30 Hz ve 0,5 G ivmede tüm vücut titreşimine maruz kalma uygulanmıştır)
9. 4F-önkoşullama ile 8 haftalık titreşim (8 hafta boyunca haftada 5 gün, 4 saat/gün boyunca 30 Hz ve 0,5 G ivmede tüm vücut titreşimine maruz kalma uygulanmıştır)

Çalışmada tüm sıçanlar beyin üzerinde yapılan davranışsal, fizyolojik ve histolojik çalışmalarla değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre titreşimden kaynaklanan beyin hasarı, serebral

vazokonstriksiyon, endotel hücrelerinin sıkışması, serbest radikallerin artması, nitrik oksitin azalması, beyne yetersiz kan sağlanması ve beyin nöronlarında tekrarlayan reperfüzyon hasarı ile başlayan kümülatif bir süreçtir. Kronik beyin ödemi gösteren 8 haftalık titreşim grubunda, azalmış nöron sayıları artmış ve tüm nöronlar atrofiye uğramıştır; bu da sinirsel işlevsel bozulmayla güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuş. Tedavi olarak 4F uygulanan gruplarda belirgin beyin nöron hasarı bulunamamıştır [22].

Farklı bir ekip tarafından yapılan ancak aynı titreşim parametrelerin kullanıldığı bir çalışmada da sıçanlar 8 ve 12 hafta boyunca WBV'ye maruz bırakılmıştır. Bu çalışmada da sıçanlardan alınan beyin dokularında kılcal damarların daralmasını çevreleyen ödemin yanı sıra kalınlaşmış, düzensiz ve hasarlı kılcal duvarları gösterilmiştir. Kılcal damarların daralması, serebral nöronlara oksijen beslemesini azaltarak nöron hasarına yol açmıştır. 12 haftalık titreşim grubunda her etki, 8 haftalık titreşim grubuna kıyasla daha belirgin olarak bulunmuştur. 4F-peptit koşullandırma gruplarında belirgin bir serebral kılcal hasar bulunmamıştır ve bu çalışma, motorlu taşıtın neden olduğu tüm vücut titreşiminden kaynaklanan kümülatif beyin hasarını ile 4F-peptit koşullandırmasının önleyici etkisini göstermiştir [23].

2.4. Dikey Tüm Vücut Titreşim Modeli

Farklı frekans ve ivme büyüklüğü yöntemlerinin kas-iskelet sistemi tepkileri üzerindeki seçici etkilerinin daha iyi tanımlanabilmesi için sabit g seviyesinde farklı titreşim frekanslarının kemik etkilerini araştırmayı hedefleyen bir çalışmada WBV dikey olarak uygulanmıştır. Dikey WBV, 4 hafta boyunca haftada 5 gün boyunca günde 10 dakika süreyle yetişkin erkek sıçanlara 0,7 g ve 8, 52 veya 90 Hz sinüzoidal titreşimde uygulanmıştır. L2 vertebral ve tibia kret seviyelerinde deriye veya kemiğe monteli ivmeölçerlerle ölçülen en yüksek ivmeler, bitişik deri ve kemik bölgeleri arasında benzer değerleri ortaya çıkarmıştır. Yerel ivmeler, 52 ve 90 Hz ile karşılaştırıldığında 8 Hz'de daha yüksek bulunmuş ve test edilen tüm frekanslar için vertebrada kaval kemiğinden daha büyük bulunmuştur. 52 Hz'de, kemik tepkileri çoğunlukla L2 vertebra gövdesinde görülmüş ve herhangi bir kemik hacmi değişikliği olmaksızın trabeküler yeniden organizasyon ve uyarılmış mineral bağlanma hızı (MAR) ile karakterize edilmiştir. 90 Hz'de eksenel ve apendiküler iskeletlerin yanı sıra kortikal ve trabeküler bölmeler de etkilenmiştir. Porozenin azalmasıyla birlikte femur diyafizinde kortikal kalınlık artmış (%17); trabeküler kemik hacmi distal femur metafizinde (%23) artmış ve hatta L2 vertebral gövdede (%32) daha fazla artmıştır, ayrıca SMI azalmış ve trabeküler bağlantı artmıştır. Tibia proksimal metafizinde trabeküler kalınlık artmıştır. Kemik hücresel aktiviteleri, vertebrada (%300) uzun kemiğe

(%33) göre daha belirgin olan daha yüksek bir kemik oluşum hızına işaret etmiştir. Aktif kemik rezorpsiyon yüzeyleri etkilenmemiştir. Ancak 8 Hz'de tibiada artmış rezorpsiyon yüzeyleri ile birlikte azalmış MAR ile birlikte hiperosteoidoz meydana gelmiştir; L2 vertebrada da hiperosteoidoz ve MAR'da azalma eğilimi görülmüştür. Femur ve tibiada trabeküler kemik mineral yoğunluğu azalmıştır. Bu nedenle en uygun rejim 90 Hz iken zararlı etkileri 8 Hz'de görülmüştür. Bu çalışmada sıçanlarda 8 Hz'in zararlı etkileri ortaya konarken 52 ve 90 Hz'in faydalı olabileceği ve tedavide kullanılabileceği araştırmacılar tarafından belirtilmektedir [24].

3. SONUÇLAR

Yukarıda literatürde öne çıkan modeller açıklanmış ve sıçanlardan histolojik ve moleküler incelemeler için doku örnekleri alınarak amaca yönelik olarak WBV'nin sağlığa etkileri incelenmiştir [25]. Bu sıçan modelleri sayesinde yapılan WBV araştırmaları, kamyon sürücüleri veya ağır makine operatörleri gibi titreşimlere uzun süre maruz kalan mesleklerle ilişkili risklerin değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Araştırmacıların, hipotezlerini ve hedeflerini ele alan deneyler tasarlamak için titreşim frekansı, genlik, süre ve diğer stres faktörleri dahil olmak üzere çeşitli parametreleri manipüle ederek oluşturduğu sıçan modellerinden elde edilen bulgular WBV'nin insan sağlığına etkileri ve buna karşı önleyici ve terapötik stratejilerin geliştirilmesi hakkında bilgi vermektedir. Sıçan modelleri WBV'nin etkileri hakkında bilgiler sağlarken, bulguların doğrudan insanlara çevrilmesinde sınırlamalar olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle, araştırmaların insan sağlığı ve güvenliği ile ilgisini doğrulamak ve genişletmek için insan denekler üzerinde yapılan çalışmalar da gereklidir.

KAYNAKÇA

- [1] Johanning, E. (2011). Diagnosis of whole-body vibration related health problems in occupational medicine. *Journal of low frequency noise, vibration and active control*, 30(3), 207-220.
- [2] McBride, D., Paulin, S., Herbison, G. P., Waite, D., & Bagheri, N. (2014). Low back and neck pain in locomotive engineers exposed to whole-body vibration. *Archives of environmental & occupational health*, 69(4), 207-213.
- [3] Kromulski, J., Pawlowski, T., Szczepaniak, J., Tanas, W., Wojtyła, A., Szymanek, M., ... & Izdebski, W. (2016). Absorbed power distribution in the whole-body system of a tractor operator. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 23(2).
- [4] Paschold, H. W., & Mayton, A. G. (2011). Whole-body vibration: building awareness in SH&E. *professional Safety*, 56(04), 30-35.
- [5] Nakashima, A. M. (2005). Whole-body vibration in military vehicles: a literature review. *Canadian Acoustics*, 33(2), 35-40.
- [6] Park, D. J., Choi, M. G., Song, J. T., Ahn, S. J., & Jeong, W. B. (2019). Attention decrease of drivers exposed to vibration from military vehicles when driving in terrain conditions. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 72, 363-371.
- [7] Escudero-Villa, P., Fonseca-Gonzales, P., & Núñez-Sánchez, J. (2023). Noise Isolation System for Indoor Industrial Ventilation. *Sustainability*, 15(11), 9083.

- [8] Johanning, E. (2015). Whole-body vibration-related health disorders in occupational medicine—an international comparison. *Ergonomics*, 58(7), 1239-1252.
- [9] Blüthner, R., Hinz, B., Menzel, G., & Seidel, H. (1993). Back muscle response to transient whole-body vibration. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 12(1-2), 49-59.
- [10] Seidel, H. (2005). On the relationship between whole-body vibration exposure and spinal health risk. *Industrial health*, 43(3), 361-377.
- [11] Byeon, J. H., Kim, J. W., Jeong, H. J., Sim, Y. J., Kim, D. K., Choi, J. K., ... & Kim, G. C. (2013). Degenerative changes of spine in helicopter pilots. *Annals of rehabilitation medicine*, 37(5), 706-712.
- [12] Kollock, R., Games, K., Wilson, A. E., & Sefton, J. M. (2015). Effects of vehicle-ride exposure on cervical pathology: a meta-analysis. *Industrial health*, 53(3), 197-205.
- [13] Hill, T. E., Desmoulin, G. T., & Hunter, C. J. (2009). Is vibration truly an injurious stimulus in the human spine?. *Journal of biomechanics*, 42(16), 2631-2635.
- [14] Butezloff, M. M., Zamarioli, A., Leoni, G. B., Sousa-Neto, M. D., & Volpon, J. B. (2015). Whole-body vibration improves fracture healing and bone quality in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *Acta chirurgica brasileira*, 30, 727-735.
- [15] Xie, P., Tang, Z., Qing, F., Chen, X., Zhu, X., Fan, Y., ... & Zhang, X. (2016). Bone mineral density, microarchitectural and mechanical alterations of osteoporotic rat bone under long-term whole-body vibration therapy. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 53, 341-349.
- [16] Streijger, F., Lee, J. H., Chak, J., Dressler, D., Manouchehri, N., Okon, E. B., ... & Kwon, B. K. (2015). The effect of whole-body resonance vibration in a porcine model of spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 32(12), 908-921.
- [17] Prisby, R. D., Lafage-Proust, M. H., Malaval, L., Belli, A., & Vico, L. (2008). Effects of whole body vibration on the skeleton and other organ systems in man and animal models: what we know and what we need to know. *Ageing research reviews*, 7(4), 319-329.
- [18] Peng, G., Yang, L., Wu, C. Y., Zhang, L. L., Wu, C. Y., Li, F., ... & Zhang, G. Q. (2021). Whole body vibration training improves depression-like behaviors in a rat chronic restraint stress model. *Neurochemistry International*, 142, 104926.
- [19] Shekarforoush, S., & Naghii, M. R. (2018). Whole-body vibration training increases myocardial salvage against acute ischemia in adult male rats. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 112, 32-37.
- [20] Krajnak, K., Waugh, S., Welcome, D., Xu, X. S., Warren, C., McKinney, W., & Dong, R. G. (2022). Effects of whole-body vibration on reproductive physiology in a rat model of whole-body vibration. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 85(23), 953-971.
- [21] Kartha, S., Zeeman, M. E., Baig, H. A., Guarino, B. B., & Winkelstein, B. A. (2014). Upregulation of BDNF & NGF in cervical intervertebral discs exposed to painful whole body vibration. *Spine*, 39(19), 1542.
- [22] Zeeman, M. E., Kartha, S., Jaumard, N. V., Baig, H. A., Stablow, A. M., Lee, J., ... & Winkelstein, B. A. (2015). Whole-body vibration at thoracic resonance induces sustained pain and widespread cervical neuroinflammation in the rat. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 473, 2936-2947.
- [23] Grewal, P., Goyal, S., Matloub, M., Shen, F., & Zhang, L. (2017). Insidious Cerebral Capillary Trauma from Motor Vehicle-Induced Vibration. *NPR*, 103, 1-7.
- [24] Pasqualini, M., Lavet, C., Elbadaoui, M., Vanden-Bossche, A., Laroche, N., Gnyubkin, V., & Vico, L. (2013). Skeletal site-specific effects of whole body vibration in mature rats: from deleterious to beneficial frequency-dependent effects. *Bone*, 55(1), 69-77.
- [25] da Costa, J. R. G., Tavares, A. L. D. F., Bertolini, G. R. F., Wutzke, M. L. S., Boaro, C. D. T., Rodriguez, D. F. S., ... & Ribeiro, L. D. F. C. (2022). Histological aspects of whole-body vibration in the knee remobilization of Wistar rats. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*, (2), 159-166.

