

20
19

GELECEĞİN DÜNYASINDA
BİLİMSEL VE MESLEKİ
ÇALIŞMALAR

SAĞLIK ve SPOR BİLİMLERİ

EDİTÖRLER

DOÇ. DR. ELİF TEZEL ERSANLI

DR. ÖĞR. ÜYESİ NİL DOĞRUER ÜNAL

EKİN 
Basım Yayın Dağıtım

**GELECEĞİN DÜNYASINDA
BİLİMSEL VE MESLEKİ ÇALIŞMALAR
2019
SAĞLIK VE SPOR BİLİMLERİ**

EDİTÖRLER

DOÇ. DR. ELİF TEZEL ERSANLI
DR. ÖĞR. ÜYESİ NİL DOĞRUER ÜNAL

EKİM 2019
BURSA / TÜRKİYE

EKİN 
Basım Yayın Dağıtım

Editörler

DOÇ. DR. ELİF TEZEL ERSANLI
DR. ÖĞR. ÜYESİ NİL DOĞRUER ÜNAL

Birinci Baskı • © Ekim 2019 / Bursa

ISBN • 978-605-327-984-6

© copyright

All Rights Reserved

Ekin Basım Yayın Dağıtım

Tel: 0224 223 04 37

Mail: info@ekinyayinevi.com

Web: www.ekinyayinevi.com

Adres: Şehreküstü Mahallesi Cumhuriyet Caddesi
Durak Sokak No:2 Osmangazi - Bursa

EKİN 
Basım Yayın Dağıtım

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR.....	1
1. GİRİŞ	1
2. PREEKLAMPSİ.....	1
3. RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ.....	2
4. ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GEN VARYASYONU.....	3
5. ANJİYOTENSİN II RESEPTÖR TİP 1 A1166C GEN VARYASYONU	3
6. ANJİYOTENSİNOJEN M235T VE T174M GEN VARYASYONLARI	4
7. MTHFR C677T VE A1298C GEN VARYASYONLARI.....	5
8. ENDOTELYAL NİTRİK OKSİT SENTAZ GEN VARYASYONLARI	6
9. DNA ONARIM GEN VARYASYONLARI.....	7
10. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ GEN VARYASYONLARI	8
11. MİKROZOMAL EPOKSİT HİDROLAZ ENZİM GEN VARYASYONLARI.....	9
12. MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN KODON 54 GEN VARYASYONU.....	10
13. PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR GEN VARYASYONLARI	10
14. ADRENOMEDULLİN -1984 A>G GEN VARYASYONLARI.....	11
15. GLUTATYON S-TRANSFERAZ M1 (GSTM1) VE T1 (GSTT1) GEN VARYASYONLARI	12
16. PARAOKSONAZ-1 L55M VE Q192R GEN VARYASYONLARI.....	13
17. ERVW-1 GEN VARYASYONLARI	14
18. SONUÇ	15
19. KAYNAKÇA	15
ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ	18
1. GİRİŞ	18
1.1. <i>Eryngium</i> Cinsinin Botanik Özellikleri ve Dağılımı	18
1.2. <i>Eryngium</i> Türlerinin Etnofarmakolojik Kullanımı.....	19
1.3. <i>Eryngium</i> Türlerinin Kimyasal İçeriği	20
2. <i>IN VITRO</i> ÇALIŞMALAR.....	22
2.1. Antimikrobiyal Aktivite	22
2.2. Antiviral Aktivite	23
2.3. Antifungal Aktivite	23
2.4. Amebisidal Aktivite	23
2.5. Antiprotozoal Aktivite.....	23
2.6. Antivenom Aktivite.....	24

2.7. Antioksidan Aktivite Çalışmaları.....	24
2.8. Sitotoksik Aktivite.....	24
2.9. Antimutajenik Aktivite.....	24
2.10. Enzim İnhibisyon Çalışmaları.....	25
2.11. Kombine Aktivite Çalışmalar.....	25
3. <i>IN VIVO</i> ÇALIŞMALAR.....	26
4. KLİNİK ÇALIŞMALAR.....	27
5. SONUÇLAR.....	27
6. KAYNAKÇA.....	28
MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ.....	32
1. GİRİŞ.....	32
2. AKUT KORONER SENDROM.....	32
3. MİYOKARD İSKEMİSİ KLİNİK TABLOLARI.....	33
3.1. Anjina Pektoris.....	33
3.2. ST Yükselmesi olan MI (STEMİ).....	34
4. AKUT MI SEMPTOMLARI.....	34
4.1. Spontan MI (Tip 1).....	35
4.2. İskemik İmbalans Sonrası Gelişen MI (Tip 2).....	35
4.3. MI Nedeniyle kardiyak Ölüm (Tip 3).....	35
4.4. Revaskülarizasyon ile ilişkili MI (Tip 4a).....	35
4.5. MI Tip 4b.....	35
4.6. MI Tip 5.....	35
5. AKUT MI SEMPTOMLARI.....	35
6. AKS'LERİN KOMPLİKASYONLARI.....	35
6.1. İskemik Komplikasyonlar.....	36
6.2. Mekanik Komplikasyonlar.....	36
6.3. Aritmik Komplikasyonlar.....	36
6.4. Elektriksel Komplikasyonlar.....	37
7. MI VE PAI-1 GEN VARYASYONLARI.....	37
8. ESER ELEMENTLER.....	39
9. MATERYAL VE METOD.....	41
9.1. DNA İzolasyonu.....	41
9.2. DNA İzolasyon protokolü.....	42
9.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	42
9.4. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi'nde Eser Element Tayini.....	44
9.5. Serumda Eser Element Düzeylerinin Belirlenmesi.....	45
10. SONUÇ.....	46

11. KAYNAKÇA	46
KÖK HÜCRE VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ PENCERESİNDEN KARACİĞER DOKUSU.....	48
1. GİRİŞ	48
2. KARACİĞER.....	49
2.1. Karaciğer Histolojisi	49
2.2. Karaciğer Fonksiyonları	51
2.3. Karaciğerin Histolojik Açıdan Önemi.....	52
2.4. Karaciğer Embriyolojisi ve Gelişimsel Sürecin Değerlendirilmesi	52
2.5. Karaciğerle İlgili Deneysel Model	53
2.6. Hastalıkta ve Sağlıkta Karaciğer	54
2.7. Kök Hücre	55
2.8. Karaciğer Rejenerasyonu ve Hücrel Çalışmalar	55
3. SONUÇLAR	57
4. KAYNAKÇA	58

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

Arzu Ay^{1*}, Nevra Alkanlı²

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne

arzuay78@yahoo.com

²Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Söğütözü, İstanbul

nevraalkanli@halic.edu.tr

*Sorumlu Yazar

1. GİRİŞ

Preeklampsia (PE); genetik ve çevresel risk faktörlerini içeren, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olan, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize multifaktöriyel bir bozukluktur. PE'nin etiyolojisi ve patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte PE ile ilişkili tek bir genetik mekanizma ortaya konamamıştır. Kan basıncının düzenlenmesi, plasentasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen aynı zamanda PE oluşumundan da sorumlu genler olarak bilinmektedir. Bu genlerde ortaya çıkan genetik varyasyonların PE gelişiminde etkili bir rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Daha önce PE'li hastalar ile gerçekleştirilmiş çalışmalarda PE gelişimi ve PE gelişiminde rol oynayan genetik varyasyonlar arasındaki ilişki bakımından pozitif ve negatif sonuçlar saptanmıştır. Yapılmış çalışmalarda ilişki saptanması veya saptanamaması, seçilmiş olan popülasyonun etnik özelliklerinden veya hasta ve kontrol seçim kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanabilmektedir (Valenzuela, Perez-Sepulveda, Torres, Correa, Repetto, ve Illanes, 2012: 1-6).

Bu çalışmanın amacı; PE konusunda genel bilgilerin verilmesi, PE gelişiminde rol oynadığı ileri sürülen genetik varyasyonlar ile PE gelişme riski arasındaki ilişkilerin irdelenmesi ve bu bilgilerin bir bütün halinde sunulmasıdır.

2. PREEKLAMPSİ

Gebeliğin bir multisistem bozukluğu olan PE, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize bir durumdur. Bir multifaktöriyel hastalık olan PE, gebeliğin 20. haftasından sonra sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olarak ölçüldüğü; proteinürinin ise $\geq 0,3$ gr / 24 saat olarak belirlendiği durum ile karakterize bir bozukluktur. Hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olan PE'de bu değerlerin kronik olarak daha yükselmesi durumunda; PE'nin ciddi formu tanımlanmaktadır. Yükselmiş hipertansiyon ve proteinüri değerleri sonucunda PE; eklampsiye, Hellp sendromuna ya da yaygın damar içi pıhtılaşmasına kadar ilerleyebilmektedir. Eklampsi; serebral damarların etkilenmesi sonucunda ortaya çıkan hastalık nöbetleri ile karakterize bir durumdur. Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimi ve düşük trombosit ile seyreden diğer ciddi bir durum da Hellp sendromudur. Baş ağrısı, bulanık görme, karın ağrısı gibi çeşitli semptomların PE hastalığında gözlemlendiği bilinmektedir. PE'nin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. PE ile ilişkili olan plasental bozukluk, endotelial hücre disfonksiyonu ve sistemik vazospazm değişikliklerine yol açan olaylar hala belirsizliğini korumaktadır. Bununla beraber anormal immün aktivasyonu PE ile ilişkili olarak bulunmuştur (Pinheiro, Gomes, Ronda, Guimarães, Freitas, Teixeira-Carvalho, Martins-Filho, ve Dusse, 2015: 232, 233; 234-236).

Bozulmuş trofoblast invazyonu nedeni ile endotel disfonksiyon ve anormal implantasyon, plasental hipoperfüzyon ile sonuçlanan spiral arter modellemesi, PE patogenezinde etkili temel

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

mekanizmadır. PE'nin temel mekanizması tam olarak belirlenememiş olmasına rağmen; genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Zeng, Zhu, Wong, Yang, Tang, Li, ve Su, 2016: 1, 2; 6, 7).

İmmün uyumsuzluk, plasental iskemi, oksidatif stres ve genetik yatkınlık PE gelişimini açıklamada etkili olan hipotezlerdendir. Bu hipotezler arasında gerçekleşecek etkileşimlerin kombinasyonları PE etiolojisini açıklamada yardımcı olabilir. PE gelişiminde önemli bir rol oynayan, plasental kan damarlarında mikrotrombiden kaynaklanan, azalmış plasental kan perfüzyonunun ortaya çıkmasına neden olan ve sonunda plasental iskemi gelişmesi ile karakterize bir durum olan hiperkoagulabilite bunların arasında yer almaktadır (Wang, Bai, Liu, Pan, ve Wang, 2014: 1).

İnsan gebeliğine mahsus olan bir multisistem bozukluk olduğu bilinen PE; anne ve bebeğin vasküler sistemindeki yaygın anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Doğuştan ciddi inflamatuvar yanıtın bir sendromu olan PE, maternal, perinatal morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir. PE'nin daha büyük maternal riskle ilişkili olduğu durum; genellikle < 34 + 0 hafta olarak tanımlanmış olan erken başlangıçlı durumdur. Gebeliklerin %3-5'ini etkileyen PE'de genetik yatkınlığın tetikleyici bir rol oynadığı bilinmektedir. Hamileliğin sonlanmasıyla sona eren bir bozukluk olan PE'de gebelik hipertansiyonu doğumdan sonrayı takip eden 12 hafta içerisinde ortadan kalkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde PE; tüm gebeliklerin % 0,4-28'ini etkilerken; gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek bir PE insidansı görülmektedir (Salimi, 2015: 1, 2; Roberts, Rom, Moodley, ve Pegoraro, 2004: 945-948).

Gebelikte PE gelişimini tetikleyen faktörler eksternal ve internal olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Bu faktörler gebeler ve fetus arasında; stres, tuzun gerektiği şekilde kullanılamaması, hipoksi, hipodinami, obezite, diyabet, trombofilik bozukluklar, alkol, immünolojik ilişkiler ve utero-plasental dolaşım bozukluklarını içermektedir. PE gelişiminde genetik yatkınlığın önemli bir rolünün belirlenmiş olduğunun bilinmesi ile birlikte PE gelişimine genetik risk faktörlerinin genel katkısının %55 olduğu düşünülmektedir. Maternal PE ve plasental PE'den oluşan bir klinik spektrum PE'yi oluşturmaktadır. Plasental PE; sağlıklı bir kadında anormal plasantasyon ile karakterize iken; maternal PE, önceden kardiyovasküler hastalıklar, kronik arteriyel hipertansiyon veya diyabet gibi patolojiye sahip olan gebelerde normal bir plasantasyon ile karakterizedir. Plasental PE zayıf bir trofoblastik perfüzyondur ve ikincil inflamatuvar yanıtı neden olabilecek maternal dolaşım için oksidatif stres ve endotelial disfonksiyonu doğurmaktadır. Endotelium da dahil olmak üzere inflamatuvar yanıt maternal PE'de ortaya çıkmaktadır (Valenzuela ve diğerleri, 2012: 1-6).

3. RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ

Renin anjiyotensin sistemi (RAS); uteroplazental kan basıncının, sodyum metabolizmasının ve renal hemodinamiğinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Roberts ve diğerleri, 2004: 945-948). PE'nin erken döneminde aktive edilebilen ve sonradan baskı altına alınabilen RAS, gebelikte oluşan renal ve kardiyovasküler değişikliklerin düzenlenmesinde etkili bir rol oynamaktadır (Alkanlı, 2014: 1, 2; 19-22; 37-39).

RAS gen sistemi; anjiyotensinojen, renin, anjiyotensin I, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin II ve anjiyotensin II reseptör tip 1, 2, 3 ve 4 (AT1R, AT2R, AT3R ve AT4R) genlerinden oluşmaktadır (Alkanlı, 2014: 1, 2; 19-22; 37-39).

Normal gebelikte ortaya çıkan kan basıncının sonradan düşmesi sonucunda sistemik vasküler dirençte bir azalma meydana gelmektedir. RAS'ın uygun adaptasyonu, kardiyovasküler sistemde gözlenen adaptif değişikliklerden sorumlu mekanizmalardan biridir. RAS'ın bileşenlerinden olan anjiyotensinojen, anjiyotensin II, aldosteron ve plazma renin seviyeleri uygun olarak gebelik boyunca artmaktadır. Normal gebelikte durum bu şekilde iken; PE ise RAS'ın düşük aktivitesi ile karakterize bir durumdur (Kusmierska-Urban, Rytlewski, ve Huras, 2015: 1-5). Gebelik süresince kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan RAS; normal gebelik boyunca uyarıldığından dolayı; plazma renin aktivitesi, anjiyotensinojen, anjiyotensin II ve aldosteron düzeyleri artmaktadır. Normal gebelikte ortaya çıkan bu RAS ayrımı, gebelik süresi içerisinde PE gelişen kadınlarda gerçekleşmemektedir, bu kadınlarda PE gelişmesi ile RAS'ın baskılanması gözlenmiştir. Preeklampatik

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

gebelerde artmış platelet, anjiyotensin II reseptörleri yoğunluğu ve buna bağlı olarak artmış anjiyotensin II bağlanması görülmektedir (Bouba, Makrydimas, Kalaitzidis, Lolis, Siamopoulos, ve Georgiou, 2003: 8-11).

PE'nin patofizyolojisinde etkili olan faktörlerden biri de RAS'ta meydana gelen değişikliklerdir (Roberts ve diğerleri, 2004: 945-948). PE'de kan basıncının düzenlenmesinde etkili bir rolü bulunan RAS'ın bileşenlerini kodlayan gende meydana gelen çeşitli varyasyonlar gibi genetik faktörler saptanmıştır (Choi, Kang, Yoon, Han, Whang, Moon, Shin, ve Park, 2004: 253; 255, 256; Bouba ve diğerleri, 2003: 8-11).

4. ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GEN VARYASYONU

RAS gen sisteminin bileşenlerinden biri olan ACE geni, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren, endotelial yüzeyde bir vazodilatatör olan bradikininin degregasyonunu sağlayan ve bunun sonucunda vazodilatör peptid metabolizmasında etkili bir rol oynayan, aktif merkezinde çinkonun yerleşmiş olduğu metalloproteinaz bir enzimdir. Klas 1 integral ektoenzim olarak plazma membranına ekspre edilen ACE, vasküler endotelial hücreler tarafından sentezlenmektedir. ACE geninde pek çok varyasyon saptanmıştır. En yaygın olarak gözlenen ACE (I/D) gen varyasyonu; kromozom 17 (17q23) üzerinde lokalize olan ACE geninin intron 16'sında 287 bp'lik bir kısmının tekrarlanması ile karakterizedir. Bu varyasyonda ACE DD ve ACE II homozigot genotipleri ile ACE ID heterozigot genotipi bulunmaktadır. ACE geninde meydana gelen insersiyon sonucunda ACE ekspresyonu azalmaktadır. Sonuç olarak II homozigot genotipi ile karşılaştırsak; DD homozigot genotipi %65 daha fazla ACE'ye sahip iken; ID heterozigot genotip %31 daha fazla ACE'ye sahiptir. Normal populasyonda ACE enzim aktivitesinde, ACE geninde meydana gelen I/D varyasyonu neticesinde değişiklik görülmektedir. Bu durumdan yola çıkarak plazma ve doku ACE aktivitesinin genetik kontrol altında olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda homozigot D alleli varlığında hipertansiyon ve endotelial disfonksiyon etkili olarak bulunduğu halde, bazı çalışmalarda D allelinin bu durumların gelişmesinde etkili olmadığı saptanmıştır (Alkanlı, 2014: 1, 2; 19-22; 37-39).

Yapılan çalışmalarda; genel olarak ACE (I/D) gen varyasyonunun D allelinin normotansif kontrollere oranla preeklampsik gebelerde daha yaygın olduğu kabul edilmiştir (Choi ve diğerleri, 2004: 253; 255, 256). ACE (I/D) gen varyasyonunun DD genotipi daha yüksek doku ve plazma ACE düzeyleri ile ilişkili bulunmuşken; ID genotipi orta düzeylerle, II genotipi ise daha düşük düzeylerle ilişkili olarak belirlenmiştir. Daha düşük topluluklarda yapılmış olan önceki çalışmalar ACE (I/D) gen varyasyonunun D allelinin PE ile ilişkili olduğunu göstermişken; daha büyük populasyonlarda gerçekleştirilmiş çalışmalarda bu allelin hastalıkla ilişkili olmadığı saptanmıştır. ACE (I/D) gen varyasyonunun D allelinin, intrauterin gelişme geriliği ve PE gelişiminde önemli bir rol oynayan rahim arter direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Alkanlı, 2014: 1, 2; 19-22; 37-39). ACE (I/D) gen varyasyonu için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: ACE (I/D) gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
ACE (I/D)	F	5' - CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'
	R	5' -GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'

F: Forward; R: Reverse

5. ANJİYOTENSİN II RESEPTÖR TİP 1 A1166C GEN VARYASYONU

Anjiyotensin II, Ca^{+2} iyonunun hücreye girişini ve fosfolipid alışıverişini uyarmaktadır. Bu uyarmayı hücrelerin AT1R ve AT2R yüzeyel reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirmektedir. Böbrek, kalp, damar düz kas hücreleri, beyin, böbrek üstü bezleri, trombositler, adipositler ve plasentada belirlenmiş olan AT1R, anjiyotensin II reseptör tiplerinden biridir. RAS'ın primer vazodilatör hormonu olan anjiyotensin II, AT1R vasıtasıyla hipertansiyon ve gebeliğe bağlı olarak gelişen hipertansiyon ile

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

karakterize olan PE patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. RAS'ın diğer bir bileşeni olan AT1R, işlevini fosfotidilinositol-kalsiyum ikinci ulak sistemini etkileyen G proteini üzerinden gerçekleştirerek vazokonstriksiyona neden olmaktadır. 3. kromozomda (3q21-q25) lokalize olan AT1R geni 5 ekzon ve 4 introndan oluşan bir gendir. AT1R A1166C gen varyasyonu genin 1166. pozisyonunda adenin (A) ve sitozin (C) bazlarının yer değiştirmesi ile karakterize bir varyasyondur. (Alkanlı, 2014: 1, 2; 19-22; 37-39).

Bazı çalışmalarda AT1R A1166C gen varyasyonu hipertansiyon ve gebelikte gelişen hipertansiyon ile ilişkili olarak bulunmuşken; diğer bazı çalışmalarda AT1R A1166C gen varyasyonu ve PE arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır (Roberts ve diğerleri, 2004: 945-948). Çeşitli populasyonlarla yapılan çalışmalarda AT1R A1166C gen varyasyonu frekanslarında anlamlı derecede farklılıklar bulunmamaktadır. Bununla beraber AT1R A1166C gen varyasyonunda C alleli taşıyan gebelerde, C alleli ile PE gelişme riski arasında oldukça anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Çoğu çalışmada AT1R A1166C gen varyasyonunun C alleli ile hipertansiyon riski arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiş olduğu bilinmesine rağmen; bazı çalışmalarda bu ilişki gözlenmemiştir. Ancak AT1R A1166C gen varyasyonunun CC genotipini taşıyan kadınlarda PE gelişme riski, diğer genotipleri taşıyanlara oranla az da olsa yüksek bulunmuştur (Bouba ve diğerleri, 2003: 8-11). AT1R A1166C gen varyasyonu için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: AT1R A1166C gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
AT1R A1166C	AT1A+	5'-ACTTCACTACCAAATGAGCA-3'
	AT1A-	5'-AAATCAACACATTCATCGAG-3'
	AT1C+	5'-ACTTCACTACCAAATGAGCC-3'
	AT1C-	5'-CTGTCTAATGCAAAATGTGG-3'

F: Forward; R: Reverse; A: A allel; C: C allel

6. ANJİYOTENSİNOJEN M235T VE T174M GEN VARYASYONLARI

Kan basıncı regülasyonunda çok önemli bir rol oynayan anjiyotensin II'nin ilk şekli olan Anjiyotensinojen (AGT) geni kromozom 1 üzerinde lokalizedir. Bu genin hipertansiyon ve PE ile ilişkili olduğu bilinmektedir. PE'nin mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen; AGT geninin PE gelişmesinde önemli bir rol oynadığı saptanmıştır (Ni, Zhang, Deng, Gong, Huang, Bai, ve Zhou, 2012: 379; 381-384).

Anjiyotensinojen (AGT) M235T gen varyasyonu, aminoasit zincirinde 235. pozisyonunda metiyonin yerine treonin treonin değişimi ile sonuçlanan 704 pozisyonunda timin ve sitozinin değişimine yol açan 3' bölgesinde ekzon 2'de lokalize olan AGT geninin bir varyasyonudur. Hipertansiyon ve AGT M235T gen varyasyonu ilişkisini belirlemek için yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. AGT M235T gen varyasyonunda; 235 MT olan heterozigotlar 235 MM homozigotlar ile karşılaştırıldığında, bu heterozigot genotipin daha yüksek AGT düzeyleri ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca yine homozigot 235 MM genotipi ve 235 TT genotipi arasında yapılan karşılaştırmada, 235 TT homozigot genotipi, hipertansiyon gelişme riski ile daha fazla ilişkili olarak belirlenmiştir (Kusmierska-Urban ve diğerleri, 2015: 1-5).

T174M gen varyasyonu ise AGT geninin 174. pozisyonunda treonin/metiyonin değişimi sonucunda 521 pozisyonunda da timin ve sitozin yer değiştirmesi ile karakterize olan tek nükleotid gen varyasyonudur. Bazı çalışmalarda T174 MM homozigot genotipinin PE'li gebelerde, kontrollerle karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda ise T174M gen varyasyonunun T allel frekansı preeklampitik gebelerde kontrollere oranla oldukça artmış düzeyde görülmesine rağmen; yine de PE gelişme riski ile bu allel arasında anlamlı bir ilişki belirlenememiştir (Choi ve diğerleri, 2004: 253; 255, 256). AGT gen varyasyonu için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: AGT gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
AGT M235T	F	5'-CAGGGTGCTGTCCACACTGGACCCC-3'
	R	5'- CCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCT-3'

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
AGT T174M	F	5'-GATGCG CACAAGGTCCTG-3'
	R	5'CAGGGTGCTGTCCACACTGGCTCGC-3'

F: Forward; R: Reverse

7. MTHFR C677T VE A1298C GEN VARYASYONLARI

Bir flavoprotein olan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR); folat metaolizmasında önemli rol oynayan sitoplazmik bir enzimdir. MTHFR; pürin, pirimidin ve metiyonin sentezleri için folat koenzimlerinin paylaşımını sağlaması bakımından organizmanın fizyolojik fonksiyonlarında düzenleyici olarak görev yapan enzimdir. 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşümünü sağlamaktadır ve 5-metiltetrahidrofolat metiyonin sentezi için gerekli olan metil grubunu sağlamakla görevlidir (Al-Khafaji ve diğerleri, 2015: 1563-1566). Metiyonin homosistein metabolizmasındaki değişimler PE'ye yol açabilen sistemik hasara neden olabilmektedir. PE patofizyolojisinde metiyonin homosistein metabolizması önemli bir rol oynar (Haram ve diğerleri, 2014: 1-10).

5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz proteinini kodlayan ve 11 ekzondan oluşan insan MTHFR geni kromozom 1 (1p36.3) üzerinde lokalizedir. Folat metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olan MTHFR geninin çeşitli varyasyonları bulunmaktadır. MTHFR C677T ve A1298C gen varyasyonları MTHFR enzim aktivitesini en çok etkileyen varyasyonlardır. Bu varyasyonlar neticesinde MTHFR enzim aktivitesinde azalma ve buna bağlı olarak da plazma homosistein düzeyinde artış gözlenmektedir. MTHFR C677T gen varyasyonu N-terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. ekzonda 677. pozisyonda T/C baz yer değiştirmesi ile karakterizedir. MTHFR A1298C gen varyasyonu ise MTHFR geninin düzenleyici C-uç bölgesinde 7. ekzonda 1298. pozisyonda A/C baz değişimi ile karakterize olan varyasyondur (Al-Khafaji, Al-janabi, Al-ghzaly, Faris, 2015: 1563-1566).

Birçok çalışmada MTHFR geninde meydana gelen varyasyonlar çeşitli kompleks hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda MTHFR C677T gen varyasyonunda homozigot mutant TT genotipi ve T alleli sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PE'li hasta grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur (Al-Khafaji ve diğerleri, 2015: 1563-1566). Bazı çalışmalarda ise PE'li hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında MTHFR C677T gen varyasyonu genotip dağılımları bakımından anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (Haram, Mortensen, ve Nagy, 2014: 1-10). Bazı çalışmalarda da MTHFR T alleli PE'de koruyucu etki gösterirken; ciddi PE durumlarında bu etkiyi göstermemektedir. MTHFR A1298C gen varyasyonunun ise nöral tüp kusurlarının gelişmesi ile ilişkisini açıklamaya çalışan birkaç çalışma bulunmaktadır (Aggarwal, Dimri, Tandon, ve Agarwal, 2011: 1335; 1338, 1339).

MTHFR enzim aktivitesinin azalması sonucunda ortaya çıkan klinik tablolar arasında kardiyovasküler hastalıklar, nörovasküler hastalıklar, kanser türleri, migren, şizofreni, PE gibi genetik bozukluklar yer almaktadır. MTHFR C677T ve A1298C gen varyasyonları birlikte ele alınacak olursa; MTHFR enzim aktivitesi her iki allelin normal homozigot olduğu durumlardaki aktivitesinden daha azdır. Yapılan bir çalışmada MTHFR C677T gen varyasyonu şiddetli PE için genetik bir risk faktörü olarak belirlenmişken; diğer bir çalışmada MTHFR A1298C gen varyasyonunun nullipar preeklampitik gebelerde daha riskli olduğu belirlenmiştir (Aggarwal ve diğerleri, 2011: 1335; 1338, 1339; EL Baz, Ramadan, Fayad, Shaltot, ve EL Shershaby, 2014: 335, 336; 364, 365). MTHFR gen varyasyonları için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: MTHFR gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
MTHFR C677T	F	5`-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA- 3`
	R	5`-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG- 3`

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
MTHFR A1298C	F	5`-CTTTGGGGAGGTGAAGGACTACTAC- 3`
	R	5`-CACTTTGTGAGCATTCCGGTTTG- 3`

F: Forward; R: Reverse

8. ENDOTELYAL NİTRİK OKSİT SENTAZ GEN VARYASYONLARI

Gebeliğin ilk yarısında sistemik arteriyel vazodilatasyon, kan hacmi, kardiyak debinin artması ve kan basıncı azalmasının görülmesi, nitrik oksit (NO) yetersizliğinden dolayı endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) üretimine bağlıdır (Yaghmaei, Salimi, Mokhtari, Naghavi, Saravani, ve Farajian-Mashhadi, 2011: 10712-10716).

eNOS ile L-argininden elde edilen NO, vazodilatasyonda önemli rol oynayan bir mediyatördür. NO'nun PE patogeneğinde rol oynadığını gösteren birtakım çalışmalar olmakla birlikte; diğer bazı çalışmalarda gebelik boyunca gelişen hipertansiyon durumunda NO'nun azalmış olduğu saptanmıştır (Yu ve diğerleri, 2006: 1-3).

Endoteliumda antitrombotik, anjiyojenik, inflamatuvar ve vazodilatatör fonksiyonlarının eksikliği ile karakterize olan endotelial disfonksiyon PE patogeneğinde etkilidir. Güçlü bir vazodilatatör olan NO, kan basıncı düzenlenmesinde, vasküler dilatasyonda, vasküler düz kas proliferasyonunda ve platelet agregasyon inhibisyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu fonksiyonlarından dolayı PE gelişmesinde etkin genlerdendir (Salimi, 2015: 1, 2).

NOS ailesi NOS 1, NOS 2 ve NOS 3 olmak üzere üç bileşenden oluşmaktadır. eNOS geni kromozom 7q36 üzerinde lokalize, 21 kilobaz uzunluğunda, 26 ekzondan oluşan bir gendir. NO üretimi, depolanamaması dolayısıyla eNOS enzimi aktivitesi düzenlenmesi yoluyla kontrol edilmektedir. NOS 3 geni kromozom 7q35-36 üzerinde lokalize, 4,4 kilobaz uzunluğunda, 26 ekzondan oluşan bir gendir. NOS 3 gen varyasyonlarından G894T gen varyasyonu genin 298. pozisyonunda glutamatın aspartata dönüşümünü sağlayan 7. ekzonda 894 pozisyonunda guanin/timin baz değişimi ile karakterizedir. T-786C gen varyasyonu promoter bölgede 786 pozisyonunda timin/sitozin baz yer değişimi ile karakterize bir varyasyondur. VNTR 4b/a gen varyasyonu ise intron 4'te meydana gelen varyasyondur. Moleküler oksijenin kullanılarak vasküler endoteliumda L-argininin L-sitruiline dönüşmesi yoluyla NO sentezlenmesinde önemli bir enzim olarak rol oynayan NOS 3 geni eNOS'u kodlamaktadır (Zeng ve diğerleri, 2016: 1, 2; 6, 7).

eNOS geninde; promoter, ekzonlar ve intronlarda çok çeşitli varyasyonlar tanımlanmıştır. Ekzon 8'de aminoasit değişimine yol açan eNOS Glu298Asp gen varyasyonu, promoter aktivitenin düşmesi ile karakterize T-786C gen varyasyonu ve intron 4'te 4ab gen varyasyonu bu varyasyonlar arasındadır (Salimi, 2015: 1, 2).

eNOS geninde meydana gelen Glu298Asp gen varyasyonu genin 298. kodonunda aspartik asit ile glutamik asidin yer değiştirmesi ile karakterizedir. Bu varyasyonun gebelik süresince azalmış endoteliuma bağlı vazodilatasyon ile ilişkili olduğu ve PE gelişmesinde bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Bu varyasyon anormal derecede düşük NO sentezi, dolayısıyla endotelial disfonksiyona yatkınlık sonucunda gelişen PE ile ilişkilidir (Yu, Casas, Savvidou, Sahemey, Nicolaides, ve Hingorani, 2006: 1-3).

eNOS gen varyasyonları ile PE arasında ilişki olduğunu gösteren birtakım çalışmalar bulunmasına rağmen; bunun tersi bulgular da mevcuttur. eNOS Glu298Asp gen varyasyonu ile PE

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

gelişimi arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılmış çalışmaların bazılarında Glu/Asp ve Asp/Asp genotipleri PE gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. eNOS T-786C ve 4ab gen varyasyonlarının PE gelişmesindeki rollerini saptamaya yönelik yapılmış bazı çalışmalarda ise 4ab gen varyasyonu için ab genotipinin ve T-786C gen varyasyonu için CT genotipinin frekanslarının fazla olduğu, buna rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmediği bulunmuştur. Birtakım meta-analiz çalışmalarında ise bu gen varyasyonları ile PE gelişme riski arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (Salimi, 2015: 1, 2). eNOS Glu298Asp gen varyasyonu ile PE yatkınlığı arasındaki ilişkiyi araştıran, farklı ülkelerde gerçekleştirilen çalışmalardan bazılarında 298 Asp allel frekansı PE gelişmesinde bir risk faktörü olarak belirlenmişken; bazı çalışmalarda bu allel genetik risk faktörü olarak belirlenmemiştir (Yaghmaei ve diğerleri, 2011: 10712-10716). Bir meta-analiz çalışmasında eNOS G894T gen varyasyonunun TT genotipi, diğer GT ve GG genotiplerine kıyasla PE gelişme riski ile ilişkili olarak bulunmuştur. T-786C gen varyasyonu için ise CC genotipi ile PE riski arasındaki ilişki, CT ve TT genotiplerine göre anlamlı derecede yüksek olarak belirlenmiştir. VNTR 4b/a gen varyasyonu ile PE arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Zeng ve diğerleri, 2016: 1, 2; 6, 7). eNOS G894T gen varyasyonları için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: eNOS G894T gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
eNOS G894T	F	5'-CCCCTCCATCCCACCCAGTCAATCC-3'
	R	5'-AGGAAACGGTCGCTTCGACGTGCTG-3'

F: Forward; R: Reverse

9. DNA ONARIM GEN VARYASYONLARI

Genomik bütünlüğün sürdürülebilmesi bakımından bu enzimlerin fonksiyonları oldukça önemlidir. Bazı kesip çıkarma onarımı (BER), nükleotid kesip çıkarma onarımı (NER), uyumsuzluk ve çift zincir kırıkları onarımı olmak üzere çeşitli DNA onarım süreçleri bulunmaktadır (Sandoval-Carrillo, Méndez-Hernández, Vazquez-Alaniz, Aguilar-Durán, Téllez-Valencia, Barraza-Salas, Castellanos-Juárez, Llave-León, ve Salas-Pacheco, 2014: 4273-4275; 4278, 4279).

DNA onarım genlerinden insan apürinik/apirimidinik (AP) endonükleaz (APEX1) geni, BER yolağında etkili olup kromozom 14q11.2 üzerinde lokalizedir. Bu gende meydana gelen APEX1 Asp148Glu gen varyasyonu iyonize radyasyona yüksek bir hassasiyet göstermektedir (Sandoval-Carrillo ve diğerleri, 2014: 4273-4275; 4278, 4279).

Xeroderma pigmentosum grup D (XPD) geni NER yolağında görev alan bir protein olup; kromozom 19q13.3 üzerinde lokalizedir. Bu gende meydana gelen XPD Lys751Gln varyasyonu ise DNA onarım kapasitesinin düşüklüğü ile ilişkili olarak bulunmuştur (Sandoval-Carrillo ve diğerleri, 2014: 4273-4275; 4278, 4279).

X-ışın onarım çapraz-tamamlayıcı grup 1 (XRCC) geni ise kromozom 19q13.2 üzerinde lokalizedir ve bu proteinin fonksiyonunu değiştiren varyasyon Arg399Gln varyasyonudur (Sandoval-Carrillo ve diğerleri, 2014: 4273-4275; 4278, 4279).

X-ışın onarım çapraz-tamamlayıcı grup 3 (XRCC3) geni de genom stabilitesi için gerekli olan bir gen olup kromozom 19q13.3 üzerinde lokalizedir. XRCC3 geninde ortaya çıkan Thr241Met gen varyasyonu genin 241. kodonunda Thr ve Met aminoasit değişimi ile karakterize bir varyasyondur (Sandoval-Carrillo ve diğerleri, 2014: 4273-4275; 4278, 4279).

DNA onarımı ile ilgili bazı genlerde meydana gelen varyasyonlar sonucunda DNA onarım protein fonksiyon kaybı oluşmaktadır. DNA onarım sisteminde meydana gelen varyasyonlar PE gelişiminde etkilidir. Bu sistemde oluşan varyasyonlardan bazıları insan apürinik/apirimidinik (AP) endonükleaz (APEX1) Asp148Glu (rs 130409), Xeroderma Pigmentosum grup D (XPD) Lys751Gln

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

(rs 13181), X-ışın onarım çapraz-tamamlayıcı grup 1 (XRCC) Arg399Gln (rs 25487) ve X-ışın onarım çapraz-tamamlayıcı grup 3 (XRCC3) Thr241Met (rs 8611539) varyasyonlarıdır. DNA onarım enzimleri ile taşınan yolaklar vasıtasıyla hasarlanmış DNA düzeltilmektedir. (Sandoval-Carrillo ve diğerleri, 2014: 4273-4275; 4278, 4279).

DNA onarım genlerinde oluşan bu varyasyonlar ve PE gelişmesi arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik pek fazla çalışma yapılmamıştır. Bazı çalışmalarda XRCC1 geninin Arg399Gln varyasyonunda 399 Gln alleli PE gelişmesinde genetik risk faktörü olarak belirlenmiştir. XRCC1 Arg399Gln gen varyasyonu ile PE ilişkisini belirlemek için yapılan bir başka çalışmada bu varyasyon ile PE arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bir başka çalışmada APEX1 Asp148Glu gen varyasyonu ve PE arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen; XPD Lys751Gln, XRCC1 Arg399Gln ve XRCC3 Thr241Met gen varyasyonları PE gelişmesinde genetik risk faktörleri olarak belirlenmiştir (Sandoval-Carrillo ve diğerleri, 2014: 4273-4275; 4278, 4279).

10. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ GEN VARYASYONLARI

Fizyolojik olarak vaskulogenesis ve vasküler permeabilitede oldukça önemli bir rol oynayan Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), PE patofizyolojisinde de oldukça etkilidir. VEGF gen ailesi plasental büyüme faktörü (PLGF), VEGF-B, VEGF-C ve VEGF-D'den oluşmaktadır. VEGF ailesinin önemli bir üyesi olan VEGF, endotelyal hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Gebelik süresince trofoblastın proliferasyonunda kritik bir rol oynayan VEGF, embriyonik damar düzeninin gelişiminde etkilidir. VEGF ailesi ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki denge PE patogenezi ile yakından ilişkili olarak belirlenmiştir. Bu yüzden VEGF sinyal yolları PE gelişiminde önemlidir. Bazı çalışmalarda VEGF konsantrasyonları ile sistemik ya da uterin vasküler direnci arasında pozitif bir ilişki belirlenmişken; VEGF ve PE ile ilişkili nitrik oksit düzenleyici metabolit nitrat arasında negatif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Cheng, Hao, Zhou, ve Ma, 2013: 1, 2; 5-7).

8 ekzondan ve 7 introndan oluşan insan VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde lokalizedir. VEGF geninde meydana gelen varyasyonlardan bazıları +936 (rs3025039), -634 (rs2010963), -1154 (rs1570360) ve -2578 (rs699947) pozisyonlarında gerçekleşen varyasyonlardır (Cheng ve diğerleri, 2013: 1, 2; 5-7).

VEGF proteininin düzenlenmesinde etkili olan VEGF gen varyasyonları, PE'ye olan yatkınlığın artmasına neden olmaktadır. (Cheng ve diğerleri, 2013: 1, 2; 5-7). PE gelişimi ve VEGF gen varyasyonları arasındaki ilişkiyi belirleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda VEGF +936 C/T gen varyasyonunun PE gelişmesinde etkili olduğu, T alleli taşıyan genlerde VEGF +936 CC genotipi gözlenen gebelere göre PE gelişme riskinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. VEGF +936 C/T allelinin VEGF plazma düzeylerinin belirlenmesinde de önemli olduğu bulunmuştur. VEGF -634 G/C gen varyasyonunun PE ile ilişkisinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bunlara karşın VEGF -2578 C/A ve -1154 G/A gen varyasyonlarının PE gelişme riski ile ilişkisinin bulunmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. VEGF -460 T>C varyasyonunda ise T allelinin azalmış VEGF promoter aktivitesi ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca VEGF -460 C alleli de anjiyogenesis veya PE gelişmesinde artmış VEGF ekspresyonu ile bağlantılı olarak belirlenmiştir. VEGF 460 TT genotipi normal plasantasyon ve damar gelişiminde etkili bulunmuşken VEGF 460 CT ve 460 CC genotipleri PE gelişiminde ve anjiyogenesis oluşumunda rol oynayan genotiplerdir (Cheng ve diğerleri, 2013: 1, 2; 5-7). VEGF gen varyasyonları için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: VEGF gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
VEGF -2578C/A	F	5'-TAGGCCAGACCCTGGCAC-3' (C varyasyonu)
	R	5'-TGCCCCAGGGAACAAAGT-3' (A varyasyonu)

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
VEGF -634G/C	F	5'-ATTTATTTTGT- CTGTCTGTCTGTCCGTCA-3' (304 bç)

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
VEGF 936C/T	F	5'-AAGGAAGAGGAGACTCTGCGCAGAGC-3' (208 bç)
	R	5'-TAAATGTATGTATGTGGGTGGGTGTGTCTACAGG-3'

F: Forward; R: Reverse

11. MİKROZOMAL EPOKSİT HİDROLAZ ENZİM GEN VARYASYONLARI

Çeşitli maddelere karşı oksidatif savunma sağlayan bir koruyucu enzim olarak bilinen Mikrozoal Epoksit Hidrolaz enziminin (EPHX) mikrozoamlarda, endoplazmik retikulumda aktivitesi bulunmaktadır. Ayrıca akciğerde, karaciğerde, böbreklerde ve epitelyumda en yüksek konsantrasyonlarla bütün dokuların plazma membranlarında aktivitesi de bulunmaktadır. Ksenobiyotik detoksifikasyonda rol oynayan EPHX; epoksitlerin Faz I hidrolizini katalizler. Detoksifikasyon süreçlerinde, endojen ve eksojen bileşiklerinin metabolizmasında önemli görevi olan bir enzimdir. Lipit peroksidazlar, oksijen serbest radikaller gibi bileşikler arasında ortaya çıkan dengesizlikler sonucunda PE gelişebilmektedir (Kamal, Elsaadany, Fouad, Elaall, Makhoulouf, Shabaan, ve A. Elrahman, 2012: 291-293).

Bu enzimde farklı enzim aktivitelerine sahip iki varyant bulunmaktadır. Bunlar ekson 3 ve ekson 4 varyasyonlarıdır. Bunlardan ekson 3 varyasyonu, daha düşük enzim aktivitesi ile, ekson 4 varyasyonu ise daha yüksek enzim aktivitesi ile ilişkili bulunmaktadır (Kamal ve diğerleri, 2012: 291-293).

EPHX geni kromozom 1q üzerinde (1q42.1) lokalize bir gendir. EPHX'in enzimatik aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinen genetik varyasyonlardan ekson 3 gen varyasyonu, enzim aktivitesinde %40-%50 azalma ile ilişkili olan C/T baz değişimi sonucunda Try113His yer değişimi ile karakterize bir gen varyasyonudur. Ekson 4 gen varyasyonu ise, His139Arg yer değiştirmesine yol açan ve enzim aktivitesinde %25 artma ile ilişkili olan, C/A baz değişimi ile karakterize gen varyasyonudur. Bazı çalışmalarda ekson 3 gen varyasyonu PE ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise ekson 3 ve ekson 4 gen varyasyonlarının her ikisinin de PE gelişmesinde rolü olduğu belirlenmiştir (Kamal ve diğerleri, 2012: 291-293).

Birçok çalışmada EPHX gen varyasyonlarının neden olduğu değişen enzim aktiviteleri ve çeşitli hastalıklarla bu varyasyonların ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda da ekson 3 gen varyasyonunun yavaş enzimatik aktivite ile, ekson 4 gen varyasyonunun ise hızlı enzimatik aktivite ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda ise preeklampitik kadınlarda heterozigot varyant 113 Try-His kontrollerden oldukça daha yüksek olarak bulunmuştur, ancak ekson 3 genotip frekansında

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

PE'li hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte; Zusterzeel ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada; ekson 3 gen varyasyonu ile PE gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuşken; bir başka çalışmada ekson 3 gen varyasyonunun PE gelişimi için genetik bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Ekson 4 gen varyasyonu ile PE gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik yapılmış bir çalışmada da ekson 4 gen varyasyonu PE gelişmesinde genetik bir risk faktörü olarak belirlenmemiştir (Kamal ve diğerleri, 2012: 291-293). EPHX gen varyasyonları için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: EPHX gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
113Tyr-His	F1	5'-GATCGATAAGTTCCGTTTCACC-3'
	R1	5'-ATCTTAGTCTTGAAGTGAGGAT-3'

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
139His-Arg	F2	5'-GGGGTACCAGACCTGACCGT-3'
	R2	5'-AACACCGGGCCACCCTTGGC-3'

F: Forward; R: Reverse

12. MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN KODON 54 GEN VARYASYONU

Bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni olan Mannoze Bağlayıcı Lektin (MBL), mikroorganizmalar üzerindeki karbonhidrat kısımlarına bağlanmaktadır ve lektin yolağı aracılığı ile değişen hücreler, bileşen sisteminin aktivasyonuna yol açmaktadır. Bileşen sisteminin aktivasyonunun yanında, tamamlayıcı, bağımsız opsono-fagositoz artması, inflamasyon modülasyonu ve apoptozis artması dahil olmak üzere proteinin birçok değişik fonksiyonu bulunmaktadır (Sziller, Babula, Hupucz, Nagy, Rigo, Szabo, Papp, Linhares, ve Witkin, 2007: 281-284).

Kromozom 10 üzerinde lokalize olan MBL geninin 52, 54 ve 57.kodonlarında polimorfik bölgeler bulunmaktadır. Kodon 54'te yer alan varyant alelleri dolaşımda MBL düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. Spiral arterlerin endotelinde bulunan MBL, endovasküler trofoblast içeren damarlarda lokalizedir (Sziller ve diğerleri, 2007: 281-284).

PE'nin etiolojisi, spiral arterlerin trofoblast hücreleri tarafından yetersiz invazyonu ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda MBL geninin 54.kodonunda maternal heterozigotitenin PE gelişiminde koruyucu etkisinin olduğu ve MBL geninin 54.kodonunda A alleli için homozigotitenin PE'li hasta grubunda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Avrupa ve Güney Amerika popülasyonlarında MBL geninin 54.kodonunda B allelinin taşınması oranının %22-%28 olduğu bildirilmiştir. Kodon 54'te meydana gelen varyasyonda B alleli enfeksiyon gelişmesi ile ilişkili olarak bulunmuştur. MBL geninin ekzon 1'inde 52. ve 57. kodonlarında meydana gelen varyasyonlar incelenmemiştir. Avrupa popülasyonunda daha ön kodondaki varyasyon düşük frekanslarla belirlenmiş olmasına rağmen, Sahra altı Afrikalı popülasyonda daha sonraki kodonda mutasyon belirlenmiştir. Bununla birlikte MBL geninin promotor bölgesinde (-550 ve -221 pozisyonlarında) meydana gelen varyasyonların MBL düzeyleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Sziller ve diğerleri, 2007: 281-284).

13. PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR GEN VARYASYONLARI

Fibrolizi inhibe eden Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1 (PAI-1), serin proteaz inhibitörüdür. PAI-1 fibrinolitik aktiviteyi azaltarak fibrin birikimini sağlamaktadır. Proteaz inhibitörlerinin serpin ailesine ait olan PAI-1, 379 aminoasit içeren, 45 kDa'luk bir glikoproteindir. Endotel hücre aktivasyonunun markırı olan PAI-1'in büyük çoğunluğu endotel hücreleri tarafından sentezlenmektedir. 7.kromozomda (7q21, 3-q22) lokalize olan PAI-1 geninin ateroskleroz

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

gelişiminde önemli rol oynadığı ve dolayısıyla koroner kalp hastalarında dolaşımda bu protein düzeyinin oldukça yüksek olarak belirlendiği bulunmuştur. Tromboz ile bağlantılı olduğu düşünülen PAI-1 aktivitesi, plasental dolaşımı etkilemektedir ve bu aktivitenin yüksek olduğu 4G/5G gen varyasyonunun gebelik kayıpları ve PE ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1 (PAI-1) proteini düzeylerinin PE'li kişilerin plasentalarında artmış olduğu belirlenmiştir. 4G/5G gen varyasyonu genin promotor bölgesinde meydana gelmektedir ve bu varyasyonun gebelik komplikasyonları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Kılıççı ve diğerleri, 2012: 1-10).

PAI-1 geninin -675 4G/5G ve -844 G/A varyasyonları ise orta PE gelişimi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda -675 4G/5G varyasyonu için 4G/4G ve 5G/5G genotiplerinin kontrollere oranla PE'li hastalarda daha yaygın olarak görüldüğü saptanmıştır. -844 G/A gen varyasyonu için ise A/A ve G/G genotiplerinin kontrol grubuna nazaran PE'li hasta grubunda daha yaygın olarak görüldüğü belirlenmiştir. Bununla birlikte 4G ve 5G allel frekansları preeklampitik gebeler ve kontroller arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı derecede farklı olarak bulunmuşken; -844 G/A gen varyasyonu için ise allel frekansları bakımından preeklampitik gebeler ile normotensif kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Kılıççı, Bayram, Önlü, Bozari, ve Mutlu, 2012: 1-10).

PAI-1 geninde meydana gelen mutasyonların pıhtılaşma mekanizmasını etkileyerek fetomaternal dolaşımda dengesizliklere neden olduğu ve bunun sonucunda PE gelişmesi ve düşüklerin oluşması ile ilişkili olabileceği bilinmektedir. PE'de PAI-1 düzeylerinin artması sonucunda fibrinolitik aktivite değişmektedir (Kılıççı ve diğerleri, 2012: 1-10; Ye, Vattai, Zhang, Zhu, Thaler, Mahner, Jeschke, ve von Schönfeldt, 2017: 149-152). PAI-1 gen varyasyonları için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: PAI-1 gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
PAI-1 -675 4G/5G	F	5' -TGTCTGTGTCTGGAGGAAGAGGAT-3'
	R	5' -CCCAACAGAGGACTCTTGGTCTTT-3'

F: Forward; R: Reverse

14. ADRENOMEDULLİN -1984 A>G GEN VARYASYONLARI

Adrenomedullin (ADM); vazodilatatör, natriüretik ve diüretik özelliklere sahip olan bir peptiddir ve birçok dokuda sekrete edilmektedir. ADM aktivitesi PE ve gestasyonel hipertansiyon patofizyolojisinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır. ADM'nin birçok patofizyolojik süreçte katkısı bulunmaktadır. Dolaşımda, solunumda, nöroendokrinde, immünolojik sistemlerde çok fonksiyonlu biyolojik aktiviteye sahip ADM ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Endotelial hücrelerde ADM sentezi gerçekleşmektedir ve bu durum peptid vasküler tonus ile kan basıncı düzenlenmesinde etkilidir. ADM vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunun engellenmesinde ve NO sentezinin uyarılmasında da önemli bir rol oynamaktadır (Adrianna, Agnieszka, Magdalena, Grażyna, ve Krzysztof, 2012: 495, 496; 498, 499).

Gebelik süresince artan ADM düzeyi, gebelik döneminde maternal dolaşım sistem adaptasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. ADM konsantrasyonlarındaki değişimler tek nükleotid gen varyasyonları ile ilişkili bulunmuştur. ADM gen ekspresyonu ve polimorfik varyantlarının, gestasyonel hipertansiyon ve PE gelişimi üzerine etkilerinin araştırılmasını amaçlayan çalışmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda ADM konsantrasyonlarının preeklampitik kadınlarda anlamlı derecede yükseldiği bulunmuştur. Birkaç çalışmada ise sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde ADM konsantrasyonlarının aynı kaldığı veya azaldığı ispatlanmıştır. Dolayısıyla ADM'nin gestasyonel hipertansiyon ve PE gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (Adrianna ve diğerleri, 2012: 495, 496; 498, 499).

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

ADM geni kromozom 11 üzerinde lokalizedir ve ADM geninde meydana gelen varyasyonlar sonucunda ADM aktivitesi değişmektedir. Değişen ADM aktivitesi de çeşitli hastalıkların gelişmesinde önemli bir risk faktörü olabilmektedir. ADM geninin promoter bölgesindeki varyasyonlardan olan ADM -1984 A>G gen varyasyonu, ADM transkripsiyonunu sağlayarak ADM konsantrasyonunun artmasını sağlamaktadır. Bazı çalışmalarda ADM -1984 A>G gen varyasyonunun gebelik süresince gelişen hipertansiyonla ilişkili olduğu ve özellikle gestasyonel hipertansiyonlu ya da PE'li hasta grubunda -1984G allelinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (Adrianna ve diğerleri, 2012: 495, 496; 498, 499). ADM-1984 A>G gen varyasyonları için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Adrenomedullin -1984 A>G gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
Adrenomedullin -1984 A>G	F	5'-CAAGTGGGAAGCTGGCGACAAG-3'
	R	5'-CGGACCTGAATTCCATCTGAGG-3'

F: Forward; R: Reverse

15. GLUTATYON S-TRANSFERAZ M1 (GSTM1) VE T1 (GSTT1) GEN VARYASYONLARI

Normal gebelik fizyolojik sürecinde rol alan önemli etmenlerden biri oksidatif strestir. PE patofizyolojisinde reaktif oksijen türlerinin üretiminden kaynaklanan oksidatif stres ve antioksidan süreç kabiliyeti arasındaki dengesizlik önemli bir rol oynamaktadır. Detoksifikasyonda rol oynayan Glutatyon S-Transferaz (GSTs) önemli bir faz II enzimidir ve bu enzim oksidatif stres ilişkili genlerle de bağlantılıdır (Anvar, Saadat, Namavar-Jahromi, ve Saadat, M, 2011: 44, 45; 49).

GSTs'nin alfa, mu, pi ve teta olmak üzere dört sınıfı bulunmaktadır. Mu sınıfının bir üyesi olan GSTM1'i ve teta sınıfının bir üyesi olan GSTT1'i şifreleyen genlerde varyasyonlar saptanmıştır. GSTM1 gen delesyonunu gösteren GSTM1-0 alleli ve GSTT1 gen delesyonunu gösteren GSTT1-0 alleli bulunmaktadır. Bu varyasyonlar sonucunda enzimatik aktivite kaybı meydana gelmektedir (Anvar ve diğerleri, 2011: 44, 45; 49).

Çeşitli çalışmalarda PE gelişmesi ile kardiyovasküler komplikasyonlar arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve PE ile oksidatif stres arasında ilişki olduğunu gösteren bazı çalışmalar da bulunmaktadır. GSTM1-0 ve GSTT1-0 allellerinin kanserler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli multifaktöriyel çalışmalarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. PE gelişiminde de GSTM1 ve GSTT1 gen varyasyonlarının etkili olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda GSTM1 ve GSTT1 gen varyasyonları ile PE gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bir çalışmada GSTT1-0 allelinin azalan PE riski ile ilişkili olduğu belirlenmişken; GSTT1 ve GSTM1'in birleşik kombinasyonları ile PE gelişme riski arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik pek çalışma bulunmamaktadır. GSTT1 ve GSTM1 gen varyasyonlarının birleşik kombinasyonları ile PE gelişme riski arasında bir ilişki saptanmadığını gösteren çalışma da bulunmaktadır (Anvar ve diğerleri, 2011: 44, 45; 49). Bununla beraber Meksika toplumunda GSTT1 ve GSTM1 gen varyasyonlarının PE gelişiminde genetik risk faktörü olduğunu gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (Sandoval-Carrillo, Aguilar-Duran, Vázquez-Alaniz, Castellanos-Juárez, Barraza-Salas, Sierra-Campos, Téllez-Valencia, La Llave-León, ve Salas-Pacheco, 2014: 2160-2164). GSTM1 ve GSTT1 gen varyasyonları için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 10).

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

Tablo 10: GSTM1 ve GSTT1 gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
GSTM1	F	5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3'
	R	5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
GSTT1	F	5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3'
	R	5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA- 3'

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
β-globin	F	5'-ACACAACCTGTGTTCACTAGC-3'
	R	5'-CAACTTCATCCACGTTACC-3'

F: Forward; R: Reverse

16. PARAOKSONAZ-1 L55M VE Q192R GEN VARYASYONLARI

PE gelişiminde etkili olan insan serum paraoksonaz-1 (PON1) multifaktöriyel bir antioksidandır. Bu enzim yüksek yoğunluklu lipoprotein olan HDL'ye bağlıdır ve oksidize olmuş olan düşük yoğunluklu lipoproteini (ox-LDL) yok edebilmektedir. PON1 düzeylerindeki azalma sonucunda oksidatif stres artışı gözlenmektedir ve böylece vasküler bozulmaya neden olabilecek olan lipid peroksidasyonu hızlanmaktadır. PON1 geninin 55. ve 192. pozisyonlarında olmak üzere iki varyasyonu belirlenmiştir. Bunlardan 192. pozisyonda olan varyasyon PON1 aktivitesini daha fazla etkilemektedir. PON1 geninde meydana gelen poimorfizmlerin kardiyovasküler bozukluklar, diyabet ve PE ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Homosistein ve PON1 gen varyasyonlarının PE gelişmesinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar olduğu gibi, ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Mostafa, ve Eid, 2013: 317-319; 321).

Endotelial disfonksiyon ile karakterize olan PE'de homosistein ve asimetrik dimetilarginin düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Paraoksonaz-1 enziminin ise serum homosistein düzeylerini etkileyerek PE gelişmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Normotensif gebelerle PE'li hastalar karşılaştırıldığında; preeklampitik gebelerde homosistein ve asimetrik dimetilarginin düzeylerinin artmış olduğunu, ancak paraoksonaz-1 55/192 gen varyasyonlarının PE gelişmesinde genetik bir risk faktörü olmadığını gösteren bir çalışma bulunmaktadır. PE patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan endotelial disfonksiyon homosistein düzeyleri ile ilişkilidir (Mostafa ve Eid, 2013: 317-319; 321).

Paraoksonaz aktivitesi ile PON1 gen varyasyonları genotip dağılımları arasında önemli bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yüksek paraoksonaz aktivitesinin özellikle L55 ve R192 allelleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Böylece düşük anti homosistein tiolakton paraoksonaz aktivitesi (M55 ve Q192 allelleri), vasküler disfonksiyona ve dolayısıyla PE'ye neden olabilmektedir. Yüksek paraoksonaz aktivitesinin (L55 ve R192 allelleri) PE gelişmesinde artmış homosistein düzeyleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma da bulunmaktadır (Mostafa ve Eid, 2013: 317-319; 321). PON-1 L55M VE Q192R gen varyasyonları için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: PON-1 L55M ve Q192R gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
L55M TTG/ATG	F	5'-TTGAGGAAAAGCTCTAGTCCA-3'
	R	5'-GAAAGACTTAAACTGCCAGTCC-3'
Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
Q192R CAA/CGA	F	5'-TTGTTGCTGTGGGACCTGAG-3'
	R	5'-AATCCTTCTGCCACCACTCG-3'

F: Forward; R: Reverse

17. ERVW-1 GEN VARYASYONLARI

Patofizyolojisi oldukça kompleks olan PE'de anormal plasantasyon önemli bir rol oynamaktadır. ERVW-1 geninin ürünü olan protein sinsitin ise, sinsityotrofoblast farklılaşmasında ve optimal plasantasyonda oldukça etkilidir. Sinsitin 1, plasental sitotrofoblastik hücrelerin füzyonuna aracılık eden bir proteindir. Normal fizyolojik şartlar altında sinsitin 1 gen ekspresyonu yüksek düzeyde bulunmaktadır (Priscakova, Petrovic, Lipov, Minarik, Bohmer, Repiska, ve Gbelcova, 2016: 340-343).

ERVW-1 geni kromozom 7q21.2 üzerinde lokalizedir ve bu gen insan endojen retroviral elementler ailesinin (HERV-W) bir üyesidir. Bir pirovirüsten oluşan ERVW-1 gen ekspresyonu transkripsiyonel, transkripsiyon sonrası, translasyonel ve epigenetik düzeyler üzerinde düzenlenmiştir. Sinsitin 1 ekspresyonundaki bozukluğun PE ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İki yönlü bir karaktere sahip olan ERVW-1'in düzenleyici bölgesi; 5' uzun terminal tekrar (5' LTR), retroviral element, distal düzenleyici elementten (DRE) oluşan upstream düzenleyici element (URE), memeli görünür LTR retrotranspozan (MaLR) ve trofoblast özel arttırıcı (TSE) elementlerinden oluşmaktadır. Düzenleyici bölgedeki bu elementler doku tipine bağlı olarak pozitif ya da negatif düzenleyiciler olabilmektedir. Ayrıca GCMA, Sp-1, AP-2, GATA, oct-1, PPAR gama/RXR gibi transkripsiyon faktörleri de ERVW-1 gen ekspresyonunda önemli bir rol oynamaktadır (Priscakova ve diğerleri, 2016: 340-343).

ERVW-1 genindeki yaygın varyasyonlar, -246C>G ve -1340G>T varyasyonlarıdır. -1340G>T gen varyasyonu için allel frekansları Slovak popülasyonda dünya ortalamasından biraz farklı bulunmuşken; Avrupa toplumlarında daha benzer bulunmuştur. -246C>G gen varyasyonu için ise yine Slovak popülasyonda dünya ortalamasından biraz farklı bulunmuştur. -1046G>A ve -30G>A pozisyonlarında da varyasyonlar gözlenmiştir. -1340G>T, -1046G>A ve -246C>G gen varyasyonları transkripsiyonel faktörler için bilinen bağlanma bölgelerini bozmamaktadır, -30G>A gen varyasyonu ise c-Myb onkojeninin bağlanma bölgesinde bulunmaktadır. 3'-LTR bölgesinde oluşan nokta mutasyonlarının sinsitin 1 promoter aktivitesini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Priscakova ve diğerleri, 2016: 340-343). ERVW-1 gen varyasyonları için kullanılan primer dizileri belirtilmiştir (Tablo 12).

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

Tablo 12 : ERVW-1 gen varyasyonu için primer dizileri

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
Bölge 1	F	5'-GCCCAAGCCATCATATCCCC-3'
	R	5'-CCCCTCCCTCTGTGTCTGTA-3'

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
Bölge 2	F	5'-AAAGAAGGAAGAGGCTCCCC-3'
	R	5'-ACCCTCACCCATTCCAAACC-3'

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
Bölge 3	F	5'-TTGCTGGCCTGGCTCTTTAA-3'
	R	5'-GCCACAAATGACTGCAGTGA-3'

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
Bölge 4	F	5'-ACTGAGTCACATGATCTTCACTG-3'
	R	5'-AGAGTGAAATAGCATGAAAACAGCT-3'

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
Bölge 5	F	5'-GCAAAAACGCCTGGAGATACA-3'
	R	5'-ATCCAGAGGGATGGGAGTCAG-3'

Gen Varyasyonları	Primer	Primer Dizileri
Bölge 6	F	5-TGCAACTGCACTCTTCTGGT-3'
	R	5'-CCACTTTGGATGTCCGTTTCG-3'

F: Forward; R: Reverse

18. SONUÇ

Patogenezi tam olarak açıklanamamış olan PE gelişiminde genetik ve çevresel faktörler bir arada rol oynamaktadır. PE gelişiminde rol oynayan genlerin ve bu genlerde ortaya çıkan genetik varyasyonların belirlenmesi, bu gen varyasyonlarının rol oynadığı fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesini sağlayacaktır. Kişisel genetik yatkınlığın belirlenmesi, zamanında ve etkin koruyucu tedbirlerin alınabilmesini sağlayacak, ilaçlara olan kişisel duyarlılığın bilinmesi en doğru ilaç ve dozla tedaviyi mümkün kılacaktır. Bilgilendirme amaçlı gerçekleştirilmiş bu çalışmanın ayrıca hastalığın erken teşhis ve tanısının saptanmasında yardımcı bilgiler verebileceği düşünülmektedir.

19. KAYNAKÇA

Adrianna, B-Z., Agnieszka, S-Mr., Magdalena, B., Grażyna, K. ve Krzysztof, D. (2012). Contribution of maternal-fetal adrenomedullin polymorphism to gestational hypertension and preeclampsia-gene-gene interaction pilot study. *Ginekol Pol*, 83, 494-500.

Aggarwal, S., Dimri, N., Tandon, I. ve Agarwal, S. (2011). Preeclampsia in North Indian women: the contribution of genetic polymorphisms. *J. Obstet. Gynaecol. Res*, 37 (10): 1335-1341. doi:10.1111/j.1447-0756.2010.01523.x.

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

Alkanlı, N. (2014). *İskemik İnmeli Hastalarda CALCA, MTHFR Gen Polimorfizmleri ile Plazma Total Homosistein Düzeylerinin Araştırılması* (Yayımlanmamış doktora tezi). Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne.

Al-Khafaji, S.M., Al-janabi, A.M., Al-ghzaly, B., Faris, S.A. (2015). Genetic Aspect of Iraqi Pregnant Women with Pre-Eclampsia. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 4 (9): 2319-7064.

Anvar, Z., Saadat, I., Namavar-Jahromi, B. ve Saadat, M. (2011). Genetic Polymorphisms of Glutathione S-Transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) and Susceptibility to Preeclampsia: A Case-Control Study and A Meta-Analysis. *EXCLI Journal*, 10: 44-51.

Bouba, I., Makrydimas, G., Kalaitzidis, R., Lolis, D.E., Siamopoulos, K.C. ve Georgiou, I. (2003). Interaction between the polymorphisms of the renin-angiotensin system in preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 110: 8-11. doi:10.1016/S0301-2115(03)00046-0.

Cheng, D., Hao, Y., Zhou, W. ve Ma, Y. (2013). Vascular Endothelial Growth Factor +936C/T, -634G/C, -2578C/A, and -1154G/A Polymorphisms with Risk of Preeclampsia: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 8 (11): e78173. doi:10.1371/journal.pone.0078173.

Choi, H., Kang, J.Y., Yoon H. S., Han, S.S., Whang, C.S., Moon, I. G., Shin, H-H. ve Park, J. B. (2004). Association of Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensinogen Gene Polymorphisms with Preeclampsia. *J Korean Med Sci*, 19: 253-7.

EL Baz, R.A., Ramadan, M.M., Fayad, E., Shaltot, A.A. ve EL Shershabby, E.M. (2014). Comparative Study on the Effect of C667T and A1298C Polymorphism in Preeclampsic Cases. *The Egyptian J ournal of Hospital Medicine*, 56: 355-367. doi: 10.12816/0005582.

Haram, K., Mortensen, J.H. ve Nagy, B. (2014). Genetic Aspects of Preeclampsia and the HELLP Syndrome. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Pregnancy*, 1-13. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/910751>.

Kamal, M.A., Elsaadany, Z.A., Fouad, N.B., A. Elaal, A.A., Makhoul, M.M., Shabaan, M.M. ve A. Elrahman, D.R. (2012). Genetic Polymorphism of Microsomal Epoxide Hydrolase Enzyme Gene in Preeclamptic Females. *Am J Med Sci*, 343 (4): 291-294.

Kılıççı, Ç., Bayram, B., Önlü, H., Bozari, S. ve Mutlu, F. (2012). Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1) Gene 4G/5G and p53 Codon72 Polymorphisms and Genetic Susceptibility to Endometriosis PAI-1 4G/5G, p53 codon 72, Endometriosis. *Van Tıp Dergisi*, 19 (2): 78-82.

Kusmierska-Urban, K., Rytlewski, K. ve Huras, H. (2015). Associations of ACE I/D and AGT M235T Gene Polymorphisms with the Gestational Hypertension and the Fetal Growth. *Obstet Gynecol Int J*, 2(1): 00026.

Mostafa M. ve Eid, M.A. (2013). Association of Homocysteine, Asymmetric Dimethylarginine and L55M and Q192R Polymorphisms of Paraoxonase-1 Gene with Preeclampsia. *Med. J. Cairo Univ*, 81 (1): 317-323.

Ni, S., Zhang, Y., Deng, Y., Gong, Y., Huang, J., Bai, Y. ve Zhou, R. (2012). AGT M235T polymorphism contributes to risk of preeclampsia: evidence from a meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 13(3) 379-386. doi: 10.1177/1470320312440903.

Pinheiro, M.B., Gomes, K.B., Ronda, C., Guimarães, G.G., Freitas, L.G., Teixeira-Carvalho, A., Martins-Filho, O.A. ve Dusse, L.M. (2015). Severe preeclampsia: Association of genes polymorphisms and maternal cytokines production in Brazilian population. *Cytokine*, 71: 232-237.

Priscakova, P., Petrovic R.K.J., Lipov J., Minarik G., Bohmer D., Repiska V. ve Gbelcova H. (2016). ERVW-1 gene polymorphisms related to preeclampsia. *Bratisl Med J*, 117 (6): 340-344. doi: 10.4149/BLL_2016_067.

PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ GENETİK VARYASYONLAR

Roberts, C.B., Rom, L., Moodley, J. ve Pegoraro, R. J. (2004). Hypertension-related gene polymorphisms in pre-eclampsia, eclampsia and gestational hypertension in Black South African women. *Journal of Hypertension*, 22:945-948.

Salimi, S. (2015). The Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Preeclampsia Susceptibility. *Gene Cell Tissue*, 2(1): e26869.

Sandoval-Carrillo, A., Aguilar-Duran, M., Vázquez-Alaniz, F., Castellanos-Juárez, F.X., Barraza-Salas, M., Sierra-Campos, E., Téllez-Valencia, A., La Llave-León, O. ve Salas-Pacheco, J.M. (2014). Polymorphisms in the GSTT1 and GSTM1 genes are associated with increased risk of preeclampsia in the Mexican mestizo population. *Genet. Mol. Res*, 13 (1): 2160-2165.

Sandoval-Carrillo, A., Méndez-Hernández, E.M., Vazquez-Alaniz, F., Aguilar-Durán, M., Téllez-Valencia, A., Barraza-Salas, M., Castellanos-Juárez, F.X., Llave-León, O.L. ve Salas-Pacheco, J.M. (2014). Polymorphisms in DNA Repair Genes (APEX1, XPD, XRCC1 and XRCC3) and Risk of Preeclampsia in a Mexican Mestizo Population. *Int. J. Mol. Sci*, 15: 4273-4283; doi:10.3390/ijms15034273.

Sziller, I., Babula, O., Hupuczi, P., Nagy, B., Rigo, B., Szabo, G., Papp, Z., Linhares, I.M. ve Witkin, S.S. (2007). Mannose-binding lectin (MBL) codon 54 gene polymorphism protects against development of pre-eclampsia, HELLP syndrome and pre-eclampsia-associated intrauterine growth restriction. *Molecular Human Reproduction*, 13 (4) 4: 281-285. doi:10.1093/molehr/gam003.

Valenzuela, F.J., Perez-Sepulveda, A., Torres, M.J., Correa, P., Repetto, G.M. ve Illanes, S.E. (2012). Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Pregnancy*, Article ID 632732, 1-8 doi:10.1155/2012/632732.

Wang, X., Bai, T., Liu, S., Pan, H. ve Wang, B. (2014). Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(6): e100789. doi:10.1371/journal.pone.0100789.

Yaghmaei, M., Salimi, S., Mokhtari, M., Naghavi, A., Saravani, M. ve Farajian-Mashhadi, F. (2011). Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and risk of preeclampsia in South East of Iran. *African Journal of Biotechnology*, 10 (52): 10712-10717. doi: 10.5897/AJB11.895.

Ye, Y., Vattai, A., Zhang, X., Zhu, J., Thaler, C.J., Mahner, S., Jeschke, U. ve von Schönfeldt, V. (2017). Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. *Int. J. Mol. Sci*, 18: 1651; doi:10.3390/ijms18081651.

Yu, C.K.H., Casas, J.P., Savvidou, M.D., Sahemey, M.K., Nicolaides, K.H. ve Hingorani, A.D. (2006). Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (Glu298Asp) and development of pre-eclampsia: a case-control study and a meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 6:7 doi:10.1186/1471-2393-6-7.

Zeng, F., Zhu, S., Wong, M. C-S., Yang, Z., Tang, J., Li, K. ve Su, X. (2016). Associations between nitric oxide synthase 3 gene polymorphisms and preeclampsia risk: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 6:23407. DOI: 10.1038/srep23407.

Zitouni, H., Gannoum, M.B.A., Raguema, N., Maleh, W., Zouari, I., El Faleh, R., Guibourdenche, J., Almawi, W. Y. ve Mahjoub, T. (2018). Contribution of angiotensinogen M235T and T174M gene variants and haplotypes to preeclampsia and its severity in (North African) Tunisians. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 1-7.

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ VE KİMYASAL İÇERİĞİ

Merve Ayşe Esen¹, Ayşe Kübra Karaboğa Arslan^{1*}, Leyla Paşayeva²

¹ Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, 38039, Melikgazi, KAYSERİ,

aysekubrakaraboga@gmail.com

² Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, 38039, Melikgazi, KAYSERİ

***Sorumlu Yazar**

1. GİRİŞ

Tıbbi ve yenilebilir bitkiler tarih boyunca çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve/veya tedavisinde kullanılmış olmasının yanı sıra, bugün hem bu bitkilerin hem de bu bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşiklerin kullanımı çeşitli etki çalışmalarıyla kanıtlanmakla birlikte önem arz etmektedir (Çetinkaya ve Yıldız, 2018).

Bu çalışmada halk arasında farklı türleri yenilerek tüketilen ve geleneksel tıbbi amaçla kullanılan *Eryngium* L. cinsinin biyolojik aktivitelerinin bilimsel literatürüne genel bir bakış sunulmaktadır. Bu kapsamda çalışmanın içeriğini *Eryngium* cinsinin botanik özellikleri ve dağılımı, etnofarmakolojisi, kimyasal içeriği ve çeşitli biyolojik etkileri ile ilişkili literatürün mevcut durum verileri oluşturmaktadır.

1.1. *Eryngium* Cinsinin Botanik Özellikleri ve Dağılımı

Apiaceae familyası, içerdiği tür sayısı bakımından büyük familyalardan biridir. Özel Bitki Alanları ile ilgili yapılan bir çalışmada 136 endemik tür belirlenmiştir. Familya üyeleri genellikle Akdeniz ve Doğu Anadolu Bölgesi'nde yayılış göstermektedir (İscan, Özek, Özek, Duran, ve Baser, 2004).

Apiaceae familyasına ait birçok bitki türünün başta gastrointestinal sistem olmak üzere solunum, dolaşım ve ürogenital sistemler üzerinde tıbbi etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Baytop, 1999; Berenbaum, 2001; İscan vd., 2004). Bunun yanında uyarıcı, sedatif, antispazmodik, afrodizyak etkilere sahip olduğu birçoğunun da yaralar için topikal uygulamalarda, yanma, böcek sokmaları, ısıırıklar ve deri döküntülerinde kullanıldıkları nadiren de kellik, hıçkırık ve siğillere iyi geldiği, bazen de akıl hastaları ve alkol bağımlıları üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (İşcan vd., 2004; French 1971).

Umbelliferae–Apiaceae familyasının Saniculoidea subfamilyasına dahil *Eryngium* cinsi dünya genelinde 317 taxa ile (Erdelmeier, Sticher, 1986) Türkiye’de ise 10’u endemik 24 taxa ve 23 türle temsil edilmektedir (Davis, 1965; Güner vd., 2000). *Eryngium* türleri Türkiye’de halk arasında boğa dikenini, eşek dikenini, deve dikenini, göz dikenini, tengel dikenini ve deve elması isimleri ile bilinir. Türkiye’de 20 kadar *Eryngium* türü bulunmakta ve bunlar bir ayırım yapılmadan halk arasında kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

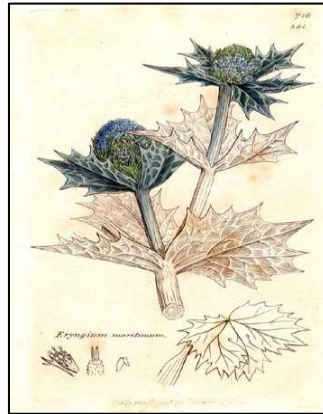
Eryngium cinsine dahil olan bitkiler tüysüz, çok yıllık, iki yıllık veya tek yıllık bitkilerdir. Çiçeklenme genellikle dallı. Çiçekler sapsız dikenli brakteler bir involukrum tarafından kapitula içinde bulunur. Brakteoller (pullar), tüm veya tepede üç kısa sivri uçlu, keskin. Sepaller belirgin, sert.

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

Yapraklar mavi veya yeşilimsi, sepallerden daha kısadır. Meyve oval; rulman ölçekli benzeri çıkıntılar; karpofor yoktur (Davis, 1965).

1.2. *Eryngium* Türlerinin Etnofarmakolojik Kullanımı

Bu cinse dahil olan bitki türleri ile ilgili kayıtlı geleneksel kullanımlar çok fazla ve çeşitli olup genellikle tıbbi amaçlıdır. *Eryngium* türlerinin dünyada farklı bölgelere özgü kullanım alanları mevcuttur. İngiltere’de 17. ve 18. yy.’da *E. maritimum* (Şekil 1) bitkisi afrodizyak etkili mum ve pastil yapımında kullanılmıştır. Günümüzde ise bitkinin diüretik etkileri ön plana çıkmaktadır. Toz halindeki lapa şekli ise doku yenilenmesini sağlamak amacıyla topikal olarak uygulanmaktadır (“Plants for a future”, t.y.).



Şekil 1: *Eryngium maritimum* (Foto: English botany; or, coloured figures of British plants by James Edward Smith. London, C.E. Sowerby, 1836, 2. edition, volume 3, plate 381.)

Orta Doğu’da ise *E. maritimum* bitkisi karaciğer hastalıklarından korunmak için kullanılırken (Azaizeh, Saad ve Khalil, 2006), bitkinin kökleri böbrek taşı ve kist tedavisinde kullanılmaktadır (Abu-Rabia, 2005).

E. foetidum bitkisi Karayipler’de menstrüel ağrıyı azaltmak ve doğumu hızlandırmak amacıyla kullanılırken Guana’da ise antimalaryal amaçlı kullanılmaktadır (Lans, 2007).

E. campestre bitkisinin (Şekil 2) ise antispazmodik ve diüretik etkisinin yanı sıra prostatit, assit (karın içinde sıvı toplanması), böbrek ve mesane yolları hastalıkları, iktidarsızlık, deri hastalıkları ve solunum yolları ile ilgili rahatsızlıklarda kullanımı olduğu bilinmektedir. Lokal olarak diş ve orta kulak ağrılarında, göz enfeksiyonlarında kompres halinde uygulandığı bildirilmektedir (Bylebyl, Poschlod ve Reisch, 2008).

Yemeklerde de *Eryngium* türlerinin kullanıldığı görülmektedir. Uzun kişniş olarak adlandırılan *E. foetidum*, Tayland, Malezya ve Singapur’da kişnişle veya kişnişin yerine kullanılmaktadır.

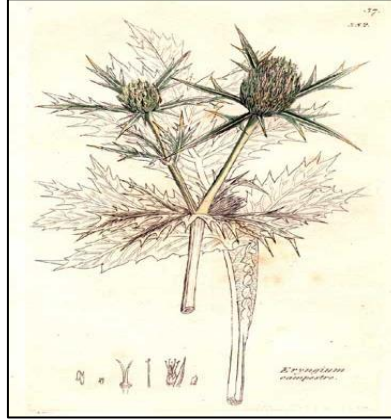
Türkiye’nin çeşitli bölgelerinde *Eryngium* türleri farklı amaçlarla kullanılmaktadır. *E. campestre* var. *virens*’in halk arasındaki kullanım alanları prostat ve meme kanseri, ülser, sarılık, solunum sistemi rahatsızlıkları, hemoroit, şeker hastalığı, yara tedavisi, görme zayıflığı ve akciğer hastalığı şeklinde sıralanabilir. Ayrıca cinsel gücü artırıcı ve diüretik etkileri için kullanılmaktadır.

Şanlıurfa’da ‘çistok’ olarak bilinen *E. creticum*’un ise dikenli oluşmadan tazeyken toplanmış gövdesi ve yaprakları yenilmektedir (Akan, Korkut ve Balos, 2008).

E. billardieri mide ağrısı, nezle, bronşit, hemoroid, mantar tedavisi, böbrek ağrısı, diş ağrısı ve sinüzit tedavisinde kullanılmaktadır. *E. creticum* böbrek iltihabında, öksürük ve ülser tedavisinde kullanılmaktadır. *E. campestre*’nin iştah açıcı, idrar artırıcı ve cinsel gücü artırıcı etkilerinden faydalanılmaktadır. *E. bithynicum*’un kökü, kabuğu soyulduktan sonra yenerek guatr tedavisinde

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

kullanılırken lapa haline getirilmiş formu haricen çiban tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir. *E. glomeratum* ise sindirim ve solunum sistemi rahatsızlıklarında kullanılmaktadır (Tuzlacı, 2016).



Şekil 2: *Eryngium campestre* (Foto: English botany; or, coloured figures of British plants by James Edward Smith. London, C.E. Sowerby, 1836, 2. edition, volume 3, plate 382)

1.3. *Eryngium* Türlerinin Kimyasal İçeriği

Eryngium türleri ile yapılan fitokimyasal çalışmalarda tanen türevi maddeler, saponinler, alkaloidler, asetilen, flavonoidler, kumarin türevi bileşikler, triterpenik saponinler, monoterprenik glikozitler, kemferol, klorojenik asit, kafeik asit, lutein ve β -karoten bulunduğu tespit edilmiştir (Erdem, 2009). İncelenen bazı literatürlerde *Eryngium* türlerinden 25 kadar saponin bileşiği izole edildiği ve bunların da büyük çoğunluğunun polihidroksi oleanen tip triterpen saponin olduğu bildirilmiştir. Ör.; 3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukuronopiranozil-22-O- β , β -dimetilakriloil-A1-barrigenol, 3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukuronopiranozil-22-O-angeloil-R1-barrigenol, 3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukuronopiranozil-21-O-asetil-22-O-angeloil-R1-barrigenol, 3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukuronopiranozil-21-O-asetil-22-O- β , β -dimetilakriloil-R1-barrigenol (Kartal vd., 2005; Kartal vd., 2006; Zhang vd., 2008).

Yapılan bazı fitokimyasal çalışmalarda, *E. bromeliifolium* türünden 3-O- β -D-glukopiranozil oleanolik asit 28-O- β -D-ksilopiranozit, betulinik asit, betulinik asit 3-O- β -D-glukopiranozit, betulinik asit-3-O- β -D-glukopiranozit (1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glukopiranozit (Hiller vd., 1974; Wang vd., 2012), *E. macrocalyx* (*E. incognitum*) bitkisinden oleanolik asit, 22-(2-metil-2-bütenoat)-olean-12-en-3,15,16,22,28-pentol, kemferol 3- β -D-glukopiranozil-7-O- α -L-ramnopiranozit, D-mannitol (Assenov ve Gevrenova, 1991; Ikramov vd., 1976; Wang vd., 2012), *E. maritimum*'dan R1-barrigenol ve A1-barrigenol adlı triterpenoit yapısında bileşikler, barringtogenol C, 22 α -hidroksieritrodil, izokersitrin, astragalin, kemferol 3- β -D-glukopiranozil-7-O- α -L-ramnopiranozit, 10-hentriakontanon, piperidin-2-karboksilik asit (Nacef vd., 2008; Wang vd., 2012), *E. creticum* bitkisinden 3-(β -D-glukopiranoziloksimetil)-2,4,4-trimetil-2,5-sikloheksadien-1-on, kersetin, 6,7-dimetoksikumarin, deltoin, (+)-Marmesin, 1- β -D-Glukopiranoziloksi-3-metoksi-5-hidroksibenzen, β -sitosterol 3-O- β -D-glukopiranozit, eikosa-8,11-dien-18-ol-2-on, D-galaktitol, D-mannitol, ering-9-en-15-al (Garcia vd., 1999; Le Claire vd., 2005; Thiem vd., 2011; Wang vd., 2012; Wolfe vd., 2000; Zhang vd., 2008) ve *E. giganteum* bitkisinden 15-hidroksi- α -muurolen, 15-oksi- α -muurolen, 15-nor- α -muurolen, (+)-ledol, (+)-spatulanol, trans- β -farnesen, izokersitrin, kemferol 3,7-di-O- α -L-ramnopiranozit (Nacef vd., 2008; Muckensturm vd., 2010; Wang vd., 2012) izole edildiği bildirilmiştir.

Bunun dışında *E. campestre*'nin yerüstü kısımlarından 3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukuronopiranozil-22-O- β , β -dimetilakriloil-A1-barrigenol, 3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukuronopiranozil-22-O-angeloil-R1-barrigenol, 3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukuronopiranozil-21-O-asetil-22-O-angeloil-R1-barrigenol, 3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukuronopiranozil-21-O-asetil-22-O- β , β -dimetilakriloil-R1-barrigenol, 3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukuronopiranozil-22-O-angeloil-28-O-asetil-R1-barrigenol, 3-O- β -D-glukopiranozil-

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

(1→2)-[α-L-ramnopiranozil -(1→4)]-β-D-glukronopiranozil -22-O- angeloil -R₁-barrigenol, 3-O-β-D-glukopiranozil -(1→2)-[α -L- ramnopiranozil -(1→4)]-β-D- glukronopiranozil -22-O-β,β-dimetilakrilol-A₁-barrigenol, 3-(β-D-glukopiranoziloksimetil)-2,4,4-trimetil-2,5-sikloheksadien-1-on, 3-(β-D- glukopiranoziloksimetil)-2,4,4-trimetil-2-sikloheksen-1-on, kersitrin, kersetin, izokersetin, rutin, astragalin, luteolin 7-O-β-D-glukopiranozit, kemferol 7-O-α-L-ramnopiranozit, kemferol 3,7-di-O- α-L- ramnopiranozit, kemferol 3-O-β-D-(2'-p-E-hidroksisinnamoil) -glukopiranozit, kemferol 3-O-β-D-(2'-p-Z- hidroksisinnamoil)- glukopiranozit, egelinol benzoat, agasillin, egelinol, R-(+)-3'-O-β-D-glukopiranozil rozmarinik asit, D-mannitol bileşiklerinin (Hiller, 1981; Kartal vd., 2006; Le Claire vd., 2005; Nacef vd., 2008; Wang vd., 2012; Zhang vd., 2008), *E. yuccifolium*'dan Erinjiosit A, Erinjiosit B, Erinjiosit C, Erinjiosit D, Erinjiosit E, Erinjiosit F, Erinjiosit G, Erinjiosit H, Erinjiosit I, Erinjiosit K, Erinjiosit L, 21 β-angeliloksi-3 β -[β -D-glukopiranozil-(1→2)]-[β-D-ksilopiranozil-(1→3)]-β-D-glukronopiranoziloksiolean-12-en-15 α, 16 α, 22 α, 28-tetrol, Sanikulasaponin III, kemferol-3-O-(2-O-trans-p-metoksikumarol-6-O-trans-p-kumarol)-β-D-glukopiranozit, Kemferol-3-O-(2,6-di-O-trans-p-kumarol)-β-D- glukopiranozit, 3,4-dihidroksifenil kafeat, (4-β-D-glukopiranoziloksi)-3-hidroksifenil kafeat, kafeik asit, falkarinon, falkarinol, yuccifolol, 1,8-heptadekadien-4,6-diyn-3,9-diol bileşiklerinin izole edildiği literatürde mevcuttur (Kartnig ve Wolf, 1993; Hohmann vd., 1997; Le Claire vd., 2005; Nacef vd., 2008; Zhang vd., 2008; Wang vd., 2012).

E. planum bitkisinden ise R₁-barrigenol, A₁-barrigenol, barringtogenol C, erynginol A, kemferol 3,7-di-O- α-L- ramnopiranozit, Kemferol-3-O-(6-O-β-D-glukopiranozil)-β-D-galaktopiranozit, cis-krisantenil asetat, cis-krisantenil hekzanoat, cis-krisantenil oktanoat, 1-Kestoz, D-glukoz (Garcia vd., 1999; Nacef vd., 2008; Thiem vd., 2011; Wolfe vd., 2000; Wang vd., 2012) ve *E. caucasicum* ve *E. octophyllum*'dan R₁-barrigenol, A₁-barrigenol (Wang vd., 2012) izole edilmiştir.

E. dichotomum bitkisinden 5-[(β-D glukopiranoziloksi)metil]-4-hidroksil-4-[(1E,3S)-3-hidroksil-1-butenil]-3,5-dimetil-2-sikloheksen-1-on, naringenin 7-O-α-L- ramnopiranozil-(1→2)-O-β-D- glukopiranozit, Stigmasterol 3-O-β-D-glukopiranozit, sükroz, 2-O-metil-α-D-fruktofuranol, D-furanol, D-mannitol (Garcia vd., 1999; Nacef vd., 2008; Thiem vd., 2011; Wolfe vd., 2000; Wang vd., 2012), *E. variifolium*'dan izoferulil senecioat, *E. paniculatum*'dan (-)-2,4,4-trimetil-3-formil-2,5-sikloheksadienil angelat (Muckensturm vd., 2010), *E. bourgatii* bitkisinden O-[2-angeliloksimetil-cis-crotonoil]-ferulol, O-[2-angeliloksimetil-cis-crotonoil]-izoferulol, O-[2-(2-metil-bütiriloksimetil)-cis-crotonoil]-ferulol, O-[2-(2-metil-butiriloksimetil)-cis-crotonoil]-izoferulol, O-[2-izovaleriloksimetil)-cis-crotonoil]-izoferulol, Skopoletin, R-(+)-3'-O-β-D-glukopiranozil rozmarinik asit, falkarinon, falkarinolon, falkarinol, (Z)-6-pentil-2-[2-oksobütin-(3)-iliden]tetrahidropiran, (E)-6-pentil-2-[2-oksobütin-(3)-iliden]tetrahidropiran, 2,3,4-trimetilbenzaldehit, 2,3,6-trimetilbenzaldehit, 2-angeliloksimetil-cis-krotonik asit metil ester, 2-(2-metil-bütiriloksimetil)-cis-krotonik asit metilester, 2-izovaleriloksimetil-cis-krotonik asit metilester, (Garcia vd., 1999; Le Claire vd., 2005; Thiem vd., 2011; Wang vd., 2012; Wolfe vd., 2000; Zhang vd., 2008), *E. serbicum*'dan O-[2-angeliloksimetil-cis-crotonoil]-ferulol, O-[2-angeliloksimetil-cis-crotonoil]-izoferulol, O-[2-(2-metil-bütiriloksimetil)-cis-crotonoil]-ferulol, O-[2-(2-metil-butiriloksimetil)-cis-crotonoil]-izoferulol, O-[2-izovaleriloksi metil)-cis-crotonoil]-izoferulol, 2,3,4-trimetilbenzaldehit, 2,3,6-trimetilbenzaldehid, 2-angeliloksi metil-cis-krotonik asit metil ester, 2-(2-metil-bütiriloksimetil)-cis-krotonik asit metilester, 2-izovaleriloksimetil-cis-krotonik asit metilester (Garcia vd., 1999; Thiem vd., 2011; Wang vd., 2012, Wolfe vd., 2000), *E. ilicifolium*'dan (Prantşimgin) 2-(7-okso-2,3-dihidrofuro[3,2-g]kromen-2-yl)propil 3-metilbüt-2-enoat, (+)-Marmesin, *E. alpinum*'dan R-(+)-Rozmarinik asit, R-(+)-3'-O-β-D-glukopiranozil rozmarinik asit, klorojenik asit (Le Claire vd., 2005; Zhang vd., 2008), *E. foetidum* bitkisinden β-sitosterol, stigmasterol, kampesterol, brassikasterol, 3-α-kolesterol, (-)-kolesterol, Δ⁵-avenosterol, Δ⁵-avenasterol, Δ^{5,24}-stigmastadienol (Garcia vd., 1999; Wolfe vd., 2000; Thiem vd., 2011; Wang vd., 2012), *E. agavifolium*'dan brassikasterol, (8E)-1,8-heptadekadien-4,6-diyn-3,10-diol, (Z)-15-hidroksi-9,16-heptadekadien-11,13-diin-8-on, (E)-15- hidroksi -9,16- heptadekadien -11,13-diin-8-on, hekzadekanoik asit, (9Z,11Z)-9,11-oktadekadienoik asit, metil ester, (7Z)-7-hekzadeken-1-ol, 1-asetat ve *E. varrifolium*'dan 2,3,4-trimetilbenzaldehit, 2,3,6-trimetilbenzaldehit bileşiklerinin izole edildiği literatürde gösterilmiştir (Garcia vd., 1999; Wolfe vd., 2000; Thiem vd., 2011; Wang vd., 2012).

2. IN VITRO ÇALIŞMALAR

2.1. Antimikrobiyal Aktivite

Yapılan bir çalışmada *E. campestre*, *E. thorifolium* ve *E. creticum*'un uçucu yağlarının kimyasal bileşimi Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC/MS) ile incelenmiştir. Uçucu yağların metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşunu inhibe edici aktiviteleri agar disk difüzyon yöntemi ile test edilmiştir. Sonuç olarak, *E. thorifolium* uçucu yağının anti-MRSA aktivitesi diğerlerinden daha yüksek bulunmuştur (Çelik, Aydınlık, ve Arslan, 2011).

Makki vd. (2015) yaptığı bir çalışmada Lübnan'da yetişen 2 bitkinin- *E. creticum* ve *Centranthus longiflorus*'un antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Antibakteriyel aktivite için gram-(+) (*S. epidermidis*, *S. aureus* ve *E. faecalis*) ve gram-(-) (*E. coli* ve *P. aeruginosa*) bakterileri kullanılmıştır. *E. creticum*'un yaprak, kök ve gövdesinden elde edilen su ve etanol ekstraktlarının minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyonunun (MBK) bulunması için mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Sonuç olarak, *E. Creticum*'un su ekstresi etanol ekstresinden daha güçlü bir antibakteriyel aktivite göstermiş olup gram-(+) bakteriler daha duyarlı görülmüştür (Makki vd., 2015).

Yapılan başka bir çalışmada Filistin'de halk hekimliğinde kullanılan 20 bitki türünün etanol ve su ekstraktlarının 5 farklı bakteri türüne (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* ve *P. aeruginosa*) ve bir mayaya (*C. albicans*) karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Antimikrobiyal testler disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır. *E. creticum*'un toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ve su ekstraktları 200 mg/ml konsantrasyonunda uygulanmış ve bakteriler ile 24 sa., *C. albicans* ile 48 sa. muamele edilmiştir. Sonuç olarak çalışılan bitkilerin %90'ı antimikrobiyal aktivite açısından etkili bulunmuştur (Ali-Shtayeh, Yaghmour, Faidi, Salem, ve Al-Nuri, 1998).

Landoulsi vd. (2016) yaptığı bir çalışmada *E. glomeratum* ve *E. barrelieri* bitkilerinin toprak üstü kısımları ve köklerinden elde edilen uçucu yağların kimyasal bileşimi ve uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir. Uçucu yağın kimyasal bileşiminin tayininde GC ve GC/MS teknikleri kullanılmıştır. Uçucu yağların antimikrobiyal aktivitesi 13 gram-(+) ve 22 gram-(-) patojenik bakteri suşu ve bir mayaya karşı test edilmiştir. Aktivite tayininde 2 µg/ml-1250 µg/ml arasında değişen 10 farklı konsantrasyon kullanılmıştır. Sonuç olarak, *E. glomeratum*'dan elde edilen uçucu yağın 36 patojenin 15'ine karşı etkili olduğu ve MİK değerlerinin 2-312 µg/ml arasında değiştiği bulunmuştur. *E. barrelieri*'de ise MİK değerleri 9 ila 625 µg/ml arasında değişmekte olup 11 patojeni etkilemiştir. Ayrıca her iki uçucu yağda gram-(+) karşı daha etkili bulunmuştur (Landoulsi vd., 2016).

Başka bir çalışmada ise *E. foetidum* L.'nin ekstresinden ZnO nanoparçacıkları (ZnO NP) biyosentezlenmiştir. ZnO NP'nin antimikrobiyal aktivitesini tayin etmek için agar difüzyon tekniği kullanılırken; deney grubu olarak *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *S. pneumonia* bakterileri seçilmiştir. ZnO NP'ler; 10, 20 ve 30 µg/ml konsantrasyonlarda 50 µl hacminde olacak şekilde kuyucuklara eklenmiştir. Pozitif kontrol olarak siprofloksasin ve sefalekssin; negatif kontrol olarak dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılmıştır. Deney sonunda inhibisyon bölgeleri ölçülmüş ve antimikrobiyal aktiviteye karar verilmiştir. ZnO NP'nin *P. aeruginosa* ve *E. coli*'de oluşturduğu maksimum inhibisyon zonu sırasıyla 32,23 ± 0,62 ve 28,77 ± 1,30 mm bulunmuştur. ZnO NP'nin *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakterilerine karşı güçlü bir antibakteriyel aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır (Begum, Ahmaruzzaman, ve Adhikari, 2018).

Castillo-Juárez vd. (2008) yaptığı bir çalışmada *E. carlinae*'nin toprak üstü kısımlarından hazırlanan su ve metanol ekstraktlarının anti-*H. pylori* aktivitesi incelenmiştir. Aktivite tayini için agar dilüsyon yöntemi kullanılırken; su ekstresi 125, 250, 500 ve 1000 µg/ml, metanol ekstresi ise 7,8; 15,6; 31,2; 62,5; 125; 250 ve 500 µg/ml konsantrasyonlarda uygulanmıştır. *E. carlinae*'nin metanol ekstresinin MİK değeri 31,2 µg/ml ve su ekstresinin MİK değeri 1000 µg/ml bulunmuştur Sonuç

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

olarak; *E. carlinae*'nin metanol ekstresi *H. pylori*'nin büyümesini inhibe etmiştir (Castillo-Juárez vd., 2008).

2.2. Antiviral Aktivite

Yapılan bir çalışmada *E. alpinum* ve *E. amethystinum*'un toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağların antiviral aktivitesi ve kimyasal bileşimi Gaz kromatografisi (GC-FID) tekniği ile araştırılmıştır. Deney sonunda *E. alpinum* ve *E. amethystinum*'un uçucu yağının salatalık mozaik virüsünün konakçısı *Chenopodium quinoa*'daki lezyonları azalttığı bildirilmiştir (Dunkiç, Vuko, Bezić, Kremer, ve Rušćić, 2013).

2.3. Antifungal Aktivite

E. duriaei subsp. *juresianum* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antifungal etkisinin araştırıldığı bir çalışmada GC, GC-MS ve ¹³C NMR yöntemleriyle uçucu yağın analizi yapılmıştır. Bu amaçla 7 dermatofit mantar türüne (*Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* ve *M. gypseum*) makrodilüsyon metodu ile uçucu yağ uygulanmıştır. Pozitif kontrol olarak flukanazol tercih edilmiştir. Deney sonucunda uçucu yağın patojenik dermatofitlere karşı spesifik aktivitesi olduğu bu aktiviteye de büyük olasılıkla karyofillenden türemiş bileşiklerin neden olduğu bulunmuştur (Cavaleiro vd., 2011).

Yapılan başka bir çalışmada *E. creticum*'un yapraklarından hazırlanan petrol eteri ve metanol ekstrelerinin antifungal aktivitesi test edilmiştir. Çalışmada deney grubu olarak 6 fitopatojenik mantar (*Botrytis cinerea*, *Alternaria solani*, *Penicillium* sp., *Cladosporium* sp., *Fusarium oxysporum* sp. *melonis* ve *Verticillium dahlia*) kullanılmıştır. Antifungal aktivite tayini için yapılan misel inhibisyon testi ve spor çimlenme testlerinde uygulanan ekstrenin nihai konsantrasyonu 2 ml ekstre/98 ml Patates Dekstroz Agarı (PDA)'dır. Sonuç olarak; *E. creticum*'un misel inhibisyonu yapmadığı, spor çimlenmesini ise en az 2 mantar türünde %95 oranında inhibe ettiği gözlenmiştir (Abou-Jawdah, Sobh, ve Salameh, 2002).

2.4. Amebisidal Aktivite

Yapılan bir çalışmada *E. planum*'un yapraklarından ve köklerinden elde edilen etanol ekstrelerinin İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ve Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile belirlenmiş fraksiyonlarının, *Acanthamoeba castellanii*'ye karşı amebisidal aktivitesi *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapraklardan elde edilen flavonoit fraksiyonu, flavonoit-saponin fraksiyonu, saponin fraksiyonu ve fenolik asit fraksiyonu ile köklerden elde edilen saponin fraksiyonu ve fenolik asit fraksiyonu 1-5 mg/ml konsantrasyon aralığında 0-72 sa. uygulanmıştır. Hemen hemen tüm fraksiyonlar (flavonoit fraksiyonu hariç), trofozoitlerde zamana ve doza bağlı bir amebistatik aktivite göstermiştir (Derda, Thiem, Budzianowski, Wojt, ve Wojtkowiak-Giera, 2013).

2.5. Antiprotozoal Aktivite

Fokialakis vd. (2007) yaptığı bir çalışmada Yunanistan'ın Girit adasındaki 65 bitki türünün farklı kısımlarından 249 ekstre elde edilmiş olup *in vitro* antiprotozoal aktivite açısından araştırılmıştır. Çalışılan bitkiler arasında *Eryngium* türleri de (*E. Ternatum*, *E. Amorginum*, *E. campestre* L., *E. creticum* Lam. ve *E. maritimum* L.) yer almaktadır. Bitkilerin toprak üstü kısımlarının diklorometan (DCM) ve metanol ekstreleri hazırlanmıştır. Antilayşmanyal aktivite *Leishmania donovani* kültürüne uygun şekilde seyreltilmiş ekstreler uygulanarak ölçülmüştür. *Leishmania* promastigotlarının gelişimi Alamar mavisini kullanılarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, *E. amorginum*'un MeOH ekstresi ve *E. ternatum*'un DCM ekstresi, *L. Donovani*'ye karşı aktivite göstermiş olup IC₅₀ değerleri sırasıyla 2,0 ve 9,5 µg/ml bulunmuştur. Antimalaryal aktivite tayininde ise deney grubu olarak *Plasmodium falciparum* suşları kullanılmıştır. Beş *Eryngium* türünün üçünde

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

(*E. amorginum*, *E. maritimum*, *E. ternatum*) antimalaryal aktivite bulunmuştur. Ayrıca bitki ekstraları, maymun böbrek fibroblastından elde edilen Vero hücre kültürüne, antimalaryal analizlerde kullanılan en yüksek konsantrasyon olan 47,6 µg/ml konsantrasyonuna kadar uygulandığı çalışmada sitotoksikite gözlenmemiştir (Fokialakis vd., 2007).

2.6. Antivenom Aktivite

Yapılan bir çalışmada *E. creticum*'un kökleri, taze ve kurutulmuş yapraklarından elde edilen su ve etanol ekstraları kullanılarak yılan ve akrep zehrini inhibe etme gücü araştırılmıştır. Sonuç olarak, taze yaprak ekstresi, kurutulmuş yaprak ekstresi ile karşılaştırıldığında, akrep zehrinin hemolitik aktivitesini daha iyi inhibe ettiği görülmüştür. Hem taze hem de kurutulmuş kök ekstraları, yılan ve akrep zehirlerinin %100'ünü inhibe etmiştir. Fakat yaprakların ve köklerin etanol ekstraları, kırmızı kan hücrelerinde hemolizi arttırmıştır (Alkofahi, Sallal, ve Disi, 1997).

2.7. Antioksidan Aktivite Çalışmaları

Rammal vd. (2014) yaptığı bir çalışmada *E. creticum* L.'nin yaprak ve saplarından su ve etanol ekstraları hazırlanmıştır. Ekstrelerin antioksidan aktiviteleri 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH), ferrozin ve hidrojen peroksit (H₂O₂) testleri yapılarak *in vitro* değerlendirilmiştir. *E. Creticum*'un gövdesinden elde edilen su ve etanol ekstralarının 5 mg/ml konsantrasyonda elde edilen süpürücü etkisi sırasıyla %75 ve %79 olmuştur. Aynı şekilde yapraklardan elde edilen su ve etanol ekstraları 0,5 mg/ml konsantrasyonda sırasıyla %79 ve %81 oranında süpürücü etki göstermiştir. Sonuç olarak, *E. Creticum*'un su ve etanol ekstralarının antioksidan aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır (Rammal vd., 2014).

E. foetidum'un antioksidan aktivite tayini için yapılan bir araştırmada ise yaprak, kök ve gövdesinden elde edilen uçucu yağların bileşenleri GC/MS ile belirlenmiştir. Uçucu yağların antioksidan kapasitesi 20-100 µg/ml arasında değişen konsantrasyonlar kullanılarak DPPH ve demir indirgeyici antioksidan kapasite metodu (FRAP) ile ölçülmüştür. Yaprak, gövde ve köklerden elde edilen yağlar için IC₅₀ değerleri DPPH testinde sırasıyla 56 µg/ml, 46 µg/ml ve 54,5 µg/ml bulunmuştur. Sonuç olarak, *E. foetidum*'dan elde edilen yağların güçlü antioksidan aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır (Thomas, Essien, Ntuk, ve Choudhary, 2017).

Ljubuncic vd. (2004) yaptığı çalışmada *E. creticum* Lam.'ın yaprak ve gövdesinden elde edilen ekstraların farklı konsantrasyonlarının sıçan karaciğer homojenatlarında demir (Fe⁺²) kaynaklı lipid peroksidasyonunu baskılama gücü araştırılmıştır. IC₅₀ değeri 9 ± 3 µg/ml bulunmuştur. Ekstrelerin Fe⁺² kaynaklı lipid peroksidasyonunu orta derecede baskıladığı sonucuna varılmıştır. Aynı ekstraların 1 µg/ml-1 mg/ml arası konsantrasyonlarının PC12 ve HepG2 hücrelerine sitotoksik etkisi MTT ve LDH yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, ekstraların hiçbirinin PC12 ve HepG2'de mitokondriyal solunumu inhibe etmediği görülmüştür (Ljubuncic vd., 2004).

2.8. Sitotoksik Aktivite

Yurdakök ve Baydan (2013) *E. kotschy*'nin toprak üstü ve kök kısımlarından elde edilen su ekstresinin Hep2, HepG2, Vero ve U138-MG hücre hatlarındaki sitotoksikitesini incelemiştir. LDH ve MTT yönteminin kullanıldığı çalışmada 8,33–266,62 µg/ml arasında değişen konsantrasyonlarda IC₅₀ değeri <100 µg/ml'den olarak bulunmuştur. *E. kotschy*'nin Hep2, HepG2, Vero ve U138-MG hücre hatları üzerinde sitotoksikite oluşturduğu gözlenmiştir (Yurdakök ve Baydan, 2013).

2.9. Antimutajenik Aktivite

Yapılan bir çalışmada *E. creticum* 'un etanol ekstresinin sıçan hepatosit hücre kültürlerine karşı antimutajenik etkisi araştırılmıştır. Çalışma *E. creticum* ekstresinin N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidin (MNNG) mutajenitesini inhibe edici bir etkisi olduğunu gösterirken, ekstrenin nekroz ve apoptoz gibi sitotoksikite göstergeleri üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ekstrenin 120

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

µg/ml konsantrasyonunda uygulanan dozu sitotoksik bulunmamıştır. Ayrıca *E. creticum*'un etanol ekstraktlarının kromozomal sapmaların belirgin bir şekilde düşmesine neden olduğu da gözlenmiştir (Khader, Bresgen, ve Eckl, 2009).

2.10. Enzim İnhibisyon Çalışmaları

E. creticum'un pankreatik ve ekstrapankreatik etkilerinin MIN6 β-hücreleri kullanılarak araştırıldığı bir çalışmada, bitkinin toprak üstü kısımlarının su ekstresi hazırlanmıştır. Elde edilen veriler *E. creticum*'un insülin salgılatıcı ve glikoz emilimini kısıtlayıcı aktivitesi ile glikoz homeostazını iyileştirebileceğine dair kanıtlara katkıda bulunmuştur (Kasabri, Abu-Dahab, Afifi, Naffa, ve Majdalawi, 2012).

Klein-Júnior vd. (2016) yaptığı bir çalışmada *E. floribundum*, *E. horridum*, *E. pandanifolium*, *E. eriophorum* ve *E. nudicaule* bitkilerinden hidrodistilasyonla uçucu yağlar elde edilmiştir. Uçucu yağların içeriğinin belirlenmesi için GC/MS tekniği kullanılmıştır. Çalışmada elde edilen uçucu yağların monoamin oksidaz-A (MAO-A) ve monoamin oksidaz-B (MAO-B) enzimlerini inhibe etme dereceleri incelenmiştir. Sonuç olarak; uçucu yağların hiçbirinin MAO-A enzimini inhibe etme özelliğinin olmadığı bulunmuştur. Ancak *E. horridum*'un uçucu yağı, MAO-B aktivitesini %94 (200 µg/ml dozunda) oranında inhibe etmiştir (Klein-Júnior vd., 2016).

2.11. Kombine Aktivite Çalışmalar

E. triquetrum'un kimyasal bileşiminin, antibakteriyel ve antioksidan aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, toprak üstü kısımları ve köklerinden uçucu yağ elde edilmiştir. Kimyasal bileşiminin incelenmesinde GC-FID ve GC/MS teknikleri kullanılmıştır. *E. triquetrum*'un uçucu yağının antibakteriyel aktivite tayini ise agar difüzyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Deney grubu olarak 5 gram-(+) bakteri (*E. faecalis*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *B. cereus* ve *L. monocytogenes*) ve 3 gram-(-) bakteri (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) suşu kullanılmıştır. Uçucu yağın gram-(+) *S. aureus*'a karşı oluşturduğu inhibisyon çapı 22 mm iken pozitif kontrol gentamisin 21 mm'dir. Ayrıca uçucu yağ gram-(-) *P. aeruginosa*'ya karşı 18 mm inhibisyon çapı oluştururken gentamisin 10 mm inhibisyon çapı oluşturmuştur. Bu sonuçlar *E. triquetrum*'un uçucu yağının *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'a karşı etkili olduğunu göstermiştir. Diğer suşlar, *E. triquetrum* uçucu yağına karşı direnç göstermiştir. Uçucu yağın antioksidan aktivite tayini ise DPPH yöntemi kullanılarak yapılmıştır. *E. triquetrum*'un uçucu yağı 28,68 µg/ml'lik IC₅₀ değeriyle iyi düzeyde antioksidan aktivite sergilemiştir (Medbouhi vd., 2018).

Merghache vd. (2014) yaptığı bir çalışmada *E. tricuspidatum* L.'nin toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşimi, antibakteriyel, antifungal ve antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır. Yağın kimyasal bileşimi GC/MS kullanılarak analiz edilmiştir. Uçucu yağın antibakteriyel ve antifungal aktivitesi, 11 bakteri ve 2 *Candida* türüne karşı mikro kuyucuk testi yapılarak; gram-(+) *E. faecalis* için MİK değeri 9 µg/ml ve *C. albicans* için 4,6 µg/ml bulunmuştur. Yağın antioksidan aktivite tayininde DPPH ve FRAP yöntemlerinden yararlanılmıştır. Sonuç olarak, uçucu yağın antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin olduğu gözlenmiştir (Merghache vd., 2014).

E. serbicum L.'nin çiçek, yaprak, gövde ve köklerinden elde edilen metanol ekstresinden Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometrisi (LC-ESI-MS/MS) kullanılarak 22 biyoaktif bileşik bulunmuştur. Ayrıca *E. serbicum* L.'nin antibakteriyel ve sitotoksik aktiviteleri de incelenmiştir. Sitotoksik aktivite ölçümü için MTT yöntemi kullanılarak insan kolon kanseri (HCT-116, SW-480), insan meme kanseri (MDA-MB-231) ve normal insan akciğer hücre (MRC-5) hatlarına metanol ekstraktlarının değişen dozları (1-500 µg/ml) 24 ve 72 sa. olmakla uygulanmıştır. HCT-116, MDA-MB-231 ve SW-480 hücrelerinde 24 sa. ve 72 sa. sonra doza bağlı canlılığı azaltmıştır. Çiçeklerden elde edilen ekstre 72 sa. sonra HCT-116 ve SW-480 hücre hatlarında (sırasıyla IC₅₀: 17,96 µg/ml ve 23,03 µg/ml) belirgin ve MDA-MB-231 hücrelerinde (IC₅₀: 54,23 g/ml) ise orta derecede sitotoksik aktivite sergilemiştir. Yaprak ekstresi SW-480 ve MDA-MB-231 hücrelerinin (sırasıyla IC₅₀: 12,96 µg/ml ve 15,93 µg/ml) canlılığını 72 sa. sonra önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca HCT-116 hücre hattının (IC₅₀: 65,44 µg/ml)

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

en dirençli hücre hattı olduğu bulunmuştur. *E. serbicum* L.'nin tüm ekstreleri antibakteriyel aktivite açısından da test bakterilerine karşı etkili bulunmuştur (Vukic vd., 2018).

Yapılan başka bir çalışmada *E. carlinae* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin antimikrobiyal ve sitotoksik aktivitesi incelenmiştir. Antimikrobiyal aktivite testinde Kirby-Bauer metodu kullanılarak 10 bakteri suşuna (*B. cereus*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *S. typhimurium*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. Marcescens* ve *S. aureus*) 20–80 mg/ml arası konsantrasyonlarda ekstre uygulanmıştır. Ancak deney sonunda bakteriyel inhibisyon bulunamamıştır. Sitotoksik aktivite tayininde ise enterosit hücre hattı (Caco-2) kullanılmış olup *E. carlinae* bitkisinin düşük sitotoksik etki gösterdiği ($356 \pm 114 \mu\text{g/ml}$) bulunmuştur (Knauth, Acevedo-Hernández, Cano, Gutiérrez-Lomelíand, ve López, 2018).

E. foetidum'un layşmanisidal ve sitotoksik aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada ise bitkinin toprak üstü kısımlarının *n*-hekzan, etil asetat ve metanol (%50) ekstreleri kullanılmıştır. Öncelikle ekstreler fraksiyonlanmış ve bileşimleri MS ve Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisi (NMR) ile incelenmiştir. Layşmanisidal aktivite tayininde *Leishmania tarentola* (promastigot) ve *L. donovani* (amastigot) parazitleri kullanılmıştır. Parazitlere, 20 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonunda ekstreler, fraksiyonlar ve bileşikler üçlü olarak uygulanmıştır. Sonuç olarak; *E. foetidum*'un bileşenlerinden lasidiol *p*-metoksibenzoat bileşiğinin *L. tarentola*'ya karşı IC_{50} değeri $14,33 \pm 0,98 \mu\text{g/ml}$ ve *L. donovani*'ye karşı IC_{50} değeri $7,84 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Sonuçta bileşiğin layşmanisidal aktiviteye sahip olduğu ilk defa ortaya konulmuştur. Çalışmada lasidiol *p*-metoksibenzoat bileşiğinin sitotoksik aktivitesi de MTT yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Hücre hattı olarak sıçan iskelet miyoblast L6, referans ilaç olarak emetin kullanılmıştır. Ancak lasidiol *p*-metoksibenzoat sitotoksisite göstermemiştir ($\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$) (Rojas-Silva vd., 2014).

Pereira vd. (2019) yaptığı bir çalışmada ise *E. maritimum* L. bitkisinin yaprak, kök, gövde ve çiçeklerinden hazırlanan infüzyon, dekoksasyon ve tentürleri diyabet ile ilişkili enzimlerin *in vitro* inhibisyonu ve antioksidan aktivitesi açısından değerlendirilmiştir. Hazırlanan ekstrelerin fitokimyasal bileşenleri HPLC-PDA kullanılarak belirlenmiştir. Antidiyabetik aktivite tayininde pozitif kontrol akarboz (10 mg/ml) ile α -glikozidaz ve α -amilaz enzimleri kullanılmıştır. Tentürler, α -glikozidaz ve α -amilaz enzimlerini inhibe etmiş olup bu sonucun Tip-2 diyabet için umut verici bir gelişme olduğu düşünülmüştür. Çalışmada antioksidan aktivite FRAP ve DPPH' yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Infüzyon, dekoksasyon ve tentürlerin antioksidan etkilerinin bulunduğu ve oksidatif strese bağlı hastalıkların önlenmesinde yararlı olabileceği vurgulanmıştır (Pereira vd., 2019).

Benmerache vd. (2016) yaptığı bir çalışmada *E. tricuspidatum* L.'nin toprak üstü kısmından hazırlanan metanol ekstresinin antibakteriyel, antioksidan ve tirozinaz inhibe edici aktiviteleri araştırılmıştır. Antibakteriyel aktivite tayininde biyootografi yöntemi kullanılırken deney grubu olarak *S. aureus* kullanılmıştır. Hazırlanan ekstreler silika jel plakalara 25 μl olacak şekilde uygulanmış ve deney sonunda inhibisyon çapları ölçülmüştür. Ancak ekstre anti-stafilokokal aktivite göstermemiştir. Ekstrenin serbest radikal süpürücü etkisi DPPH' yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Genel olarak, metanol ekstre ve fraksiyonları düşük serbest radikal süpürücü aktivite göstermiştir. Ekstrenin tirozinaz inhibisyon IC_{50} değeri 1900 $\mu\text{g/ml}$ bulunmuş ve anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır (Benmerache vd., 2016).

3. IN VIVO ÇALIŞMALAR

Yapılan bir çalışmada *E. campestre*, *E. creticum*, *E. davisii*, *E. falcatum*, *E. isauricum*, *E. kotschy*, *E. maritimum* ve *E. trisectum* bitkilerinin toprak üstü kısımlarından ve köklerinden etanol (%90) ve su ekstreleri hazırlanmıştır. Antienflamatuvar etkinin araştırılması için 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat (TPA) kaynaklı fare kulak ödemi ve karragenan kaynaklı arka pençe ödemi testleri uygulanmıştır. Hazırlanan ekstreler erkek albino farelere oral 200 mg/kg dozunda verilmiştir. Antinosiseptif etkileri incelemek için *p*-benzokinon ile indüklenen abdominal konstriksiyon testi uygulanmıştır. Sonuç olarak, *Eryngium* türleri kullanılan ekstre türüne ve bitki kısımlarına bağlı olarak çeşitli derecelerde antienflamatuvar ve antinosiseptif aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Küpel, Kartal, Aslan, ve Yeşilada, 2006).

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

E. creticum bitkisinin hipoglisemik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada köklerinden su dekoksasyonu hazırlanmıştır. Deney grubu olarak normoglisemik ve streptozosinle indüklenen hiperglisemik sıçanların kullanıldığı çalışmada; dekoksasyon, deney gruplarında glikoz konsantrasyonlarını sırasıyla %20 ve %64,2 oranında azaltmıştır. Normoglisemik sıçanlarda görülen glikoz konsantrasyonundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak; *E. creticum*'un hipoglisemik etkisi için daha ileri araştırmalar ve kontrollü klinik çalışmaların gerekli olduğuna karar verilmiştir (Jaghabir, 1991).

Yapılan başka bir çalışmada ise *E. creticum*'un toprak üstü kısımlarından hazırlanan su ekstresinin nişasta sindirimi üzerindeki etkilerini incelenmiştir. Sıçanlara oral nişasta tolerans testi ve oral glikoz tolerans testi uygulanmıştır. Sonuç olarak, *E. creticum*'un akut antihiperglisemik aktivite sergilediği gözlemlenmiştir (Kasabri, Afifi, ve Hamdan, 2011).

4. KLİNİK ÇALIŞMALAR

Yapılan bir klinik çalışmada; PC-300 çayının (*E. heterophyllum egelm* + *Amphipterygium adstringens*) hipertrigliseridemiye karşı etkisinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. *E. heterophyllum egelm* bitkisinin toprak üstü kısımlarının, sıçanlarda kolesterolü %27 oranında azaltması çalışmanın çıkış noktasını oluşturmuştur. Randomize olmayan, tanımlayıcı ve karşılaştırmalı bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Gönüllü hastalar 2 tedavi gruba ayrılıp, birinci grup günlük 200 mg bezafibrat, ikinci grup yemekten önce bir bardak PC-300 çayı kullanmıştır. Çay ile tedavi edilen 17 hastanın (erkek: 6, kadın: 11) ortalama yaşları 49 ± 15 yıl, bezafibrat ile tedavi edilen 17 hastanın (erkek: 8, kadın: 9) ortalama yaşları $44,7 \pm 13$ yıldır. Serum total kolesterol ve trigliseritlerin örnekleri alınıp, tedaviden 1 ay sonra tekrar ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda birinci grupta, trigliserit seviyelerinde %19,7 ($p \leq 0,05$), ikinci grupta %44,8 ($p \leq 0,001$) oranında azalma görülmüştür. PC-300 çayı tüketiminin, trigliserit seviyesini tedaviden 1 ay sonra ortalama %20 oranında düşürdüğü sonucuna varılmıştır (Gómez, Alcántara, ve Zerón, 2019).

5. SONUÇLAR

Bu derleme ile *Eryngium* türlerinin fitokimyasal içeriklerinin ve göstermiş olduğu farklı biyolojik aktivitelerin bilimsel kaynakçasına genel bir bakış sunulmaktadır ve bu bilgiler ilerideki çalışmalar için genel ve güncel bilgiler sağlayacaktır. Yukarıda derlenen çalışmalar, *Eryngium* türlerinin oldukça çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu biyolojik aktivitelerin altında yatan mekanizmaları ortaya koymak bitkinin gösterdiği etkinin anlaşılmasına imkan sunacaktır.

Eryngium türlerinde tanen türevi maddeler, saponinler, alkaloidler, asetilen, flavonoidler, kumarin türevi bileşikler, triterpenik saponinler, monoterpenik glikozitler, kemferol, klorojenik asit, kafeik asit, lutein ve β -karoten bulunduğu tespit edilmiştir (Erdem, 2009).

Eryngium türlerinin antimikrobiyal (Ali-shtayeh vd., 1998; Castillo-juárez vd., 2008; Çelik vd., 2011; Makki vd., 2015; Landoulsi vd., 2016; Begüm vd., 2018), antiviral (Dunkiç vd., 2013), antifungal (Abou-Jawdah vd., 2002; Cavaleiro vd., 2011), amebisidal (Derda vd., 2013), antiprotozoal (Fokialakis vd., 2007), antivenom (Alkofahi vd., 1997), antioksidan (Ljubuncic vd., 2004; Rammal vd., 2014; Thomas vd., 2017), sitotoksik (Yurdakök ve Baydan, 2013) ve antitumör (Khader vd., 2009) etkileri ile enzim inhibisyon aktiviteleri (Kasabri vd., 2012; Klein Junior vd., 2016) *in vitro* çalışmalar ile antienflamatuvar (Küpeli vd., 2006), hipoglisemik (Jaghabir, 1991) aktiviteleri ve nişasta sindirimi üzerine olan etkileri (Kasabri vd., 2011) ise *in vivo* çalışmalar ile araştırılmıştır. *Eryngium* türlerinin hipertrigliseridemiye karşı etkisini değerlendiren klinik bir araştırma (Gomez vd., 2019) da literatürde yer almaktadır. Gösterdiği sitotoksik aktivite ile ilişkili bilinen az sayıda makale bulunmaktadır (Yurdakök ve Baydan, 2013). Bu bitkiyle ilişkili olarak daha fazla *in vivo* toksisite çalışması yapılması gerekmektedir. Bu bitkinin klinik kullanımı hakkında da net bir açıklama yapmak mümkün değildir. *Eryngium* türlerinin gösterdiği *in vitro* ve *in vivo* biyolojik aktiviteler ile bu aktivitelerden sorumlu biyoaktif bileşikler arasındaki korelasyonun detaylıca incelenmesi ve

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

araştırılması sonrasında biyolojik aktivitelerin daha iyi anlaşılması için klinik çalışmaların gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKÇA

Abou-Jawdah, Y., Sobh, H. ve Salameh, A. (2002). Antimycotic activities of selected plant flora, growing wild in Lebanon, against phytopathogenic fungi. J Agric. Food Chem, 50(11), 3208-3213. doi:10.1021/jf0115490

Abu-Rabia, A. (2005). Palestinian plant medicines for treating renal disorders: An inventory and brief history. Altern Complement Ther, 11(6), 295-300. doi:10.1089/act.2005.11.295

Akan, H., Korkut, M. ve Balos, M. (2008). Arat Dağı ve çevresinde (Birecik, Şanlıurfa) etnobotanik bir araştırma. Fırat Üniv. Fen ve Müh. Bil. Dergisi, 20(1), 67-81. Erişim adresi: <http://dergi.firat.edu.tr/>

Ali-Shtayeh, M., Yaghmour, R.M.R., Faidi, Y.R., Salem, K. ve Al-Nuri, M.A. (1998). Antimicrobial activity of 20 plants used in folkloric medicine in the Palestinian area. J Ethnopharmacol, 60(3), 265-271. doi:10.1016/S0378-8741(97)00153-0

Alkofahi, A., Sallal, A. ve Disi, A. M. (1997). Effect of *Eryngium creticum* on the haemolytic activities of snake and scorpion venoms. Phytother Res, 11(7), 540-542. doi:10.1002/(SICI)1099-1573(199711)11:7<540::AID-PTR150>3.0.CO;2-9

Assenov, I. ve Gevrenova, R. (1991). D-Mannitol from *Eryngium campestre* L. Farmatsiia (Sofia), 4(5-6), 26-28.

Azaizah, H., Saad, B. ve Khalil, K. (2006). The state of the art of traditional Arab herbal medicine in the Eastern region of the Mediterranean: a review. Evid Based Complement Alternat Med, 3(2), 229-235. doi: 10.1093/ecam/nel034

Baytop, T. (1999). Türkiye’de bitkiler ile tedavi geçmişte ve bugün. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Begum, S., Ahmaruzzaman, M. ve Adhikari, P.P. (2018). Ecofriendly bio-synthetic route to synthesize ZnO nanoparticles using *Eryngium foetidum* L. and their activity against pathogenic bacteria. Materials Letters, 228, 37-41. doi:10.1016/j.matlet.2018.05.091

Benmerache, A., Magid, A.A., Berrehal, D., Kabouche, A., Voutquenne-Nazabadioko, L., Messaili, S.,... Abedini, A. (2016). Chemical composition, antibacterial, antioxidant and tyrosinase inhibitory activities of glycosides from aerial parts of *Eryngium tricuspidatum* L. Phytochem Lett, 18, 23-28. doi:10.1016/j.phytol.2016.08.018

Berenbaum, M.R. (2001). Chemical mediation of coevolution: phylogenetic evidence for Apiaceae and associates. Annals of the Missouri Botanical Garden, 45-59. doi: 10.2307/2666131

Bylebyl, K., Poschlod, P. ve Reisch, C. (2008). Genetic variation of *Eryngium campestre* L.(Apiaceae) in central Europe. Mol Ecol, 17(14), 3379-3388. doi: 10.1111/j.1365-294X.2008.03836.x

Castillo-Juárez, I., González, V., Jaime-Aguilar, H., Martínez, G., Linares, E., Bye, R. ve Romero, I. (2009). Anti-*Helicobacter pylori* activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders. J Ethnopharmacol, 122(2), 402-405. doi:10.1016/j.jep.2008.12.021

Cavaleiro, C., Gonçalves, M.J., Serra, D., Santoro, G., Tomic, F., Bighelli, A.,... Casanova, J. (2011). Composition of a volatile extract of *Eryngium duriaei* subsp. *juresianum* (M. Laínz) M. Laínz, signalised by the antifungal activity. J Pharm Biomed Anal, 54(3), 619-622. doi:10.1016/j.jpba.2010.09.039

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

Çelik, A., Aydınlık, N. ve Arslan, I. (2011). Phytochemical constituents and inhibitory activity towards methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains of *Eryngium* species (Apiaceae). Chem Biodivers, 8(3), 454-459. doi: 10.1002/cbdv.201000124

Çetinkaya, N. ve Yıldız, S. (2018). Erzurum'un Yenilebilir Otları ve Yemeklerde Kullanım Şekillerine Yönelik Bir Araştırma. Güncel Turizm Araştırmaları Dergisi, 2, 482-503. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/guntad/aim-and-scope>

Davis, P.H. (1965). Flora of Turkey.

Derda, M., Thiem, B., Budzianowski, J., Wojt, W.J. ve Wojtkowiak-Giera, A. (2013). The evaluation of the amebicidal activity of *Eryngium planum* extracts. Acta Pol Pharm, 70(6), 1027-1034. Erişim adresi: <http://actapoloniaepharmaceutica.pl/#/pl>

Dunkiç, V., Vuko, E., Bezić, N., Kremer, D. ve Ruščić, M. (2013). Composition and antiviral activity of the essential oils of *Eryngium alpinum* and *E. amethystinum*. Chem Biodivers, 10(10), 1894-1902. doi: 10.1002/cbdv.201300061

Erdelmeier, C.A. ve Sticher, O. (1986). A cyclohexenone and a cyclohexadienone glycoside from *Eryngium campestre*. Phytochemistry, 25(3), 741-743. doi: 10.1016/0031-9422(86)88036-0

Erdem, S.A. (2009). Türkiye'de Yetişen Bazı *Eryngium* Türlerinde Farmakognozik Araştırmalar (Doktora Tezi). Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, ANKARA.

Fokialakis, N., Kalpoutzakis, E., Tekwani, B.L., Khan, S.I., Kobaisy, M., Skaltsounis, A.L. ve Duke, S.O. (2007). Evaluation of the antimalarial and antileishmanial activity of plants from the Greek island of Crete. J Nat Med, 61 (1): 38-45. doi:10.1007/s11418-006-0013-y

French, D.H. (1971). Ethnobotany of the Umbelliferae. *The biology and chemistry of the Umbelliferae*, 385-412.

Garcia, M.D., Saenz M.T., Gomez, M.A. ve Fernandez, M.A. (1999). Topical antiinflammatory activity of phytosterols isolated from *Eryngium foetidum* on chronic and acute inflammation models. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 13(1), 78-80. doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(199902)13:1<78:AID-PTR384>3.0.CO;2-F

Gomez, Y.G., Alcántara, M.R.M. ve Zerón, H.M. (2019). *Eryngium heterophyllum* and *amphipterygium adstringens* tea effect on triglyceride levels; A Clinical Trial. Trad Integr Med, 4(1), 22-27. Erişim adresi: <http://jtim.tums.ac.ir/index.php/jtim>

Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T. Flora of Turkey and The East Aegean Islands. (supplement) Edinburg Üniversitesi, 2000.

Hiller, K., Von Thi, N., Lehmann, G. ve Gründemann, E. (1974). Betulinic acid-a sapogenin in *Eryngium bromeliifolium* The contents of a saniculoidea. Die Pharmazie, 29(2), 148.

Hiller, K. (1981). Flavonoid spectrum of *Eryngium maritimum* L. Part 35. Components of some Saniculoideae. Pharmazie, 36, 451-452.

Hohmann, J., Pall, Z., Günther, G. ve Mathe, I. (1997). Flavonolacyl glycosides of the aerial parts of *Eryngium campestre*. Planta medica, 63(01), 96-96. Erişim adresi: <https://www.thieme.in/planta-medica>

Ikramov, M.T., Kharlamov, I.A. ve Khazanovich, R.L. (1976). Sapogenins of *Eryngium macrocalyx*. Chem Nat Compd, 12(3), 354-354. doi:10.1007/BF00567830

Iscan, G., Ozek, T., Ozek, G., Duran, A. ve Baser, K. (2004). Essential oils of three species of Heracleum. Anticandidal activity. Chemistry of Natural Compounds, 40(6), 544-547. doi: doi.org/10.1007/s10600-005-0032-z

Jaghabir, M. (1991). Hypoglycemic effects of *Eryngium creticum*. Arch Pharm Res, 14(4), 295-297. doi: 10.1007/BF02876873

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

Kartal, M., Mitaine-Offer, A.C., Abu-Asaker, M., Miyamoto, T., Calis, I., Wagner, H. ve Lacaille-Dubois, M. (2005). Two new triterpene saponins from *Eryngium campestre*. Chem Pharm Bull, 53(10), 1318-1320. doi:10.1248/cpb.53.1318

Kartal, M., Mitaine-Offer, A.C., Paululat, T., Abu-Asaker, M., Wagner, H., Mirjolet, J.,... Guilbaud, N. (2006). Triterpene saponins from *Eryngium campestre*. J Nat Prod, 69(7), 1105-1108. doi: 10.1021/np060101w

Kartnig, T. ve Wolf, J. (1993). Flavonoids from the above ground parts of *Eryngium campestre*. Planta Med, 59(3), 285-285. doi: 10.1055/s-2006-959676

Kasabri, V., Afifi, F.U. ve Hamdan, I. (2011). *In vitro* and *in vivo* acute antihyperglycemic effects of five selected indigenous plants from Jordan used in traditional medicine. J Ethnopharmacol, 133(2), 888-896. doi: 10.1016/j.jep.2010.11.025

Kasabri, V., Abu-Dahab, R., Afifi, F.U., Naffa, R. ve Majdalawi, L. (2012). Modulation of pancreatic MIN6 insulin secretion and proliferation and extrapancreatic glucose absorption with *Achillea santolina*, *Eryngium creticum* and *Pistacia atlantica* extracts: *In vitro* evaluation. J exp integr med, 2(3), 245-254. doi: 10.5455/jeim.120612.or.036

Khader, M., Bresgen, N. ve Eckl, P. (2010). Antimutagenic effects of ethanolic extracts from selected Palestinian medicinal plants. J Ethnopharmacol, 127(2), 319-324. doi: 10.1016/j.jep.2009.11.001

Klein-Júnior, L.C., Santos Passos, C., Tasso de Souza, T.J., Gobbi de Bitencourt, F., Salton, J., de Loreto Bordignon, S.A. ve Henriques, A.T. (2016). The monoamine oxidase inhibitory activity of essential oils obtained from *Eryngium* species and their chemical composition. Pharm Biol, 54(6), 1071-1076. doi: 10.3109/13880209.2015.1102949

Knauth, P., Acevedo-Hernández, G.J., Cano, M.E., Gutiérrez-Lomelíand, M. ve López, Z. (2018). *In vitro* bioactivity of methanolic extracts from *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Schiede ex Standl., *Chenopodium ambrosioides* L., *Cirsium mexicanum* DC., *Eryngium carlinae* F. Delaroché, and *Pithecellobium dulce* (Roxb.) Benth. Used in Traditional Medicine in Mexico. Evid Based Complement Alternat Med. doi: 10.1155/2018/3610364

Küpel, E., Kartal, M., Aslan, S. ve Yeşilada, E. (2006). Comparative evaluation of the anti-inflammatory and antinociceptive activity of Turkish *Eryngium* species. J Ethnopharmacol, 107(1), 32-37. doi:10.1016/j.jep.2006.02.005

Landoulsi, A., Roumy, V., Duhail, N., Skhiri, F.H., Rivière, C., Sahpaz, S.,... Neut, C. (2016). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil from aerial parts and roots of *Eryngium barrelieri* Boiss. and *Eryngium glomeratum* Lam. from Tunisia. Chem Biodivers, 13(12), 1720-1729. doi: 10.1002/cbdv.201600136

Lans, C. (2007). Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for reproductive problems. Journal of ethnobiology and ethnomedicine, 3(1), 13. doi: 10.1186/1746-4269-3-13

Le Claire, E., S, Schwaiger, B, Banaigs, H, Stuppner, ve F, Gafner. (2005). Distribution of a new rosmarinic acid derivative in *Eryngium alpinum* L. and other Apiaceae. Journal of agricultural and food chemistry, 53(11), 4367-4372. doi: 10.1021/jf050024v

Ljubuncic, P., Azaizeh, H., Portnaya, I., Cogan, U., Said, O., Abu Saleh, K. ve Bomzona, A. (2005). Antioxidant activity and cytotoxicity of eight plants used in traditional Arab medicine in Israel. J Ethnopharmacol, 99(1), 43-47. doi: 10.1016/j.jep.2005.01.060

Makki, R., Dirani, Z., Rammal, H., Sweidan, A., Al bazzal, A. ve Chokr, A. (2015). Antibacterial activity of two Lebanese plants: *Eryngium creticum* and *Centranthus longiflorus*. Journal of Nanomedicine & Nanotechnology, 6(5), 1. doi: 10.4172/2157-7439.1000315

ERYNGIUM L. CİNSİ – ETNOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ, FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve KİMYASAL İÇERİĞİ

Medbouhi, A., Merad, N., Khadir, A., Bendahou, M., Djabou, N., Costa, J. ve Muselli, A. (2018). Chemical composition and biological investigations of *Eryngium triquetrum* essential oil from Algeria. Chem Biodivers, 15(1), e1700343. doi: 10.1002/cbdv.201700343

Merghache, D., Boucherit-Otmani, Z., Merghache, S., Chikhi, I., Selles, C. ve Boucherit, K. (2014). Chemical composition, antibacterial, antifungal and antioxidant activities of Algerian *Eryngium tricuspidatum* L. essential oil. Nat Prod Res, 28(11), 795-807. doi: 10.1080/14786419.2014.883392

Muckensturm, B., Boulanger, A., Farahi, M. ve Reduron, J.P. (2010). Secondary metabolites from *Eryngium species*. Nat Prod Res, 24(5), 391-397. doi: 10.1080/14786410701768303

Nacef, S., Ben Jannet, H., Hamza, M. ve Mighri, Z. (2008). Contribution to the phytochemical investigation of the plant *Eryngium dichotomum* Desf. (Apiaceae) from Tunisia. J. de la Societe Chimique de Tunisie, 10(2), 141-148. Erişim adresi: <http://www.sctunisie.org/>

Plants for a future. (t.y). *Eryngium maritimum* L. Erişim adresi: <https://pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Eryngium+maritimum>

Pereira, C.G., Locatelli, M., Innosa, D., Cacciagrano, F., Polesná, L., Santosa, T.F.,... Rodriguesa, M.J. (2019). Unravelling the potential of the medicinal halophyte *Eryngium maritimum* L.: *In vitro* inhibition of diabetes-related enzymes, antioxidant potential, polyphenolic profile and mineral composition. S Afr J Bot, 120, 204-212. doi: 10.1016/j.sajb.2018.06.013

Rammal, H., Dammous, M., Farhan, H., Hijazi, A., Bassal, A., Fayyad-Kazan, H.,... Makhour, Y. (2014). Chemical composition of Lebanese *Eryngium creticum* L. International Journal of Sciences, 3. Erişim adresi: <https://www.ijsciences.com/>

Rojas-Silva, P., Graziose, R., Vesely, B., Poulev, A., Mbeunkui, F., Grace, M.H.,... Kyle, D.E. (2014). Leishmanicidal activity of a daucane sesquiterpene isolated from *Eryngium foetidum*. Pharm Biol, 52(3), 398-401. doi: 10.3109/13880209.2013.837077

Thiem, B., Kikowska, M., Kurowska, A. ve Kalemba, D. (2011). Essential oil composition of the different parts and In Vitro shoot culture of *Eryngium planum* L. Molecules, 16(8), 7115-7124. doi: 10.3390/molecules16087115

Thomas, P., Essien, E., Ntuk, S. ve Choudhary, M.I. (2017). *Eryngium foetidum* L. essential oils: chemical composition and antioxidant capacity. Medicines, 4(2), 24. doi: 10.3390/medicines4020024

Tuzlacı, E. (2016). Türkiye Bitkileri Geleneksel İlaç Rehberi. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.

Vukic, M.D., Vukovic, N.L., Djelic, G.T., Obradovic, A., Kacaniova, M.M., Markovic, S.,... Baskić, D. (2018). Phytochemical analysis, antioxidant, antibacterial and cytotoxic activity of different plant organs of *Eryngium serbicum* L. Ind Crops Prod, 115, 88-97. doi: 10.1016/j.indcrop.2018.02.031

Wang, P., Su, Z., Yuan, W., Deng, G. ve Li, S. (2012). Phytochemical constituents and pharmacological activities of *Eryngium* L. (Apiaceae). Pharmaceutical Crops, 3, 99-120.

Wolfe, E., Sherwood, G., Mitchell, K. ve Browne, M. (2000). Anti-inflammatory and analgesic properties from the stems of *Eryngium foetidum* (Shadow Benny). Amer Chemical Soc, 1155 16th st, nw, Washington, DC 20036 USA.

Yurdakök, B. ve Baydan, E. (2013). Cytotoxic effects of *Eryngium kotschyi* and *Eryngium maritimum* on Hep2, HepG2, Vero and U138 MG cell lines. Pharm Biol, 51(12), 1579-1585. doi: 10.3109/13880209.2013.803208

Zhang Z, Li S, Ownby S, Wang, P., Yuan, W., Zhang, W. ve Beasley, R.S. (2008). Phenolic compounds and rare polyhydroxylated triterpenoid saponins from *Eryngium yuccifolium*. Phytochemistry, 69(10), 2070-2080. doi: 10.1016/j.phytochem.2008.03.020.

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

Nevra Alkanlı^{1*}, Arzu Ay²

¹Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Söğütözü, İstanbul

nevraalkanli@halic.edu.tr

²Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne

arzuay78@yahoo.com

**Sorumlu Yazar*

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu yani KVH'lerin gelişiminde çevresel faktörler ve genetik faktörlerin bir arada rol oynadığı bilinmektedir. KVH'lere yatkınlıkta önemli olan risk faktörlerinin yanı sıra, ateroskleroz, miyokard infarktüsü (MI) gibi KVH'lerin atında yatan moleküler genetik mekanizmaların araştırılması, KVH'lerin gelişiminde etkili olabilecek genetik risk faktörlerinin belirlenmesinde oldukça önemlidir (Bayar, Baş, Erkal, ve Arslan, 2013: 599).

KVH'lerle ilişkili olan intravasküler trombozda ve trombolizin modüle edilmesinde önemli rol oynayan genetik faktörlerden biri de plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'dir ve PAI-1, akut MI'yı tetiklediği bilinen trombozda etkili olduğundan MI gibi KVH'lerin patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (İsmail, Abdel azeem, Abdel Hamid, Nowier, ve Morad, 2011: 32).

PAI-1 geninde çeşitli polimorfik lokuslar tanımlanmıştır. Bu lokuslar arasında; PAI-1 geninin promotör bölgesinde -675.pozisyonda lokalize olan; 4G/4G, 5G/5G homozigot genotiplerine ve 4G/5G heterozigot genotipine sahip olan -675 4G/5G gen varyasyonu en çok araştırılan varyasyondur. Bu gen varyasyonu sonucunda PAI-1 ekspresyonunda değişiklikler ortaya çıkmaktadır. PAI-1 4G/5G gen varyasyonunun özellikle 4G aleli, KVH'ler için genetik bir risk faktörü olarak bildirilmiştir ve plazma PAI-1 düzeyinde, aktivitesinde artışa yol açan tromboz riskinin artması ile ilişkilidir. PAI-1 gen varyasyonları ve MI gelişme riski arasındaki ilişkinin araştırılması için çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir (İsmail ve diğerleri, 2011: 32).

KVH'lerin patogeneğinde etkili olan çevresel faktörlerden biri eser elementlerdir. Eser elementler vücutta az miktarda bulunan ve belli bir düzeyin üzerine çıktığında vücut için toksik olabilen elementlerdir. Bu eser elementlerin miyokard bütünlüğünün korunmasından sorumlu olan bazı metalloenzimlerin bileşenleri oldukları ve bu yüzden eser elementlerin MI gibi çeşitli kalp hastalıkları gelişiminde önemli rol oynayabilecekleri düşünülmektedir (Pradhan, Mishra, ve Mandal, 2016: 30,33).

Bu yüzden bu çalışmanın amacı; KVH'lerden biri olan MI altında yatan mekanizmalar hakkında bilgi edinilmesi, MI ile ilişkili olan PAI-1 gen varyasyonları ve eser element düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

2. AKUT KORONER SENDROM

Hastaneye yatırılma nedenlerinin başında yer alan akut koroner sendromlar (AKS); iş gücü kaybı, morbidite ve mortaliteye yol açarak toplumun en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedirler. AKS, kan akımındaki ani bozulmaya bağlı olarak koroner arterin beslediği

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

miyokard bölgesinde oluşan iske mi ile karakterize bir durumdur. AKS, temel olarak miyokard iskemisinin değişik klinik durumları olarak bilinen kararsız anjina pektoris, ST yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMİ) ve ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (nonSTEMİ) olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 1). AKS'nin patogene zinde en önemli rol oynayan faktör aterosklerotik plak oluşumudur. AKS genellikle aterosklerotik plak ve buna bağlı olarak gelişen trombüs ten kaynaklanmaktadır. Oluşan klinik tablonun kararlı ya da kararsız olmasını, gelişen trombüs ün büyüklüğü belirlemektedir. Kollateral dolaşımın yeterli olmadığı durumda, trombüs ün yeterince büyük olması AKS'nin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ateromatöz plağın çatlaması ya da yırtılması sonucunda subendotelyal dokular ortaya çıkmaktadır. Subendotelyal dokular trombositlerin ve koagülasyon sisteminin aktive edilmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Sonuç olarak oluşan trombüs ün tam ya da kısmi şekilde obstrüksiyona neden olduğu bilinmektedir. Miyokardda iskemiden nekroza kadar meydana gelebilecek değişiklikler, bu obstrüksiyonun düzeyine, süresine, reperfüzyonun gerçekleşip gerçekleşmemesine ve kollateral sıklığına bağlıdır. Miyokardın kanlanmasında bozukluk oluşturabilecek arteriyel emboli gibi bir klinik tablo sonucunda da akut olarak iske mi gelişebilmektedir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).



Şekil 1: Akut koroner sendromun sınıflandırılması

3. MİYOKARD İSKEMİSİ KLİNİK TABLOLARI

3.1. Anjina Pektoris

Retrosternal veya substernal bölgede görülebilen anjina pektoris; ağrı, yanma, ağırlık, baskı, dolgunluk, sıkışma, rahatsızlık hissi ile karakterizedir ve boyuna, omuza, kola, dirseğe, sırta, alt çene ve alt dişlere yansıyabilmektedir. Anjina pektorisin diğer bulguları arasında sırt ağrısı ve epigastrik ağrı da yer almaktadır. Anjina pektoris kendi içinde stabil anjina pektoris, unstabil anjina pektoris ve Prinzmetal anjina pektoris olmak üzere üç grupta sınıflandırılmaktadır (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

3.1.1. Stabil Anjina Pektoris

Genellikle efor ile oluşan bu durum tetikleyici bir faktör sonucu gelişmektedir. Stabil anjina pektoris 5-15 dakika arasında sürmektedir ve istirahat edildiğinde düzelmektedir. Anjina başladığı anda elektrokardiyogram (EKG) çekimi yapıldığında, bu durum EKG'de gözlenebilen iskemik değişiklikler ile karakterizedir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

3.1.2. Stabil olmayan Anjina Pektoris

Son 2 ay içerisinde başlayan, uzun süren bir ağrı ile karakterize, daha şiddetli ve karakteri değiştirilebilen, ilerleyici, istirahat halinde de ortaya çıkabilen bir klinik tablodur. Klinik bakımdan

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

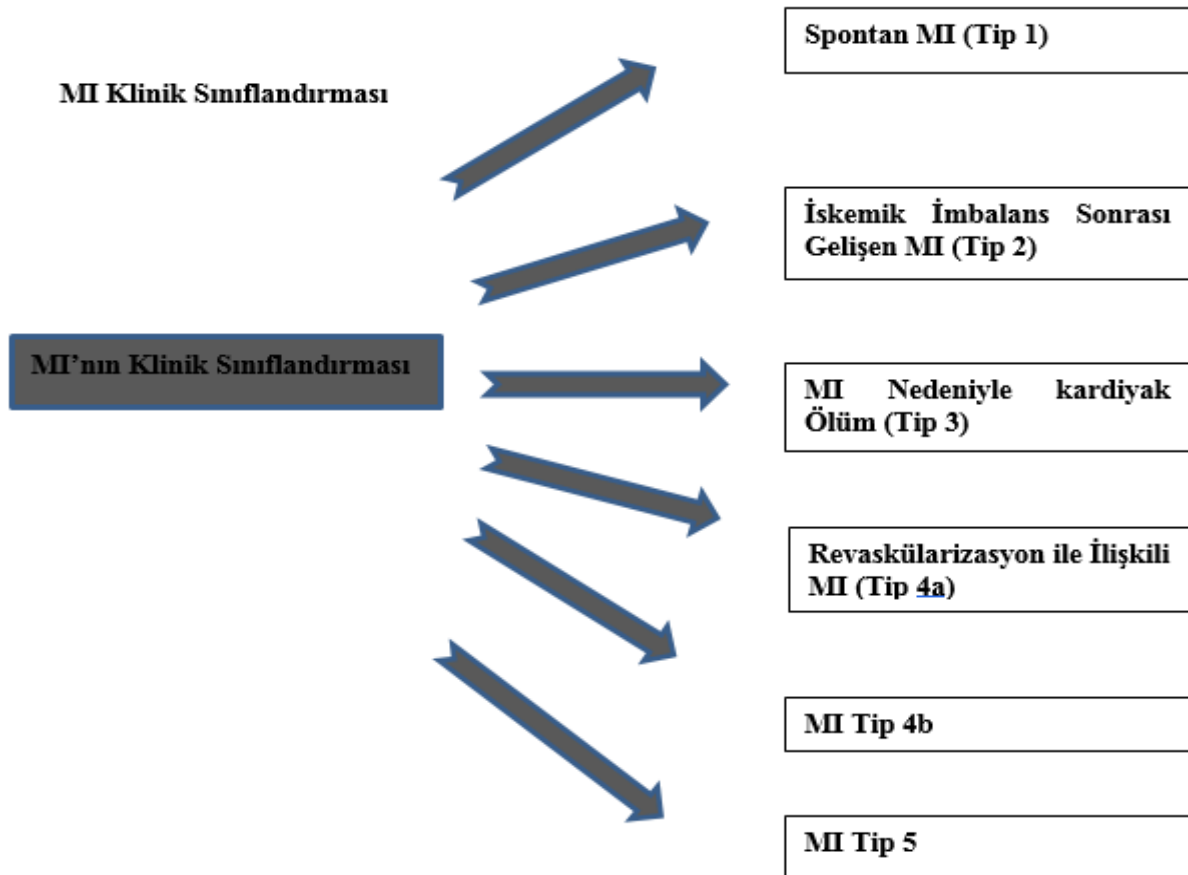
stabil olmayan bu durum MI veya aritmilerin başlamasına neden olabilmektedir. Yeni başlayan bir unstabil anjina pektoris tedavi edilmediğinde, akut MI'ya ilerleyebilmektedir. Stabil olmayan anjina pektoris gelişen hastaların EKG'lerinde ST segment depresyonu, T dalgası negatifliği ve ST elevasyonu izlenebilmektedir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

3.2. ST Yükselmesi olan MI (STEMİ)

Bu durum, genel olarak başlıca koroner arterlerden birinde obstrüksiyona yol açan koroner tromboz sonucu gelişebilen miyokardiyal nekroz ile ortaya çıkmaktadır. 15-30 dakika kadar süren şiddetli iskeminin ardından gelişen miyokardiyal nekroz, endokarddan perikarda ilerlemektedir. Bu süreçte aynı zamanda vazokonstriksiyon ve mikroembolizasyon da rol oynayabilmektedir. Trombosit adezyonu ve agregasyonu da trombüs oluşumunu başlatmaktadır. Bu trombüs stabilizasyonunda da fibrin oldukça etkilidir. Sempatik uyarı ve vazokonstriksiyonda ortaya çıkan artış, koroner trombozu tetikleyebilmektedir. Plağın yırtılması sonucunda tromboz gerçekleşmekte ve bu durum kan akımında tıkanmalara, emboliye yol açabilmektedir. Kısacası STEMI, infarkt alanında kalıcı fonksiyon bozukluğunun oluşumu ile karakterizedir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

4. AKUT MI SEMPTOMLARI

Akut MI tanısı konulabilmesi için önemli bazı belirtilerin olması gerekmektedir. Bu belirtiler den kardiyak biyomarkerlardan biri olan kardiyak troponinin belli bir değerin üzerinde ya da altında olması ile birlikte; iskemi semptomu, ST-T değişikliği veya sol dal bloğu, EKG'de patolojik Q gelişmesi, canlı doku kaybının görüntülenmesi veya duvar hareket bozukluğu, koroner anjiyografi ile koroner damarın tıkanıklığının saptanması, miyokard iskemisi sonrası kardiyak ölüm gibi durumlardan en az birinin gerçekleşmesi gerekmektedir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).



Şekil 2: MI'nın klinik sınıflandırması

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

4.1. Spontan MI (Tip 1)

Bu tip MI'da aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, erozyonu veya diseksiyonu sonucunda koroner kan akımının engellenmesi ve miyokard ölümünün gelişmesi gerçekleşmektedir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

4.2. İskemik İmbalans Sonrası Gelişen MI (Tip 2)

İskemik İmbalans Sonrası Gelişen MI'da MI gelişiminde miyokardda oksijen ihtiyacı ve karşılanması arasında bir imbalans olmalıdır. Kritik durumda olan hastalarda, ekzojen ve endojen katekolamin yüksekliği, koroner vazospazm ya da endotel disfonksiyonu gelişmesi sonucunda kardiyak biyomarkerlar yükselmektedir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

4.3. MI Nedeniyle kardiyak Ölüm (Tip 3)

İskemi semptomu sonrasında kardiyak ölümü gerçekleştiren hastalarda EKG değişikliği oluşmaktadır. Bu yüzden bu hastaların ölüm nedeni ölümcül MI olarak değerlendirilmelidir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

4.4. Revaskülarizasyon ile İlişkili MI (Tip 4a)

Bu tip MI, troponin değerlerinde ortaya çıkan geçici yükselme olarak tanımlanmaktadır. Bunun yanında MI'yı düşündüren semptomların, iskemik EKG değişikliklerinin, canlı miyokard dokusunda kayıpların veya bölgesel duvar hareket bozukluklarının da görülmesi gerekmektedir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

4.5. MI Tip 4b

Miyokard iskemisi gelişiminde kardiyak biyobelirteçlerde yükselme ya da düşme olduğu durumlarda saptanan stent trombozuna bağlı MI tipidir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

4.6. MI Tip 5

Bu tip MI'da başlangıç troponin değeri normal olsa da, hastalarda troponin değerlerinde çok fazla yükselme gerçekleşmektedir. Bunun yanında patolojik Q dalgaları veya sol dal bloğu, anjiyografi ile kanıtlanmış nativ koroner arter veya greft tıkanıklığı, görüntülemeye izlenen canlı miyokard doku kaybı veya yeni gelişen bölgesel duvar hareket bozukluğu gözlenmektedir (Şekil 2).

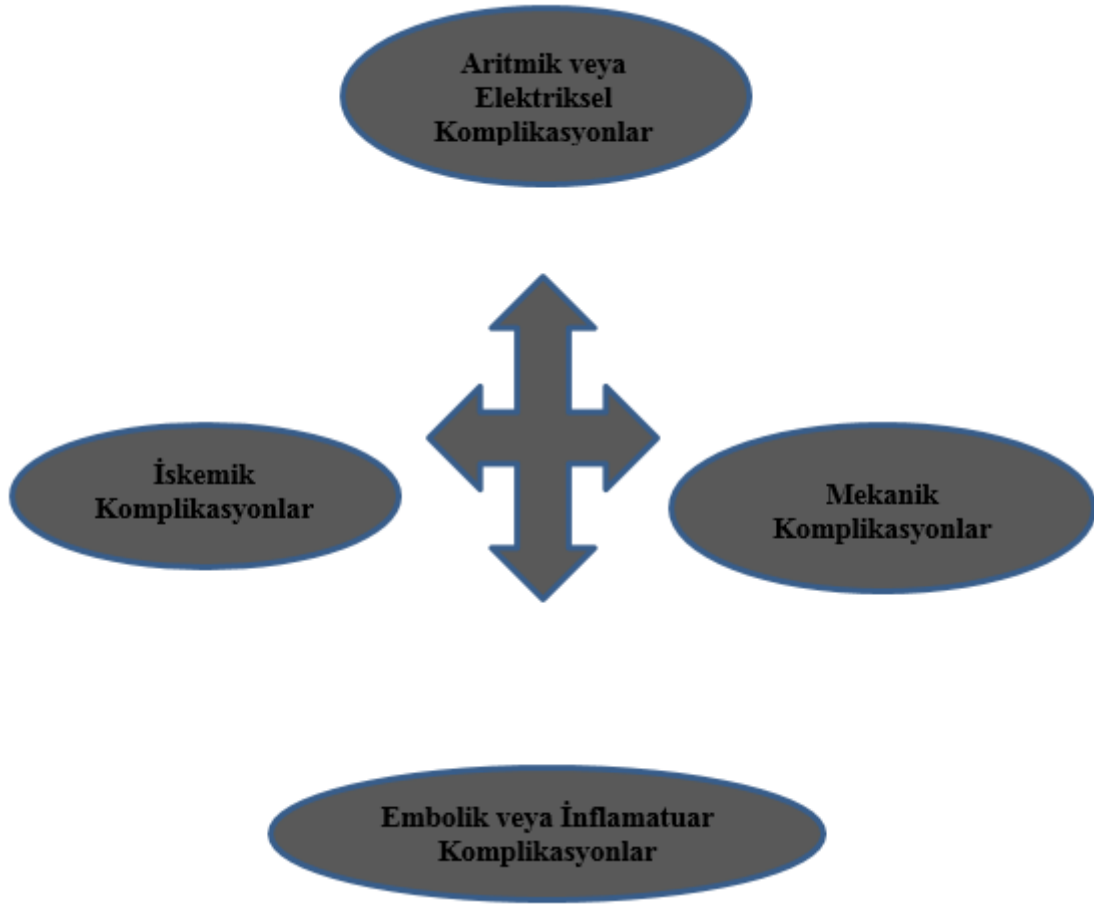
5. AKUT MI SEMPTOMLARI

MI'ya bağlı olarak oluşan göğüs ağrısı anjina pektoris benzemektedir, ancak anjina pektorisdeki ağrıdan daha uzun, şiddetli ve ölüm korkusunun da eşlik ettiği ciddi bir ağrıdır. Bu ağrı yanında ayrıca bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar, halsizlik, dispne gibi semptomlar da sol ventrikül yetersizliğine bağlı olarak gelişebilmektedir. Ventrikül dolmasının ya da kalp kontraktilesinin azalmasına bağlı olarak da hipotansiyon oluşabilmektedir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

6. AKS'LERİN KOMPLİKASYONLARI

AKS'lerde gelişen komplikasyonlar; iskemik komplikasyonlar, mekanik komplikasyonlar, aritmik komplikasyonlar veya elektriksel komplikasyonlar, embolik komplikasyonlar veya inflamatuvar komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadırlar (Şekil 3) (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ



Şekil 3: AKS'lerin komplikasyonları

6.1. İskemik Komplikasyonlar

AKS'lerden biri olan akut MI'nın iskemik komplikasyonları arasında; infarkt alanında genişleme, tekrarlayan infarkt, tekrarlayan anjina yer almaktadır. Akut MI'da infarkt genişlemesi sonucunda infarkt alanında miyokard hücrelerindeki nekroz genişlemektedir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

6.2. Mekanik Komplikasyonlar

Akut MI'nın ciddi ve hayatı tehdit eden önemli mekanik komplikasyonları bulunmaktadır. Bu mekanik komplikasyonlar arasında; ventriküler septal defekt, papiller kas rüptürü, sol ventrikül serbest duvar rüptürü, büyük ventrikül anevrizmaları, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, kardiyak şok, dinamik sol ventrikül obstrüksiyonu ve sağ ventrikül yetmezliği bulunmaktadır (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

6.3. Aritmik Komplikasyonlar

AKS sırasında veya daha sonrasında rutin aritmiler ortaya çıkabilmektedir. Akut MI geçiren hastaların önemli bir çoğunluğunda çeşitli kardiyak aritmiler gelişmektedir (Morrad, 1-9; 11-13: 2015).

MİYOKARD İNFAKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

6.4. Elektriksel Komplikasyonlar

Akut MI sırasında ortaya çıkan aritmilerin nedenleri arasında yer alan elektrolit bozukluğu, hipoksi gibi durumlar kardiyak aritmi gelişimi için zemin hazırlamaktadır. Purkinje sistemi ve miyokard otomatisitesinin artması iletim bozukluğuna yol açabilmektedir. Efferent sempatik aktivite artması, dolaşımda katekolamin konsantrasyonunda artma gibi durumlarda da aritmi gelişebilmektedir. Transmural infarkt sonucunda da miyokardın afferent ve efferent sempatik sistem innervasyonu kesilmekte, böylece aritmi gelişimi tetiklenmektedir. Aritmi gelişimine neden olan diğer faktörler arasında; serbest yağ asitleri ve serbest oksijen radikallerinde artma, hipokalsemi, hipomagnezemi, asidoz gibi elektrolit bozuklukları da yer almaktadır. Bu anormalliklerdeki ciddiyet boyutu, infarkta yol açan arterin rezidüel akımının ve hastanın aritmi riskinin belirlenmesinde oldukça önemlidir (Morrad, 1-9; 11-13; 2015).

7. MI VE PAI-1 GEN VARYASYONLARI

Koroner dolaşımda ortaya çıkan obstrüktif değişikliklerin neden olduğu koroner arter hastalığı, kalbe giden kan akışının yetersiz olması sonucunda kalp fonksiyonlarında meydana gelen bozulma ile karakterizedir. Önemli oranda ölümlere yol açan bu hastalık genellikle genç ve orta yaşlı nüfusu etkilemektedir (Pradhan ve diğerleri, 2016: 30,33).

KVH'ler arasında yer alan MI dünya çapında en yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Akut bir miyokard hücre ölümü hastalığı olan MI, koroner kan akımı ve miyokard gereksinimleri arasında gelişen dengesizlik sonucunda ortaya çıkmaktadır (Ali Kelani, El-Deen Mohammed, Soliman, Sayed., El-Badre, ve Fathi, 2018: 28,29; 30-33). Miyokard hücrelerinin ölümü ya da nekrozu olarak tanımlanan bir hastalık olan MI, miyokard iskemisi ya da AKS spektrumunun sonunda bir teşhistir (Ibadi, Ali, ve Abdulsahib, 2018: 150,151; 154-156). Koroner arter hastalığının tehlikeli belirtilerinden biri olan MI'nın tanı ve tedavisinde ilerleme olmasına rağmen, bu hastalık önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2014 yılında dünyadaki ölümlerin önemli bir kısmının iskemik kalp hastalığı nedeni olduğu belirlenmiştir (Shekokar ve Kaundinya, 2013: 80,81; 85,86).

Akut MI ise akut koroner sendromun bir parçası olarak tanımlanan koroner kalp hastalığıdır ve göğüs ağrısı, troponinlerde veya kreatin kinaz MB'de yükselme ve düşme ile dispne semptomlarından oluşmaktadır. Akut MI'yi etkileyen faktörler arasında hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus (DM), obezite, sigara, fiziksel inaktivite gibi faktörler yer almaktadır (Pradhan ve diğerleri, 2016: 30,33). Ciddi komplikasyonlara sahip olan akut MI, ortaya çıkma sıklığı ve ciddi komplikasyonlarından dolayı tedavi ve prognoz açısından oldukça önemlidir (Shekokar ve Kaundinya, 2013: 80,81; 85,86).

Miyokard hücrelerinde ölüm ile sonuçlanan bir hastalık olan MI'da hücre ölümüne bağlı olarak akut inflamatuvar yanıt gelişmektedir ve belli bir süre sonra dolaşımda kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz gibi hücre içi enzimler serbest bırakılmaktadır. Bu enzimlerin miyokard dokusunda oldukça yüksek miktarlarda bulundukları bilinmektedir. Az miktarda doku ölümü sonucunda serumda ölçülen enzim aktivitelerinde anlamlı derecede artışlar meydana gelmektedir (Shekokar ve diğerleri, 2013: 80,81; 85,86).

Multifaktöriyel olan KVH'lerin etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin bir arada rol oynadıkları düşünülmektedir (Ismail ve diğerleri, 2011: 32). Genellikle aterosklerotik plak rüptürünün bir sonucu olarak bilinen, KVH'lerden biri olan MI'da, yırtılmış plak sonucunda kan koagülasyonu tetiklenmekte ve böylece vasküler tıkanma, kan akışında azalma ve miyokard nekrozu ortaya çıkmaktadır. DM'li, aşırı kilolu, sigara kullanan ve arteriyel hipertansiyonu olan hastaların tromboz dolayısıyla artmış MI riski altında oldukları belirlenmiştir (Parpugga, Tatarunas, Skipskis, Kupstyte, Zaliaduonyte-Peksiene, Diana, ve Lesauskaite, 2015: 1,2; 4-7).

Kanda fibrinoliz fibrini parçalamakta, damar açıklığını korumakta ve dokularda hücre dışı matriksi parçalamaktadır. Hücre adezyonunu ve göçünü kontrol ederek doku yeniden

MİYOKARD İNFAKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

modellenmesinde önemli rol oynamaktadır. PAI-1, proteaz inhibitörlerinin süper ailesi olan serin proteaz inhibitörlerinin bir üyesidir. Aktivitesi inflamatuvar faktör stimülasyonuna bağlı olan PAI-1, akut faz enzimi olarak bilinmektedir (Parpugga ve diğerleri, 2015: 1,2; 4-7). PAI-1, yıkıcı proteaz sisteminin derecesini kontrol ederek fibrinolizi düzenlemektedir (Morange, Saut, Alessi, Yudkin, Margaglione, Di Minno, Hamsten, Humphries, Tregouet, ve Juhan-Vague, 2007: 2250,2251; 2255,2256).

MI gibi kalp hastalıkları riskindeki artışın PAI-1 aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. PAI-1, yaralanma durumlarında trombüs stabilizasyonu ve yaraların iyileşme süreçlerinde de önemli rol oynamaktadır. Endotel hücreleri tarafından salgılanan PAI-1, aktivasyon sürecinde trombositlerden salınmaktadır. PAI-1, plazminojen aktivatörleri tarafından düzenlenmiş plazminojenin plazmaya dönüşümünü durdurmakta ve böylece fibrinoliz işlemi azaltmaktadır (Parpugga ve diğerleri, 2015: 1,2; 4-7). PAI-1, intravasküler trombozda ve trombolizin modüle edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda akut MI'yı tetiklediği bilinen tromboza da katkı sağlamaktadır. Endojen fibrinolitik aktivitenin temel inhibitörü olarak doku tipi plazminojen aktivatörünü (t-PA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünü (u-PA) inhibe etmektedir.

Plazminojen aktivasyonunda önemli olan PAI-1 düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Yüksek PAI-1 aktivitesinin bozulmuş fibrinoliz ile ilişkili olduğu ve böylece artmış trombotik olay riskine yol açabildiği bilinmektedir. PAI-1'in aşırı ekspresyonu sonucunda, u-PA reseptörü, integrin aracılı hücre adezyonu ve göçü inhibe edilmekte, fibröz kapaklı zayıf plakların oluşumu gerçekleşmektedir. Bu yüzden, aşırı PAI-1 ekspresyonu MI gelişiminde tromboliz ve plak stabilitesinin bozulmasında önemli rol oynamaktadır. Buna karşın düşük PAI-1 düzeylerinin ise yüksek dereceli koroner darlık gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bütün bunların dışında, aşırı PAI-1 ekspresyonunun plak büyümesine karşı koruyucu bir etki gösterebileceği düşünülmektedir (Ismail ve diğerleri, 2011: 32). Ayrıca PAI-1 seviyelerinin vasküler inflamasyon, ateroskleroz ve metabolik sendrom ile ilişkili olarak arttığı saptanmıştır (Parpugga ve diğerleri, 2015: 1,2; 4-7). Aynı zamanda artmış PAI-1 düzeylerinin aterotromboz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Morange ve diğerleri, 2007: 2250,2251; 2255,2256). Daha önce gerçekleştirilmiş çalışmalarda, obezite ve tip 2 DM'li kişilerde artmış PAI-1 aktiviteleri belirlenmiştir. PAI-1 seviyelerinin, mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetli hastaların CD34+ hücrelerinde arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İnflamasyonda PAI-1 aktivitesinin artması, çeşitli sitokinlerin ve monosit göçünün değişmiş aktivitesi ile sonuçlanmaktadır (Parpugga ve diğerleri, 2015: 1,2; 4-7).

Kromozom 7 üzerinde lokalize olan PAI-1 geni, 8 intron ve 9 ekzondan oluşmaktadır. PAI-1 geninin promotör bölgesinde yer alan PAI-1 4G/5G varyasyonunun 4G ve 5G alelleri, yaygın transkripsiyon aktivatörünün bağlanma bölgesine sahiptir. Ek bir bağlanma yerine sahip olan 5G alelinin daha düşük transkripsiyon oranına ve daha az PAI-1 aktivitesine neden olduğu bilinmektedir. Kısacası; 4G alelinin transkripsiyon aktivitesi, 5G aleline göre daha yüksektir. Dünyada farklı ırk ve popülasyonlar ile gerçekleştirilmiş çalışmalarda, PAI-1 plazma konsantrasyonlarında değişiklik saptanmıştır. Bu konsantrasyonlardaki değişimin PAI-1 geninde ortaya çıkan PAI-1 -675 4G/5G gen varyasyonundan kaynaklanabileceği de düşünülmektedir. PAI-1 geninin promotör bölgesinde -675.pozisyonda ortaya çıkan PAI-1 -675 4G/5G gen varyasyonu ve PAI-1 ekspresyonunun düzenlenmesi arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir. PAI-1 aktivitesindeki artış ve PAI-1 -675 4G/5G gen varyasyonunun 4G/4G homozigot genotipi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (Ismail ve diğerleri, 2011: 32). Daha önce gerçekleştirilmiş in vitro çalışmalarda da, PAI-1 -675 4G/5G gen varyasyonunun 4G alelinin artmış PAI-1 transkripsiyonu ve artmış plazma PAI-1 düzeyleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Sistematik bir derleme çalışmasında yine bu gen varyasyonunun 4G/4G genotipi ve artmış MI gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir (Morange ve diğerleri, 2007: 2250,2251; 2255,2256). PAI-1 -675 4G/5G (rs1799889) gen varyasyonu ve tromboz gelişme riski arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Bazı çalışmalarda, PAI-1 -675 4G/5G gen varyasyonunun 4G/4G genotipi ve MI gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki belirlenmişken; bazı çalışmalarda bu gen varyasyonunun MI gelişiminde genetik bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır. Önceki epidemiyolojik çalışmalarda da PAI-1 aktivitesinin upregüle olduğu ve PAI-1 -675

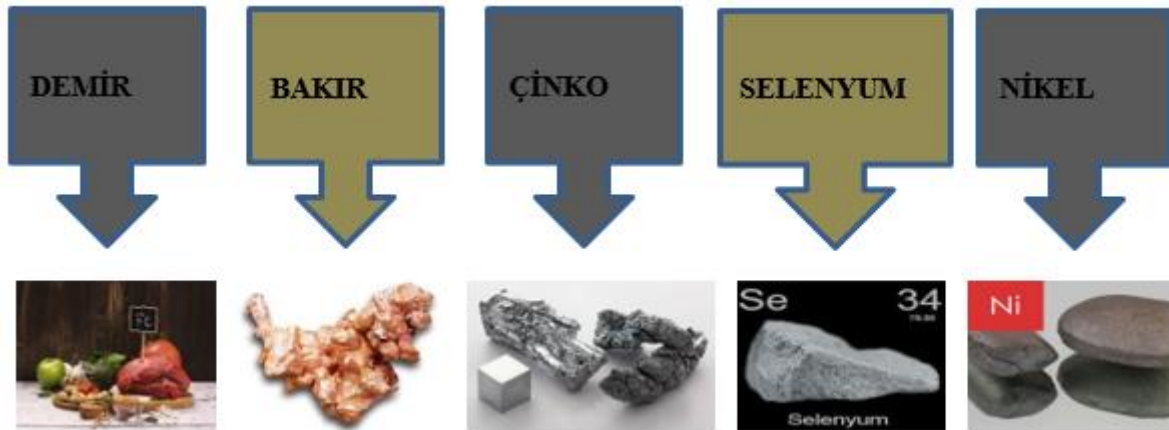
MİYOKARD İNFAKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

4G/5G gen varyasyonunun özellikle 4G alelini taşıyan hastalarda MI nüksünün prevalansının arttığı belirlenmiştir. Litvanyalı bir popülasyon ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, PAI-1 -675 4G/5G gen varyasyonunun 4G/5G heterozigot genotipine sahip MI'li hastalarda, 4G/4G veya 5G/5G homozigot genotiplerine sahip olan MI'li hastalara kıyasla artmış koroner arter tıkanma riskinin olduğu belirlenmiştir (Parpugga ve diğerleri, 2015: 1,2; 4-7). Mısır popülasyonu ile gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada, PAI-1 -675 4G/5G gen varyasyonunun 4G alelinin MI'li hasta grubunda oldukça yüksek olduğu belirlenmiş olsa da, 4G aleli MI gelişiminde genetik bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Ancak MI gelişme riski ve artmış PAI-1 aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Ismail ve diğerleri, 2011: 32).

Daha önce yapılmış çalışmalarda, PAI-1 -675 4G/5G gen varyasyonu dışında da çeşitli PAI-1 gen varyasyonları tanımlanmıştır. -844 c.43G > A (rs2227631), (p.A15T, rs6092), (p.I17V) (rs6090) gen varyasyonları bu varyasyonlar arasındadır. Bu gen varyasyonları sonucunda da farklı seviyelerde PAI-1 konsantrasyonları ortaya çıkmaktadır. 844 c.43G > A (rs2227631) gen varyasyonunun A/A ve A/G genotiplerine sahip olan hastalarda ise plazma PAI-1 düzeylerinin, G/G genotipine sahip hastalara kıyasla anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir (Ismail ve diğerleri, 2011: 32).

8. ESER ELEMENTLER

Mikroblesinler gibi çevresel faktörler de MI etiopatogenezinde önemli rol oynamaktadırlar. Akut MI gelişiminde oksidatif strese kaynaklanan hasarın etkili olduğu bildirilmiştir. Eser elementler ve serbest radikallerin ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynayabilecekleri ve akut MI gelişiminde lipit profilini etkileyebilecekleri belirlenmiştir. Canlı dokularda oldukça az miktarda bulunan eser elementler, biyolojik reaksiyonlara katkıda bulunmak için proteinler, enzimler ve kompleks karbonhidratların yapısında önemli rol oynamaktadırlar (İbadi ve diğerleri, 2018: 150,151; 154-156). Eser elementler vücutta normal miktarlarda bulunduklarında yararlı iken; belirli bir düzeyin üzerinde tespit edildiklerinde zararlı olabilmektedirler. Serbest radikal oluşumunun önemli destekleyicileri olarak bilinen demir ve bakır, lipit peroksidasyonunu hızlandırmaktadır. Biyolojik bir antioksidan görevi gören çinko da lipit peroksidasyonunu önlemekte ve membranları stabilize etmektedir (Pradhan ve diğerleri, 2016: 30,33) (Şekil 4).



Şekil 4: MI gelişiminde önemli rol oynayan eser elementler

Daha önce gerçekleştirilmiş bazı çalışmalarda, eser elementlerin damarlarda oldukça önemli rol oynayabilecekleri, damar duvarına zarar vererek ya da damar duvarını koruyarak, lipit profilini değiştirerek çeşitli etkilere neden olabilecekleri saptanmıştır. Eser elementler miyokard bütünlüğünün korunmasından sorumlu olan bazı metalloenzimlerin önemli bileşenleridirler ve bu yüzden bu eser elementlerin kalp hastalıkları riski ile yakından ilişkili oldukları düşünülmektedir. Akut MI tanısı konmuş hastaların bazılarında dengesiz serum eser element konsantrasyonlarının belirlendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Hint popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, akut MI

MİYOKARD İNFAKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

gelişiminde ve önlenmesinde serum eser elementlerinin önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (Pradhan ve diğerleri, 2016: 30,33).

Aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve MI mekanizması arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. ROS üretimi sonucunda doğrudan hücre hasarı meydana gelmekte ve hücre nekrozu gelişmektedir. ROS ayrıca, inflamatuvar sitokinleri düzenlemek amacıyla iskemik alan ya da komşu miyokardda sinyal transferinin uyarılmasında da önemli rol oynamaktadır (Ali Kelani, ve diğerleri, 2018: 28,29; 30-33).

Vücutta temel eser elementler olarak bilinen bakır ve demir; nöroiletkenlik, taşınma, boşaltım süreçleri ve kofaktörler olarak işlev görme gibi çeşitli metabolik aktivitelerde etkilidirler. Koroner arter hastalığı gibi kalp hastalıklarında serum eser element düzeyleri değişiklik göstermektedir (İbadi ve diğerleri, 2018: 150,151; 154-156).

Çeşitli metalloproteinlerle ilişkili olan bakır önemli bir eser elementtir. Bakır gibi eser elementlerin KVH'lerin gelişimindeki rollerini belirlemeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve bu çalışmalarda artmış bakır konsantrasyonları ile artmış KVH riski arasında anlamlı ilişkiler belirlenmiştir (İbadi ve diğerleri, 2018: 150,151; 154-156).

Demir ise katalitik reaksiyonlarda ve indirgenme reaksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. Daha önce yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda, serum demir düzeyleri ve iskemik kalp hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Lipit peroksidasyonunun hızlanması sonucunda hemoglobin ve hematokrit seviyeleri artmakta ve bu durum demir kan viskozitesini arttırmaktadır. Böylece trombojenik etkiler ve buna bağlı olarak MI gelişme riski artmaktadır (İbadi ve diğerleri, 2018: 150,151; 154-156).

Nikel de insan sağlığında önemli olduğu bilinen diğer bir eser elementtir. Nikel elementinin toksik etkilerinin ve kardiyak hasar ile ilişkisinin belirlenmesi için çalışmalar yapılmıştır. Nikel toksisite mekanizması serbest radikal aracılı hücresel hasar ve reaktif oksijen türleri üretimi yoluyla kardiyak fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Nikel ayrıca kan serumu ve plasentadaki spesifik proteinlere ya da aminoasitlere bağlanmaktadır. Nikelin vücutta taşınmasında ve dağılımında bu ligandların etkili oldukları bilinmektedir. Nikel vücutta bozulmasa da kimyasal olarak şekil değişikliğine uğrayabilmektedir. Nikel en uygun şekilde ligandlar oluşturmak için bağlanmalıdır ve vücutta taşınmalıdır. MI, akut inme gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde serum nikel konsantrasyonlarının değiştiği saptanmıştır. Irak popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, MI tanısı almış hastalarda serum bakır, demir ve nikel düzeylerinin anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir (İbadi ve diğerleri, 2018: 150,151; 154-156).

İnsanlarda önemli bir diğer eser element de çinkodur. Hücre bölünmesi ve DNA sentezi için gerekli olan çinko, hücresel metabolizmanın bütün süreçlerinde rol oynamaktadır. Nükleik asitlerin ve proteinlerin sentezlenme oranlarının düzenlenmesinde rol oynayan çinko mevcudiyeti, doku tamir süreçlerinde de oldukça etkilidir. MI gibi akut doku hasarını içeren hastalıklardan sonra, serum çinko seviyelerinin önemli derecede düştüğü belirlenmiştir. Serum çinko düzeylerindeki düşüş derecesi, akut MI komplikasyonları ile de ilişkilidir. Hint popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, plazma çinko düzeyindeki düşmenin büyüklüğünün prognostik etkilere sahip olduğu ve bu düşmenin akut MI için tanı testi olabileceği belirlenmiştir (Shekokar ve diğerleri, 2013: 80,81; 85,86).

Diğer bir eser element olan selenyum komplekstir ve çeşitli metabolik yollarla ilişkilidir. Dokularda selenoprotein ekspresyonuna bakıldığında, karaciğer ve kalp gibi organların endokrin organlar ve beyin gibi organlara kıyasla selenyum eksikliğinden daha fazla etkilendikleri belirlenmiştir. Bu yüzden selenyum eksikliği ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği gibi hastalıklar arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçlayan çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda da plazma selenyumunun kardiyovasküler hastalık gelişimindeki rolü araştırılmıştır. Düşük selenyum düzeyleri ve KVH'ler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, bu eser element düzeyi ve KVH'ler arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu yüzden selenyum, KVH'lerin önlenmesinde etkili olan biyolojik fonksiyonlar üzerinde önemli etkilere sahip bir eser elementtir.

MİYOKARD İNFAKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

Benstoem ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada, selenyumun koroner kalp hastalığı gelişiminde önemli bir belirleyici olduğu saptanmıştır. MI geliştirilmiş deneysel modeller ile gerçekleştirilmiş çalışmalarda da; selenyum, çinko gibi temel eser element düzeylerinin dolaşımda azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca azalmış serum çinko ile selenyum düzeyleri ve iskemik kalp hastalığının patolojik süreci arasında da anlamlı ilişkiler olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle çinko ve selenyum gibi eser elementler birlikte değerlendirildiğinde, bu elementlerin bir arada MI gelişme riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda da, çeşitli eser elementlerin düzeylerindeki azalma ve artmış MI riski arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır. Afridi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada, selenyum eksikliğinin MI riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. MI'nın akut fazında serum selenyum düzeyindeki değişiklikleri belirlemeye yönelik yapılmış bir çalışmada da, serum selenyum düzeyindeki değişikliklerin MI derecesi ile ilişkili olabileceği belirlenmiştir. Buna karşın, selenyum düzeylerinin MI gelişimi için bir risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Amerikan popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada da, selenyum düzeyleri ve subklinik ateroskleroz ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Hassanzadeh ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada ise, MI gelişmiş hastalarda plazma selenyum düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğu belirlenmiştir. Altekin ve arkadaşları tarafından yapılmış başka bir çalışmada da, artmış MI riski ve selenyum eksikliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Lubos ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada da akut koroner sendromlu hastalarda düşük selenyum konsantrasyonları belirlenmiştir ve bu düşük selenyum konsantrasyonları ile kardiyovasküler ölüm riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Mısır popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, eser element yetmezliğinin akut MI ilerlemesinde etkili olabileceği belirlenmiştir (Ali Kelani, ve diğerleri, 2018: 28,29; 30-33). Pakistan popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bir başka çalışmada da, eser element yetmezliğinin akut MI ilerlemesinde etkili olabileceği belirlenmiştir (Baloch, Memon, Devrajani, Baloch, ve Manghrio, 2015: 5476; 5478,5479).

9. MATERYAL VE METOD

9.1. DNA İzolasyonu

MI'lı hasta ve sağlıklı kontrol gruplarından düz tüp ve etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA'lı) vakumlu tüplere alınmış kan örnekleri ile çalışma gerçekleştirilmelidir. PAI-1 gen varyasyonları EDTA'lı tüplere alınmış kanlarla, eser element ölçümleri ise düz tüpe alınmış kanlarla gerçekleştirilmelidir.

Hasta ve kontrol gruplarından EDTA'lı tüplere alınmış rutin kan örneklerinden Deoksiribonükleik asitler (DNA'lar), DNA saflaştırma kiti kullanılarak izole edilmelidir. İzole edilen DNA'ların saflığı ve kalitesi ölçülmelidir. DNA'ların saflığını belirlemek için kullanılan 260 nanometre (nm) ile 280 nm dalga boylarındaki optik yoğunluk değerleri Nanodrop cihazıyla ölçülerek nanogram/mikrolitre (ng/μl) olarak belirlenmelidir ve ayrıca % 0,8'lik agaroz jel elektroforezinde 110 voltta yürütülerek DNA'ların saflıkları ve kaliteleri kontrol edilmelidir.

DNA molekülü 260 nm'de maksimum absorbans verdiği için DNA konsantrasyonunun belirlenmesinde bu değer kullanılmalıdır. DNA molekülü için 1 optik yoğunluğun 50 μg/ml'ye karşılık geldiği bilinmektedir. DNA miktarları, $DNA (\mu g/ml) = 260 \text{ nm'deki optik yoğunluğu (OD)} \times \text{sulandırma oranı} \times \text{katsayı (DNA için 50)}$ formülü kullanılarak saptanmalıdır. 260 nm ve 280 nm'deki (OD_{260} ve OD_{280}) değeri 1,8-2,0 arasında olmalıdır. OD_{260} / OD_{280} oranı bu değerler arasında ise UV skaladaki absorpsiyon nükleik asitlerden kaynaklanmaktadır. Bu oran 1,80'den düşük olduğunda protein ve diğer UV absorbe edenlerden, 2'den fazla olduğunda ise örneğin kloroform ya da fenol ile kontamine olmuş olabileceğinden söz edilmektedir. Nükleik asit saflığının belirlenmesinde kullanılan diğer oran da OD_{260} / OD_{230} olup bu oranın daha az hassasiyeti bulunmaktadır (Ay, 39; 43,44; 55,56; 58,59: 2015).

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

9.2. DNA İzolasyon protokolü

1. 200µl kan + 20µl proteinaz K eklenmelidir.
2. Örneğe + 20µl RNAse A eklenmelidir, bu karışım vortekslenmeli ve 2 dakika bekletilmelidir.
3. 200µl Lysis/Binding Buffer eklenmeli ve homojen karışım haline gelinceye kadar bu karışım vortekslenmelidir.
4. 55°C'de 10 dakika bekletilmelidir.
5. 200µl etanol eklenmeli ve karışım 5 saniye vortekslenmelidir.
6. Örnek kolona konmalıdır.
7. 10000 g'de 1 dakika santrifüj edilmelidir.
8. 500µl Wash Buffer 1 eklenmeli ve 10000 g'de 1 dakika santrifüj edilmelidir.
9. 500µl Wash Buffer 2 eklenmeli ve 10000 g'de 3 dakika santrifüj edilmelidir.
10. Kolon steril ependorfa alınmalıdır.
11. 200µl Elution Buffer eklenmeli ve 1 dakika oda sıcaklığında bekletilmelidir.
12. 10000 g'de 1 dakika maksimum hızda santrifüj edilmelidir.
13. Bu işlemlerden sonra saf DNA elde edilmektedir (Ay, 39; 43,44; 55,56; 58,59: 2015).

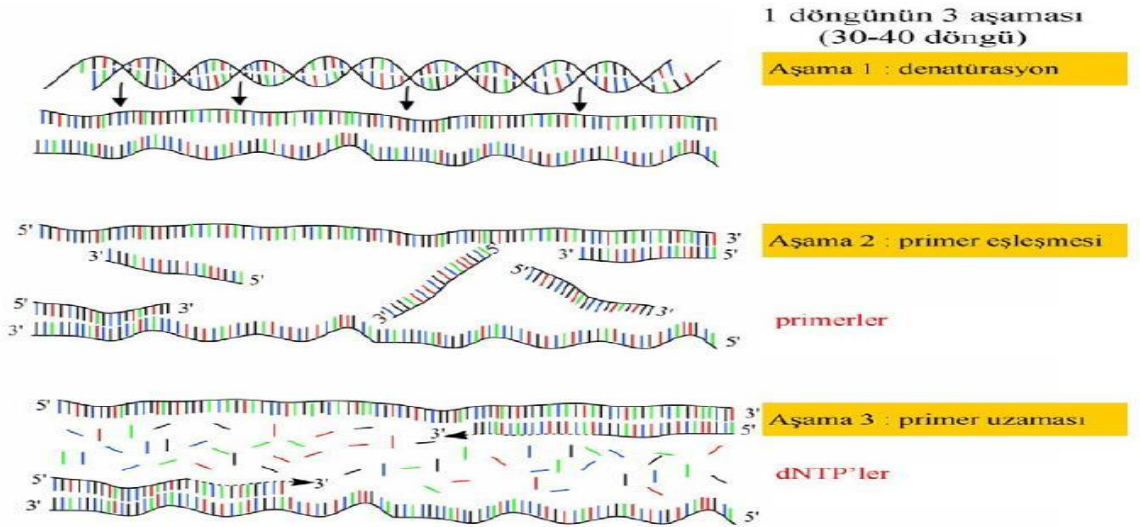
9.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PAI-1 gen varyasyonları genotip dağılımları polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi uygulanarak belirlenmekte ve hastalığa genetik yatkınlık saptanmaktadır. PZR reaksiyon karışımı; kalıp DNA, tampon solüsyonu, dNTP, primerler, Taq DNA polimeraz enzimi ve uygun konsantrasyonda MgCl₂ içermelidir.

PZR yöntemi ilk kez 1985 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan, Cetus şirketine bağlı olarak çalışan Kary Mullis ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. PZR, bir DNA zincirinde bilinen iki parça arasında uzanan özel bir DNA bölümünün enzimatik olarak çoğaltıldığı in vitro bir tekniktir. PZR yöntemi kullanılarak kısa zamanda milyonlarca gen kopyası çoğaltılabilmektedir. PZR tekniği diagnostik ve adli tıpta genlerin belirlenmesinde, özel DNA parçalarının klonlanmasında ve gen ifade modellerinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır. PZR yönteminde üç temel basamak vardır ve çoğaltılmış olan DNA miktarı, bu üç adımın tekrarlanmasına bağlıdır.

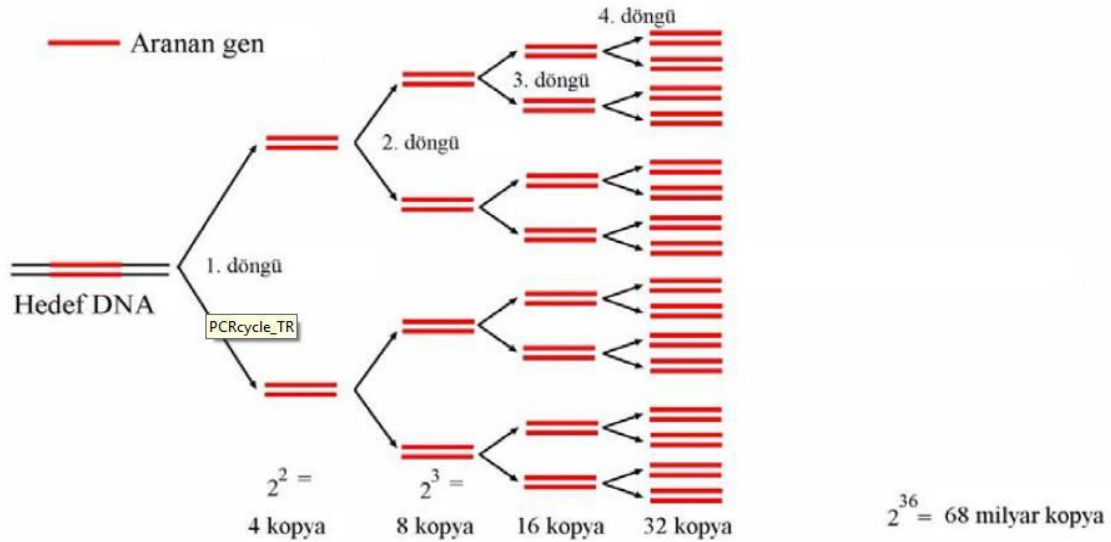
- 1) **Denatürasyon (90-95°C):** Çift sarmal olan DNA'nın yüksek sıcaklıkta tek sarmal haline gelmesi aşamasıdır.
- 2) **Primer bağlanması (50-70°C):** Bu aşamada primer olarak kullanılan oligonükleotidler hedef DNA'ya bağlanmaktadır.
- 3) **DNA sentezi ya da primer uzaması (70-75°C):** Bu aşamada Magnezyum (Mg⁺²) iyonları varlığında primerlere, katalizör olan DNA polimeraz aracılığıyla nükleotid eklenmekte ve böylece DNA zinciri uzamaktadır. Denatürasyon, primer bağlanması ve DNA sentezi ya da primer uzaması PZR yönteminde bir döngüyü oluşturmaktadır (Şekil 5) (Alkanlı, 40-43: 2014).

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ



Şekil 5: Bir polimeraz zincir reaksiyonu döngüsü

Her döngünün sonunda yeni sentezlenen DNA zincirleri bir sonraki döngü için hedef zincir olabilmektedir. Başarılı bir amplifikasyonda ilk döngü ürünleri iki primerin bağlanma bölgeleri arasındaki uzaklıktan daha fazla uzunluktadır. İkinci döngüde istenen uzunluktaki DNA zincirleri oluşmaktadır. Ürün miktarı diğer amplifikasyon döngülerinde $(2^n - 2n)x$ formülü ile lineer olarak çoğalmaktadır. Burada n, döngü sayısı; 2n, ilk ve ikinci döngüden sonra elde edilen, uzunluğu bilinmeyen ürünler; x ise ana zincirin kopya sayısıdır. Örneğin 36 döngüden sonra 2^{36} kez amplifikasyon gerçekleşmektedir (Şekil 6) (Alkanlı, 40-43: 2014; Somma ve Querci, 10: 2006).



Şekil 6: Deoksiribonükleik asitin polimeraz zincir reaksiyonu ile üstel olarak çoğaltılması
PZR'de Kullanılan Primer Dizileri

PAI-1 -675 4G/5G Gen varyasyonu için:

- | | |
|--|-----------------|
| 5'-TGC AGC CAG CCA CGT GAT TGT CTA G-3' | (Forward) |
| 5'-AAG CTT TTA CCA TGG TAA CCC CTG GT-3' | (Reverse) |
| 5'-GTC TGG ACA CGT GGG GG-3' | (5G aleli için) |
| 5'-GTC TGG ACA CGT GGG GA-3' | (4G aleli için) |

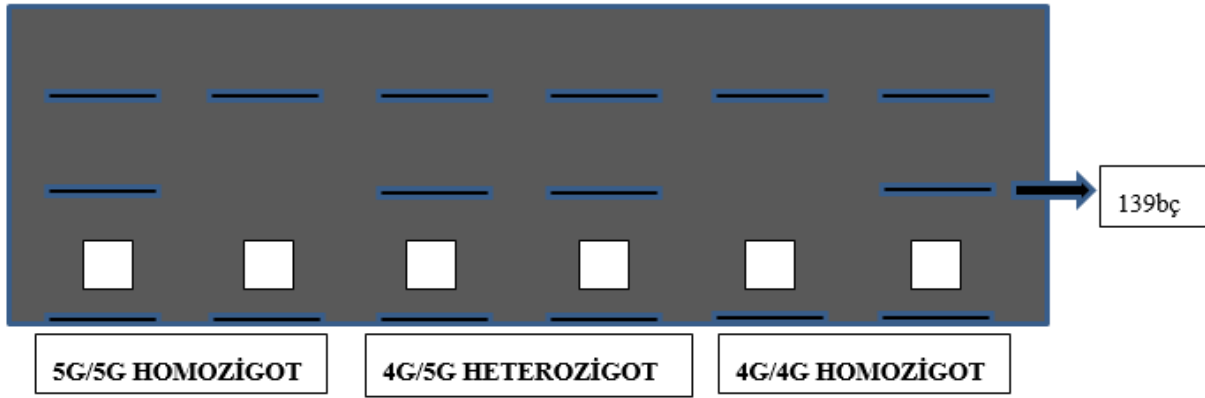
MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

PZR için Gerekli Koşullar

PAI-1 -675 4G / 5G Gen varyasyonu için:

Başlangıç	95°C, 10 dakika	
	94°C, 1 dakika	} 35 döngü
	54°C, 30 saniye	
	72°C, 40 saniye	
Sonlanma	72°C, 10 dakika	

PZR sonucunda oluşan fragmentlerin ayırımı %2'lik agaroz jel elektroforezi gerçekleştirilerek belirlenmelidir. PZR'de 139 bç bant 4G ve 5G alelini tanımlamaktadır. Buna göre 4G primeri ile 139 bç bant verip 5G primeri ile 139 bç bant vermeyen örnekler homozigot 4G genotipli, 5G primeri ile 139 bç bant verip 4G primeri ile 139 bç bant vermeyen örnekler homozigot 5G genotipli, her iki primer ile 139 bç bant verenler ise heterozigot 4G/5G genotipli olarak belirlenmektedir (Şekil 7) (Bayram, Kılıççı, Bozaru, Önlü, ve Şahin, 2011: 63).



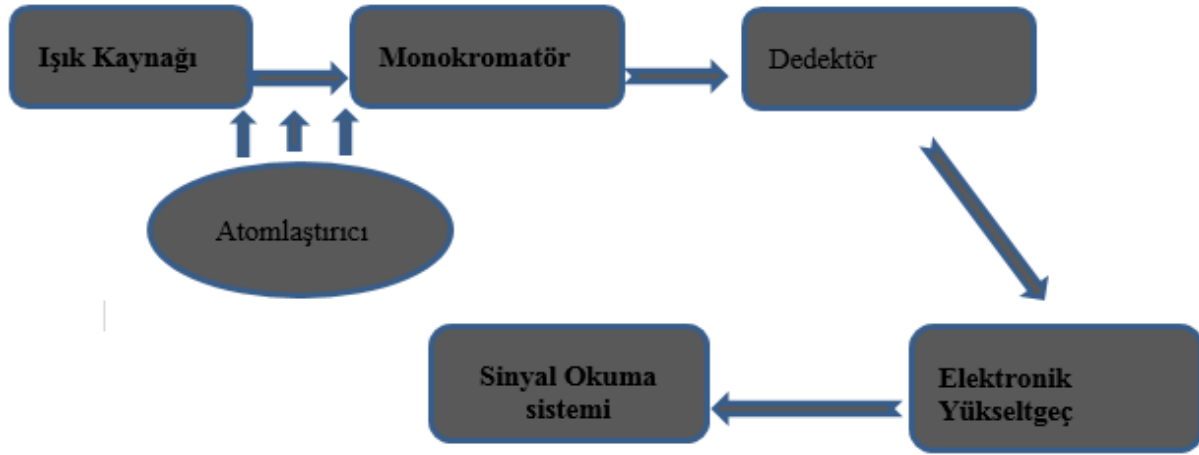
Şekil 7: PAI-1 -675 4G / 5G gen varyasyonu genotip dağılımlarının belirlenmesi

A: 4G aleli için kullanılan primer dizisi ile PZR ürünleri; B: 5G aleli için kullanılan primer dizisi ile PZR ürünleri

9.4. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi'nde Eser Element Tayini

Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (AAS), gaz halindeki ve temel enerji düzeyindeki atomların, UV ve görünür bölgedeki ışığı absorblaması ilkesine dayanmaktadır. AAS; analiz edilecek elementin absorblayacağı ışığı yayan ışık kaynağı, örnek çözeltisinin atomik buhar haline getirildiği atomlaştırıcı, çalışılan dalga boyunun diğer dalga boylarından ayrıştırılmasını sağlayan monokromatör, ışık şiddetinin ölçüldüğü dedektör, elektronik yükseltgeç ve sinyal okuma sisteminden oluşmaktadır (Şekil 8). Işıma şiddetindeki azalma, ortamda absorbsiyon yapan elementin derişimi ile doğru orantılıdır. AAS'de metallerin çoğu ile, az sayıda ametal analiz edilebilmektedir. AAS'de element, elementel hale dönüştürüldükten sonra buharlaştırılmakta ve kaynaktan gelen ışın demetine maruz bırakılmaktadır.

MİYOKARD İNFAKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ



Şekil 8: Atomik absorpsiyon spektrofotometresinin genel şeması

Belli yoğunluktaki ışık, temel durumdaki atomlara verildiğinde bu ışığın bir kısmı atomlar tarafından absorbe edilmektedir. Absorpsiyon oranı, atomik yoğunluğa göre belirlenmektedir. Işık I_0 yoğunluğunda yollandığında, c yoğunluklu l yolunu geçmektedir. Işık emilmekte ve yoğunluğu zayıflamış I elde edilmektedir. I ve I_0 arasında Lambert-Beer's yasasına göre absorpsiyon değerinde; $I = I_0 \cdot e^{-k \cdot c \cdot l}$ formülü uygulanmaktadır. Bu formül de, absorbansın atom yoğunluğuyla orantılı olduğunu göstermektedir. Absorbans kalibrasyon grafiği, örneğin; 0.5, 1.0, 2.0 konsantrasyonlarında verilen çözeltiler üzerinden çizilmektedir ve lineer doğru şeklinde kalibrasyon grafiği elde edilmektedir.

ASS; eser miktardaki metallerin ppm, ppb düzeyde nicel analizi için kullanılmaktadır. Öncelikle analizi yapılacak örneğin çözeltisi hazırlanmaktadır. Hangi metalin analizi yapılacak ise, cihaza o metalin oyuk katot lambası takılmaktadır. Metal analizini gerçekleştirmek amacıyla AAS'de metal çözeltisi içeren numune, alevin içerisine yükseltgen gaz karışımı ile birlikte püskürtülmekte ve atomize edilmektedir. Monokromatörden gelen bir ışık demeti alev yönleştirilmekte ve alev içerisinde atomlarına ayrılmış olan element tarafından absorbe edilen ışık miktarı dedektör tarafından belirlenmektedir. Her element için karakteristik olan dalga boyunda absorbe edilen enerjinin miktarı numune içerisindeki elementin konsantrasyonu ile orantılıdır. Çözelti alev püskürtüldüğü zaman ilk olay, damlacıkların kuruması yani çözücünün buharlaşmasıdır. Buharlaşma sonucu oluşan katı parçacıklar, alev sıcaklığının etkisiyle çeşitli değişikliklere uğramaktadırlar. Organik bileşikler yanarken inorganik maddeler buharlaşmakta veya birbiriyle ve alev gazları ile tepkimeye girmektedirler. Çözeltideki taneciklerin buharlaşmasından sonra oluşan gaz molekülleri, ısısal ayrışma ile atomlarına ayrılmaktadırlar. Alev içinde analiz elementinin atomlarından başka, CO_2 , CO , C , H_2O , O_2 , H_2 , OH , NO , N_2 gibi birçok yanma ürünü de oluşmaktadır (Ay, 39; 43,44; 55,56; 58,59; 2015).

9.5. Serumda Eser Element Düzeylerinin Belirlenmesi

Eser element ölçümleri için düz tüpe alınmış kanlar 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmeli, serumları ayrılarak çalışma gününe kadar $-20^\circ C$ 'de saklanmalıdır. Serum demir, bakır ve çinko düzeylerinin ölçümleri için düz tüpe alınmış olan periferik venöz kan santrifüj edilerek ayrılan serum örnekleri üzerine distile su ilave edilerek hacim 5 ml'ye tamamlanmalıdır. Serum demir, bakır ve çinko düzeylerinin ölçümleri için Titrisol standart solüsyonundan çözeltiler hazırlanmalıdır. Blank olarak distile su kullanılmalıdır. MI tanısı alan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının serumları için cihazda demir, bakır ve çinko elementlerinin özel dalga boyuna ait lamba ile yine her elemente uygun hava-asetilen gaz karışımı stil aralığı modları seçilmeli ve ASS'ye standart çözeltiler verilmek suretiyle demir, bakır ve çinko elementlerinin konsantrasyon-kalibrasyon grafikleri çizilmelidir. Her iki grubun (MI'lı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu) serum örneklerinden demir, bakır ve çinko düzeylerinin ölçümleri belirlenmelidir. Selenyum düzeyinin ölçümü için standart çözeltiler hazırlanmalı ve bu çözeltilere belli oranda distile su ilave edilerek hacim belli bir değere tamamlanmalıdır. Bu standartlar da okutularak selenyum için kalibrasyon grafiği elde edilmelidir.

10. SONUÇ

MI gibi KVH'lerin patogeneğinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. MI gelişiminde etkili olabilecek genlerden biri olan PAI-1 geninde ortaya çıkan gen varyasyonlarının araştırılmasını amaçlayan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlardaki farklılıkların; hasta ve kontrol grupları için farklı seçim kriterlerinden, bu çalışmaların farklı ırk ve popülasyonlar ile gerçekleştirilmelerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. MI gelişiminde önemli olan PAI-1 geninin ve bu gende meydana gelen genetik varyasyonların belirlenmesi, MI mekanizması hakkında bilgi edinilmesini ve MI'nın önlenmesinde ve tedavi edilmesinde yeni yöntemlerin geliştirilebilmesine yardımcı olacaktır. MI tanısı almış hastalar ve sağlıklı kontroller arasında eser element düzeylerinin belirlenmesi amacı ile yapılmış karşılaştırma çalışmalarında, MI tanısı almış hastalarda serum eser element düzeylerinin değiştiği saptanmıştır. Serumda eser element düzeylerinde ortaya çıkan dengesizliklerin, MI'nın nedenlerinden biri olabileceği ve MI gibi çeşitli kalp hastalıklarında bu eser element düzeylerinin anlamlı derecede azalabileceği belirlenmiştir. Önemli çevresel faktörlerden biri olan eser element düzeyleri, PAI-1 gen varyasyonları ile birlikte değerlendirildiğinde; bu faktörlerin kombinasyonu, MI patogenezi ile ilgili yapılan araştırmalarda farklı sonuçlara ulaşabilmemizi sağlayarak hastalığın patogeneğinde yol gösterici önemli bir belirteç olacaktır.

11. KAYNAKÇA

Ali Kelani, A.I., El-Deen Mohammed, H.S., Soliman, M.M., Sayed, M., El-Badre, H.M. ve Fathi, M.A. (2018). Serum selenium level in acute myocardial infarction. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 30:28–34. doi: 10.4103/ejim.ejim_63_17.

Alkanlı, N. (2014). *İskemik İnmeli Hastalarda CALCA, MTHFR Gen Polimorfizmleri ile Plazma Total Homosistein Düzeylerinin Araştırılması* (Yayımlanmamış doktora tezi). Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne.

Ay, A. (2015). *Genetik CYP1A1, GSTM1 Polimorfizmi ve Serum Eser Elementleri ile Kolorektal Kanseri Riski İlişkisi* (Yayımlanmamış doktora tezi). Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne.

Baloch, S., Memon A.G., Devrajani, B.R., Baloch, M.A. ve Manghrio, U.I. (2015). Copper, Magnesium and Zinc Levels in Patients with Acute Myocardial Infarction. *IJBAS*, 4(8):5475-5481.

Bayar, N, Baş, C. Y., Erkal, Z. ve Arslan, Ş. (2013). PAI-1 4G/4G polimorfizmi olan genç bir hastada tekrarlayan miyokart enfarktüsü (Recurrent myocardial infarction in a young patient with PAI-1 4G/4G mutation) Olgu Sunumları Case Reports. *Anadolu Kardiyol Derg*, 13:594-604.

Bayram, B., Kılıççı, Ç., Bozaru, S., Önlü, H. ve Şahin, F. (2011). Muş İlinde Tekrarlayan Gebelik Kayıpları İle Mthfr C677t ve A1298c ve Pai-1 4g/5g Polimorfizmleri Arasındaki İlişki ve Alel Frekansları (Association between Recurrent Pregnancy Losses and Mthfr C677t and A1298 and Pai-1 4g/5g Polymorphisms and Allele Frequencies in Muş). *Kocatepe Tıp Dergisi The Medical Journal of Kocatepe*, 12:61-67.

Ibadi, A.A., Ali, D.S. ve Abdulsahib, H. (2018). Determination of Copper, Iron, and Nickel in Serum of Myocardial Infarction Patients by Flame Atomic Absorption Spectrometry. *Int. J. Adv. Res*, 6(5), 150-157. 10.21474/IJAR01/7018.

Ismail, S, Abdel azeem, A.A, Abdel Hamid, M.A., Nowier S.R. ve Morad H. (2011). The Role of 4G/5G Genetic Polymorphism of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene in Myocardial Infarction among Egyptians. *Life Science Journal*, 8(1):32-39.

Morange, P.E., Saut, N., Alessi, M.C., Yudkin, J.S., Margaglione, M., Di Minno, G., Hamsten, A., Humphries, S.E., Tregouet, D.A. ve Juhan-Vague, I. (2007). Association of Plasminogen Activator Inhibitor (PAI)-1 (SERPINE1) SNPs With Myocardial Infarction, Plasma PAI-1, and Metabolic Parameters The HIFMECH Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27:2250-2257.

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE İLİŞKİLİ PAI-1 GEN VARYASYONLARI VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

Morrad, B. (2015). *Akut Koroner Sendrom ve Akut Miyokard İnfarktüslerinde Görülen Aritmiler* (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.

Parpugga, T.K., Tatarunas, V., Skipskis, V., Kupstyte, N., Zaliaduonyte-Peksiene, Diana. ve Lesauskaite, V. (2015). The Effect of PAI-1 4G/5G Polymorphism and Clinical Factors on Coronary Artery Occlusion in Myocardial Infarction, 2015: 260101:1-8. doi: 10.1155/2015/260101.

Pradhan, D.P., Mishra, A. ve Mandal, M.K. (2016). Study of Trace Element Status and Oxidative Stress in Acute Myocardial Infarction. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 15, (12):30-35. doi: 10.9790/0853-1512073035.

Shekokar, P.P. ve Kaundinya, S.D. (2013). Effect of acute myocardial infarction on serum zinc level. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*, 3(1):80-87.

Somma, M. ve Querci, M. (2006). Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR). Gıda Örneklerinde Genetiği Değiştirilmiş Organizma Analizleri, Bölüm 6.

KÖK HÜCRE VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ PENCERESİNDEN KARACİĞER DOKUSU

Pınar Köroğlu

Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Embriyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

pinarkoroglu@halic.edu.tr

**Sorumlu Yazar*

1. GİRİŞ

Sindirim sistemi ağız boşluğu, ağızdan anüse ulaşan sindirim kanalı ve bu kanala açılan bezlerden oluşur. Bu organlardan bir kısmı besinleri emilecek duruma hazırlarken; bazıları besinlerin emiliminden sorumludur. Sindirim borusunun duvarının dışında yer alan ancak kanallar ile sindirim borusuna bağlı olan tükürük bezleri, karaciğer, safra kesesi ve pankreas bu sistem ile ilişkili sindirim sisteminin aksesuar bezleridir. Karaciğer sindirim kanalından emilen besinlerin işlendiği ve vücudun diğer kısımları tarafından kullanılması için depolandığı organdır. Karaciğer vücuttaki en karmaşık ve en aktif organlarından biridir. Birçok metabolik ve hayati fonksiyon karaciğerde gerçekleşmektedir. Lipoprotein üretimi karaciğerde gerçekleşir. Lipoproteinler; vücut için önemli proteinlerin ve yağların taşınmasında görevlidirler. Karaciğer; kanı birçok kimyasal madde, ilaç ve alkolden temizler. Karaciğerde safra üretilir. Safra salgısı yağların sindirilmesi ve atıkların vücuttan uzaklaştırılmasında görevlidir. Karaciğer kan pıhtılaşmasını düzenleyen kilit organdır. Karaciğer enfeksiyona karşı bağışıklık sağlanmasında görevlidir. Karaciğerin hasar görmesi durumunda kişinin bağışıklığı ciddi olarak düşer. Aminoasit üretimi ve şeker metabolizmasında karaciğer önemli rol oynar. Karaciğerin antikor üretiminden kan şekerinin normal seviyede tutulmasına, vücut ısısını ayarlamaktan toksinleri zararsız hale getirmeye kadar pek çok önemli görevi vardır. Karaciğer vücudumuzun en ağır organıdır. Bu ağırlık hem fiziki anlamda hem de görev anlamındadır. Zira üstlendiği görevler de hem ağır hem de önemlidir (Piñero-Carrero ve Piñero, 2004: 1097).

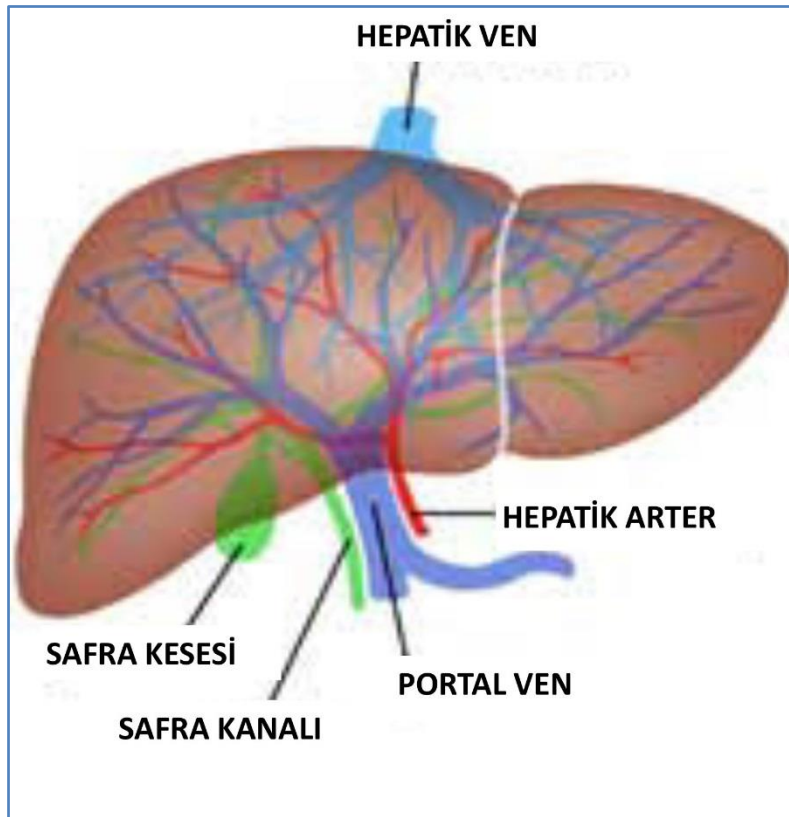
Son yıllardaki bilimsel araştırmalar embriyolojik gelişim sürecinin ve birçok kronik hastalığın, moleküler orijinleri açısından oldukça benzerlik gösterdiğini desteklemektedir. Hastalık öyküsü veya gelişimsel periyotta hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu birbiriyle eş olarak ilerlemektedir. Embriyonik dönemde, organogenezin devamlılığında kesintisiz işlev gören bazı moleküllerin süreci aktive ettiği düşünülmektedir. Karaciğerin rejenerasyon yeteneği ve kök hücre mekanizmaları ile arasındaki ilişki güncel çalışmalarda daha çok dikkat çekmiştir Karaciğer yapısal ve fonksiyonel olarak heterojendir ve kompleks bir yapı oluşu nedeniyle ikinci beyin olarak kabul edilmiştir. Özellikle karaciğer dokusu için kök hücrelerin indüklenip doku parenkimi oluşturması veya üç boyutlu iskelelerin oluşumu hücrelere yapısal destek sağlayarak, hücrelerin tutunmasını ve çoğalmasını sağlamaktadır. Bu çerçevede karaciğer dokusu ve rejeneratif tıp ile ilgili çalışmalar dikkat çekmiştir. Son yıllarda yenileyici tıp yaklaşımı çalışmaları ile kök hücre ve üç boyutlu doku iskelesi daha da çok araştırılmaktadır. Önceden oluşturulmuş hücresel yapıların terapötik olarak implante edildiği karaciğer dokusu mühendisliği yaklaşımları geliştirilme aşamasındadır. Bu taslak dokuların, sağlıklı ve hastalıklı durumlarda karaciğer fonksiyonunun temel ve uygulamalı çalışmaları için in vitro model sistemler olarak da kullanılması planlanmaktadır. Bu bölümde karaciğer dokusunun histolojik ve embriyolojik özellikleri ile beraber karaciğer dokusunun rejenerasyon yeteneğine ve kök hücre, doku mühendisliği kavramlarına değinilmiştir.

2. KARACİĞER

2.1. Karaciğer Histolojisi

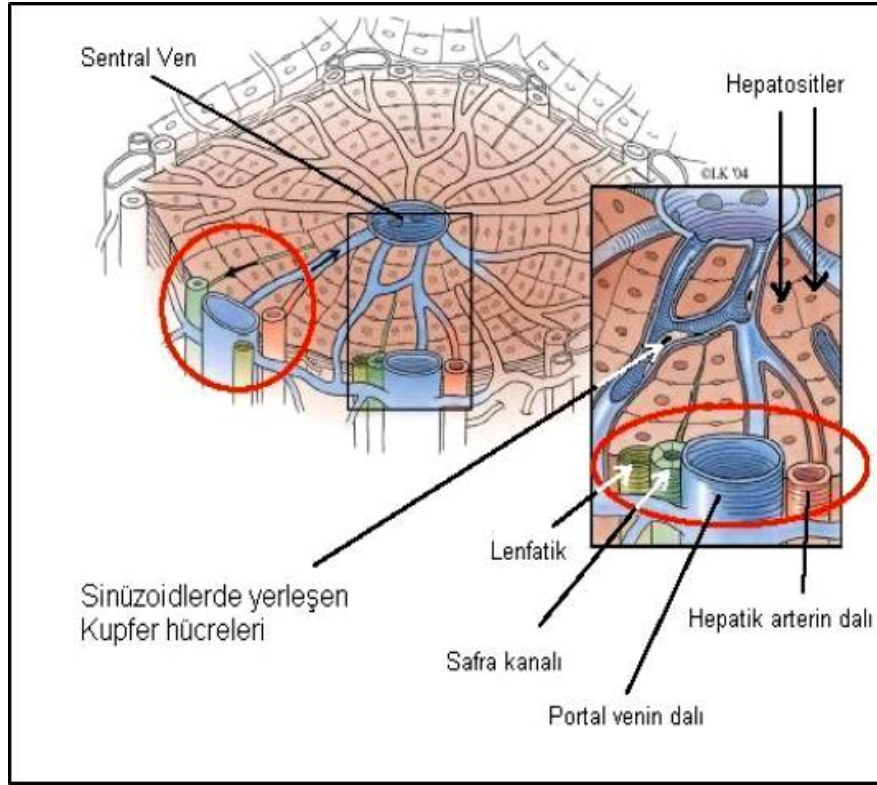
Karaciğer, vücudumuzun deriden sonra gelen en büyük organı ve en büyük bezidir. Ağırlığı yaklaşık 1.5 kg'dır. Diyaframın altında abdominal boşlukta yerleşmiştir. Karaciğer, hilusta kalınlaşan Glisson kapsülü denen ince bir bağ dokusu ile örtülü parankimatöz bir organdır. Karaciğerin beslenmesi başta portal ven (%70-80) ve hepatik arter (%20-30) aracılığıyla sağlanmaktadır. Organın parankiması hepatositlerin oluşturduğu hücre kordonları ve bunların arasında yer alan sinuzoidlerden oluşur.

Hepatik parankim üç ana hücre grubundan oluşmuştur. Bunlar hepatositler, biliyer epitel hücreleri, Kupffer hücreleridir. Karaciğer 50.000-100.000 arasında değişen anatomik ünitelerden oluşur. Her lobül merkezindeki venin (santral ven) etrafında silindirik olarak sıralanmış hepatositlerden oluşur. Lobülün çevresinde dört ile beş portal yol yer almaktadır. Portal yollarda hepatik arteriyoller, portal venüller, safra kanalcıkları, lenfatikler ve sinirler vardır. Hepatosit kordonları arasında karaciğer sinüzoidleri denen kapillerler yer alır. Endotel hücreleri ile hepatositler arasındaki perisinüsoidal boşluğa Disse aralığı denir. Yağ depolayıcı hücreler (ito hücreleri) Disse aralığına yerleşmiş yıldız hücrelerdir. Endotel tabakası hücreleri arasında aktif fagositoz görevi olan Kupffer hücreleri bulunur. Polihedral yapılı 20-30 µm hücrelerdir. Karaciğer lobülü içinde kordonlar şeklinde merkezden perifer doğru ışınal olarak dizilmişlerdir. Merkezde bir vena santralisten ışınal biçimde dağılan hücre kordonları altıgen biçiminde karaciğer lobüllerini meydana getirir. Portal triad sistemi portal ven, hepatik arter, safra kanalından oluşmaktadır. Hekzagonal karaciğer lobülünün her bir köşesinde bulunan yapı portal triad olarak adlandırılır. Bu köşelerde karaciğer lobülleri birbiri ile komşudur. Her bir portal triad, portal venül, hepatik arteriol ve safra kanalı içerir. Lenfatik damarlar da bulundurulur (Şekil 1,2).



Şekil 1: Portal triad sistemi

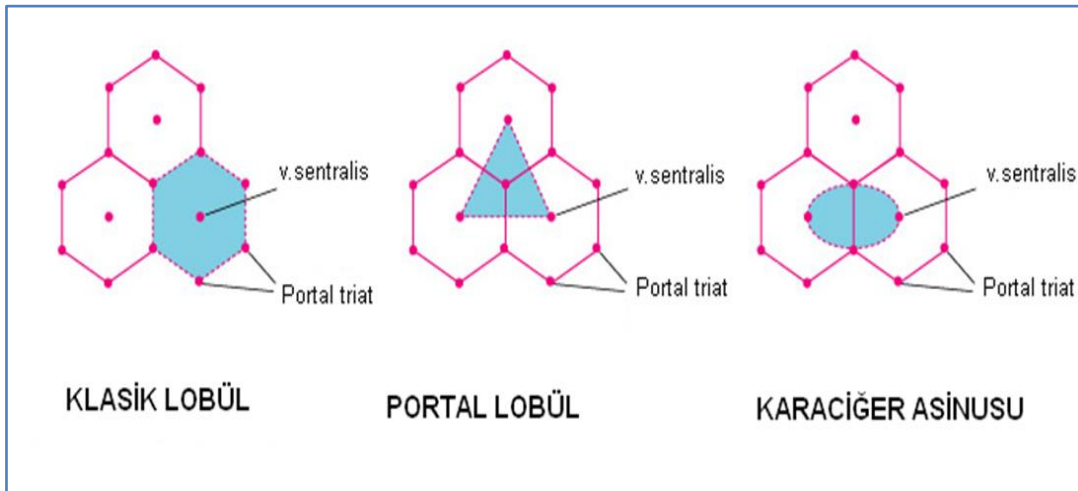
KÖK HÜCRE VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ PENCERESİNDEN KARACİĞER DOKUSU



Şekil 2: Karaciğerin histolojik yapısı

Karaciğerin fonksiyonel lobülleri:

- 1-Klasik hepatik lobül
- 2-Portal lobül
- 3-Hepatik asinus



Şekil 3: Karaciğer fonksiyonel lobülleri

- Klasik hepatik lobül

Merkezinde vena sentralis ve köşelerinde portal triadlar olan altıgen yapılardır. Kan lobülün periferinden merkezine doğru akar.

- Portal lobül

KÖK HÜCRE VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ PENCERESİNDEN KARACİĞER DOKUSU

Merkezde portal triad ve periferde komşu hepatik lobüller vardır. Köşelerinde santral ven olan üçgen şeklindeki yapılardır. Safrayı merkezdeki portal triaddaki safra kanalı içine boşaltır.

- Hepatik asinus

Baklava şeklindedir. Hepatik arterlerin terminal bir dalı ile sulanan parankima bölgesidir (Şekil 3) (<https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/liver-histology>)

2.2. Karaciğer Fonksiyonları

- Protein sentezi
- Plazma protein (albumin, protrombin, fibrinojen, lipoprotein)
- Safra Salgılanması
- Hepatositler kan komponentlerini alıp dönüştürerek safra kanaliküllerine salgılar.
- Safra, su + elektrolit + safra asit + fosfolipid + kolesterol + bilirubin
- Safra asiti: %90 ince bağırsak , %10 hepatositlerde kolik asidin glisin ve taurin amino asitleriyle konjugasyonu sonucunda sentezlenir.

- Bilirubinin glukuronik asit ile konjugasyonu

(<https://www.medicalnewstoday.com/articles/305075.php>)

*Karaciğerin karbohidrat metabolizması ile ilgili fonksiyonları:

Glikojenin depo edilmesi ve parçalanması

Glukoneogenez

Glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı

Galaktoz ve fruktozun glukozla dönüştürülmesi

Glukozun diğer monosakkaridlere ve yağa dönüştürülmesi

*Karaciğerin lipid metabolizması ile ilgili fonksiyonları:

Yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonu

Yağ asitlerinden trigliserid oluşumu

Fosfolipid sentezi

Lipoproteinlerin sentezi

Keton cisimlerinin sentezi

Kolesterol biyosentezi

Safra asitlerinin ve safranin oluşturulması

*Karaciğerin amino asit ve azot metabolizması ile ilgili fonksiyonları:

Aminoasitlerin deaminasyonu,

Plazma proteinlerinin sentezi,

Vücut sıvılarından amonyağın temizlenerek üre oluşumu ve

değişik aminoasitlerin sentez ve birbirine dönüşümüdür.

*Karaciğerin bilirubin metabolizması ile ilgili fonksiyonları:

Bilirubin oluşturulması, alınımı, konjugasyonu, atılımı

Karaciğerin hematolojik fonksiyonu

KÖK HÜCRE VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ PENCERESİNDEN KARACİĞER DOKUSU

Pıhtılaşma Faktörlerinden Faktör I (Fibrinojen), II (Protrombin), V, VII, IX Ve X Sentezi

Hemoglobinin Yıkılımı

Fetüste Eritrositlerin Yapılması

*Karaciğerin ekskresyon ve detoksifikasyon fonksiyonu:

Amino asitler karaciğerde deamine edilirler, açığa çıkan amino grubu amonyağa dönüştürülür, amonyak da üreye çevrilir.

Kolesterol değişmeden veya safra asitlerine dönüştürülerek safraya atılır.

Steroid hormonlar karaciğerde metabolize edilirler.

Çoğu ilaçlar, P450 sistemi içeren endoplazmik retikulum enzimleri tarafından metabolize ve inaktive edilirler.

*Karaciğerin immünolojik fonksiyonu:

Karaciğer, retikuloendotelial sistemdeki Kupffer hücreleri aracılığı ile bakterilerin, boya maddelerinin ve diğer artıkların fagositoz yoluyla kandan temizlendikleri büyük bir filtre görevi görür. Karaciğerdeki kupffer hücreleri, retikuloendotelial hücrelerinin %60'ını oluşturur (Trefts, Gannon, ve Wasserman, 2017: 1147).

2.3. Karaciğerin Histolojik Açıdan Önemi

Karaciğer hastalığı olan kişilerin tanı ve tedavisinde histopatolojik değerlendirmeler önemli bir rol oynamaktadır. Bazı durumlar için, karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığının nedenini belirlemek veya doğrulamak için rutin olarak kullanılmaktadır. Diğer durumlarda, morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesi, örneğin kronik viral hepatit ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığında hastalığın derecesi ve ciddiyeti değerlendirilirken, klinik yönetim için yararlı olan ek bilgiler de sağlanmaktadır.

Bununla birlikte, karaciğer hasarının, özellikle de fibrozun ciddiyetini değerlendirmek için invazif olmayan yöntemlerin kullanımının artmasıyla, karaciğer biyopsisinin önem oranı değişmektedir. İkili patolojiden şüphelenilen durumlarda, histolojik değerlendirme karaciğer hasarının ana nedenini belirlemeye yardımcı olabilir. Ek olarak, karaciğer biyopsisi bazen önceki araştırmalarda tespit edilmeyen anomalileri (örneğin aşırı demir yükü, α 1-antitripsin globülleri) ortaya çıkarmaktadır. Karaciğer biyopsilerinin histopatolojik değerlendirmesi, normal karaciğerin bireysel bileşenlerini içeren değişikliklerin sistematik bir değerlendirmesini içerir. Tespit edilen anormalliklerin son yorumu klinik ve patolojik korelasyona bağlıdır. Histolojik değerlendirmeler, enflamatuvar dereceli ve fibroz evresi gibi bireysel özelliklerin puanlanmasıyla desteklenebilir; histolojik skorlama, geniş klinik deneyler bağlamında en uygun olanıdır (Hübscher, 2011: 523).

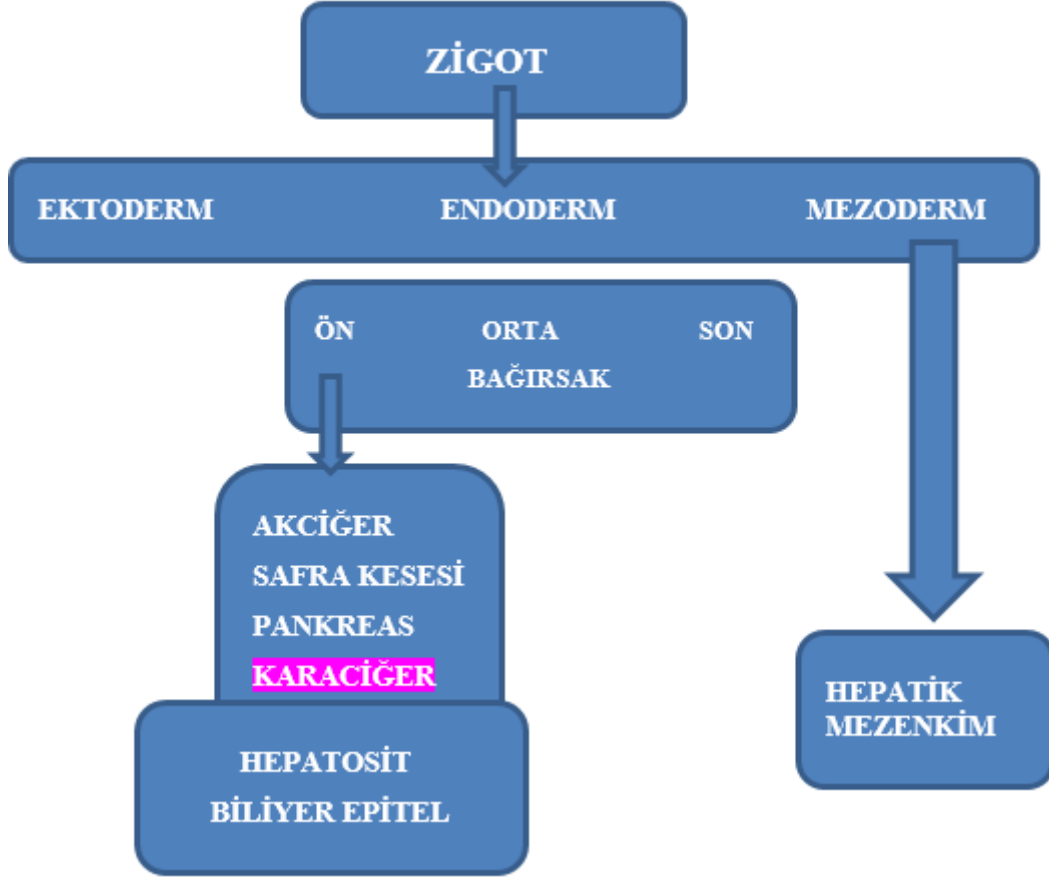
2.4. Karaciğer Embriyolojisi ve Gelişimsel Sürecin Değerlendirilmesi

Embriyogenezde primitif ektoderm embriyonik germ tabakalarına; ektoderm, mezoderm ve endoderme farklılaşır. Karaciğer, safra kesesi ve safra kanallarının oluşumu fetal hayatın 4. haftasının başında bir taslak olarak belirir. Karaciğer, ön barsağın endoderminden ve septum transversumun mezoderminden köken alır. Dört haftalık embriyoda ön barsağın, daha sonra duodenumun gelişeceği ventral bölgesinden bir divertikül meydana gelir. Divertikülün kaudal bölümü duktus sistikus ve safra kesesi şeklinde gelişir. Kranial bölümden ise karaciğer meydana gelir. İlk taslak “hepatopankreatik halka” diye isimlendirilen, primitif bağırsak epitelinde görülen halka şeklindeki bir belirtidir. Hepatopankreatik halkadan dört taslak meydana gelir. Ventral taslak karaciğere ait olup, diğerleri dorsal ve ventrolateral taslaklardır. Ventral taslakdan, daha sonra oluşan lamina hepaticanın ventral duvarının derinleşmesiyle “Diverticulum Hepaticum” oluşur. Diverticulum hepaticum septum transversuma uzanır. Septum transversum, kalp taslağı ile mesenteron arasında uzanan mezodermal bir

KÖK HÜCRE VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ PENCERESİNDEN KARACİĞER DOKUSU

kitledir. Karaciğerin fibröz dokusu, hemotopoetik dokusu ve Kupffer hücreleri septum transversumdaki mezenkimden gelişir (Şekil 4).

Karaciğer gelişimi çalışmaları, morfogenez ve diğer organların farklılaşması ile ilgili gelişim kavramlarına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. Bu mekanizmaların bilinmesi hepatik epitelyal hücre farklılaşması için çok önemlidir. Böylece kök hücrelerden hepatositlere programlı farklılaşma gerçekleşmektedir (Lemaigre, 2009: 62; Samancı ve Gökçimen, 2019: 32).



Şekil 4: Karaciğer embriyolojisi şeması

2.5. Karaciğerle İlgili Deneysel Model

Preklinik hayvan modelleri, karaciğer bozuklukları da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişiminin ve ilerlemesinin incelemesini sağlar. Etik sebepler ve tıbbi sınırlılıklar nedeniyle bu çalışmaların insanlarda yapılması imkansızdır. Aynı zamanda, bu tür deneysel modeller hem akut hem de kronik, ilaç ve virüs kaynaklı hepatotoksiste için patolojik mekanizmalar hakkında önemli bir bilgi kaynağı oluşturur. Karbon tetraklorür, D-Galaktosamin ve retrorsin, kimyasal olarak karaciğeri etkileyen ksenobiyotiklerdir.

İnsanlarda, ortotopik karaciğer nakli genellikle siroz ile ilgili sorunları çözer. Ancak, donör yetersizliği bekleme listesindeki tüm hastaların zamanında organ almalarına izin vermez. Karaciğer hücre transplantasyonunda akut ve kronik karaciğer hastalığı için ümit verici bir alternatif tedavi önerilmiştir, ancak hücresel olarak uzun süre için gerekli olan immün baskılayıcı olayın yanı sıra, klinik yaklaşımlar için hepatositlerin sınırlı mevcudiyeti alternatif hücre kullanımını teşvik etmektedir.

Son zamanlarda etkili bir kök hücre kaynağı, insan amniyon zarında yakın zamanda tanımlanmıştır. İnsan amniyon epitel hücreleri (hAEC) preklinik olarak test edilmiş ve ölümcül ilaçlarla zehirlenmiş immünokompetan kemirgenleri kurtarmak için yeterli olduğu kanıtlanmıştır. Karaciğer hastalıklarından etkilenen immünokompetan alıcılarda hAEC transplantına dayanan

terapötik prosedürlerin yanı sıra immün bağlantılı hastalıkları olan hastalar, rejeneratif tıpta başarılı bir alternatif tedavi oluşturabilir (Czekaj, Król, Limanówka, Michalik, Lorek, ve Gramignoli, 2019: 172).

2.6. Hastalıkta ve Sağlıkta Karaciğer

Vücuttaki en büyük iç organ olan karaciğer, vücut ağırlığının% 2-5'ini oluşturur ve metabolik, immünolojik ve detoksifikasyon işlemleri dahil olmak üzere 500'den fazla fonksiyondan oluşan karmaşık bir dizi fonksiyonu gerçekleştirmektedir. Aynı zamanda, karaciğer kitlesinin tam restorasyon potansiyeli ve hücrelerin üçte birinden daha azının zarar görmeden kaldığı büyük hasarlardan sonra bile işlev görmesi potansiyeli olan, yenilenme için benzersiz bir kapasite gösteren bir yapıdır. Aslında, kısmi karaciğer nakli gibi prosedürler, vücudun ince ayarlanmış homeostatik karaciğer kitlesi düzenlemesiyle birlikte bu önemli rejeneratif potansiyelden faydalanır. Bununla birlikte, karaciğer rejenerasyonu için potansiyel bir klinik durum tahmin etmek genellikle zordur ve rejeneratif tepkilere bağlı olarak karaciğer yetmezliği komplikasyonlarını çözebilecek hastaları belirlemek için kriterler yeterince tanımlanmamıştır. Sonuç olarak, karaciğer yetmezliği olan hastalar için geçici fonksiyon sağlayabilen karaciğer destek teknolojilerinin geliştirilmesine yönelik çabalar sarf edilmiştir, böylece doğal karaciğer dokusunun yenilenmesi veya transplantasyona köprü görevi görmesi için yeterli zaman sağlanmıştır. Bu önlemler arasında karaciğer yetmezliği olan hastaların kan veya plazmasını işleyen, böbrek diyaliz sistemlerine benzer bir şekilde hareket eden ekstrakorporeal destek cihazları bulunmaktadır.

Transplantasyon sürecinde birçok kısıtlılık faktörü bulunduğu için, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanına gün geçtikçe ihtiyaç artmaktadır. Bu alanda özellikle laboratuvarından kliniğe taşınan ürünlerin umut vaat edici olduğu bilinmektedir. Sentetik ve düzenleyici süreçler de dahil olmak üzere önemli karaciğer fonksiyonlarının daha geniş bir tamamlayıcısını sağlamak için, bu sistemler öncelikle bugüne kadar deneysel kalsa da, yaşayan hepatik hücreleri içeren destek cihazları geliştirilmiştir. Geçici ekstrakorporeal platformlara ek olarak, hasarlı veya hastalıklı karaciğer dokusunun değiştirilmesini amaçlayan hücre bazlı tedavilerin geliştirilmesi aktif bir araştırma alanıdır. Örneğin, olgun hepatositler gibi izole edilmiş karaciğer hücre tiplerinin nakli, kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve özellikle kalıtsal tek gen metabolik eksiklikleri için çekici bir terapötik seçenek olarak potansiyele sahiptir. Ayrıca, önceden oluşturulmuş hücresel yapıların terapötik olarak implante edildiği karaciğer dokusu mühendisliği yaklaşımları geliştirilme aşamasındadır. Son olarak, bu tasarlanmış dokular, sağlıklı ve hastalıklı durumlarda karaciğer fonksiyonunun temel ve uygulamalı çalışmaları için in vitro model sistemler olarak da araştırılmaktadır.

Karaciğer hücre temelli tedavilerin gelişimi, büyük ölçüde karaciğer yapısının ve fonksiyonunun karmaşıklığından kaynaklanmaktadır. Karaciğerin ana parankimal hücresi olan hepatositlerin dışında sinüzoidal endotel hücreleri, Kupffer hücreleri, biliyer duktal hücreler ve yıldız hücreleri gibi birçok destekleyici hücre tipine de ev sahipliği yapar. Bu mimari düzenleme ve hücresel heterojenite nedeniyle, hepatositler, portal ven ve hepatik arterin kombine kan beslemesi yoluyla iletilen besin, hormon ve büyüme faktörlerine maruz kalmaktadır. Özellikle, hücre bazlı terapötik stratejilerin ilerlemesini engelleyen büyük bir zorluk, hepatositlerin karaciğere özgü fonksiyonları kaybetme eğilimi ve normal in vivo mikro-ortamdan izole edildiğinde çoğalma yeteneğidir. Hücre bazlı tedavilerin başarısı, klinik bir ortamda hastalara transfer edilen hepatositlerin hayatta kalmasını ve fonksiyonunu arttırmak için bu tür sinyalleri değiştirme veya üstesinden gelme kapasitesine dayanmaktadır. Birçok zorluğa rağmen, karaciğer gelişimi ve rejenerasyonunda, öğretici hayvan modellerinin geliştirilmesinde önemli ilerleme kaydedilmiştir. Bu öngörüler, tasarlanan in vitro kültür platformlarındaki ve in vivo transplantasyon yaklaşımlarındaki son yeniliklerle birlikte, gelecekteki gelişmeler ve karaciğer hastalığı için hücre bazlı terapötik maddelerin uygulaması için güçlü bir temel oluşturacağı öngörülmektedir.

Karaciğer hasarı olan hastalar için gelecekteki tedavi tasarımına en uygun yaklaşımlar büyük ölçüde bireysel bir vakada organ hasarının özel etiyolojisine dayandırılmaktadır. Karaciğer hastalığı tipleri genel olarak üç kategoriye ayrılabilir: metabolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kronik karaciğer hastalığı, yani, travma veya doku izi olmadığında; normal doku mimarisine zarar vermeyen ancak doğrudan yaralanma ve hepatosit kaybıyla ilişkili olan akut karaciğer yetmezliği; ve yaygın doku

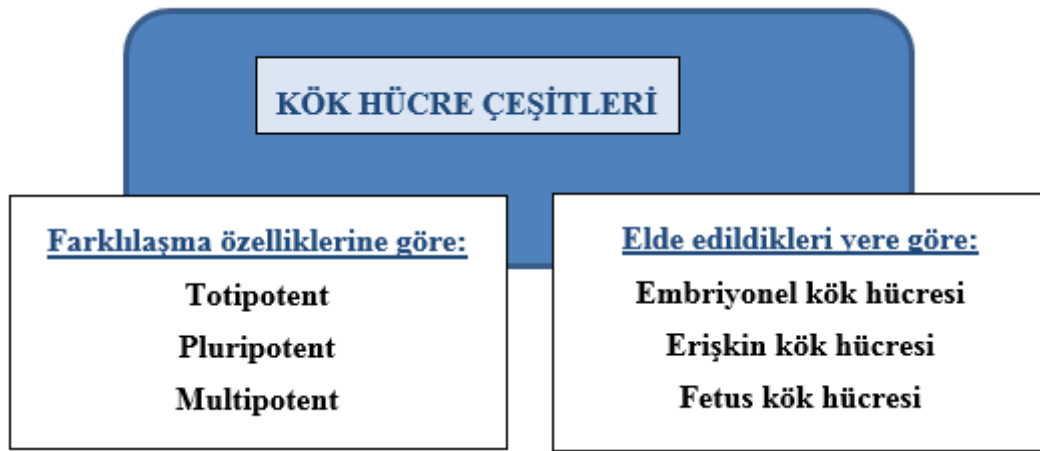
KÖK HÜCRE VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ PENCERESİNDEN KARACİĞER DOKUSU

hasarı bazlı yeniden şekillenme veya siroz eşlik eden kronik karaciğer yetmezliği (Bhatia, Underhill, Zaret, ve Fox, 2014: 245).

2.7. Kök Hücre

Kök hücre, mitoz bölünmeyle özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilen ve kendini yenileme yeteneğine sahip olan, bütün çok hücreli canlıların doku ve organlarını oluşturan ana hücre türleridir.

Kök hücreler multipotent ve pluripotent olarak ikiye bölünmüştür (Şekil 5). Çok sayıda çalışma, her birinin kullanımının çeşitli avantaj ve dezavantajlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Çok sayıda kanıt, kök hücre tedavisinin, hastalıkların tedavisi için uygun terapötik bir yaklaşım olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. İnsandaki kök hücre tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, kök hücre tedavisi bazı zorluklarla ilişkilidir, ancak bunların çözülmesinin hastalıklardan muzdarip hastalar için etkili terapötik yaklaşım olarak kullanılmalarına katkıda bulunabileceği görülmektedir (Goradel, Hour, Negahdari, Malekshahi, Hashemzahi, Masoudifar, Mirzaei, 2018: 95).



Şekil 5: Kök hücre çeşitleri

Kök hücre türevli hepatositlerin üretilmesi, muhtemelen, dünyanın dört bir yanındaki araştırma gruplarının izleyeceği başlıca hedef haline gelmiştir. Bu, işlemlerine atfedilebilecek sınırsız bir hücre kaynağı üretmeyi hedeflemektedir. Karaciğer sistemik metabolizmayı düzenler ve böylece merkezi ve periferik sinir fonksiyonlarını kontrol eder ve modüle eder. Karaciğer güçlü bir rejeneratif potansiyel gösterir. Hasarlı parankimi bir yaralanmadan sonra yeniden inşa etmektedir. Bu rejenerasyon görevi esas olarak yerleşik karaciğer hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Ancak, birçok durumda bu rejeneratif kapasite yetersizdir ve organ yetmezliği söz konusu olmaktadır. Normal karaciğerde karaciğerin en az orijinal hacmin %30'u hepatektomi yapılabilir. Siroz karaciğerlerde eşik akımı akıma göre %50, rezeke edilecek karaciğer kısmının portal ven embolizasyonu için kullanılmaktadır. Portal ven tıkanmasından sonra iki aşamalı karaciğer rezeksiyonunda karaciğer rejenerasyonuna izin verilir. Bu gibi durumlarda, karaciğer transplantasyon tek tedavi olasılığıdır ve transplantasyona gereksinim ileren karaciğerin ortak sonucudur.

Karaciğer rejenerasyonunu teşvik etmek için kök hücrelere, özellikle mezenkimal kök hücrelere (MSC'ler) yönelik çok fazla araştırma yapılmıştır. Özellikle günümüzde hayvan modellerinde, hastalarda, devam etmekte olan pek çok klinik çalışmada ve yeni araştırmalarda MSC'ler kullanılarak yapılan ilerlemeler ve üç boyutlu organoid sürecinde kullanılan stratejiler önem kazanacaktır (Miguel, Prieto, Moratilla, Arias, Aller, 2019: 12).

2.8. Karaciğer Rejenerasyonu ve Hücresel Çalışmalar

Karaciğer rejenerasyonu konusu uzun yıllardır klinisyenleri, cerrahları ve yaşam bilimcileri büyüleyen en önemli fenomenlerden biridir. Karaciğer en büyük iç organdır ve insan vücudunda çok

KÖK HÜCRE VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ PENCERESİNDEN KARACİĞER DOKUSU

sayıda önemli fonksiyonlara sahiptir. Karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasının homeostazında önemli bir rol oynar. Glikojenin glikozdan glikojene kadar sentezlenmesi ve depolanmasından sorumludur. Bu glikojen, gerektiğinde, glikozu kana glikojenoliz denilen bir işlemle salgılamak için karaciğer tarafından kullanılır. Aynı zamanda karaciğer, amino asitleri, laktat, yağlı asitleri ve gliserolü, glukoneogenez yoluyla glikoza dönüştürebilir. Protein metabolizması ile ilgili olarak, karaciğer çok sayıda protein üretir, özellikle dolaşımda sıvıyı koruyan albümin, transferrin olarak bilinen demir bağlayıcı plazma glikoproteini, serüloplazmin adı verilen bakır taşıyan protein, inflamasyonu gösteren akut faz proteinleri, kan pıhtılaşması I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, ayrıca protein C, protein S ve antitrombin içeren faktörler. Aynı zamanda, büyüme hormonunun, hemoglobin üretimini düzenleyen hepcidin ve trombosit üretimini düzenleyen trombopoietinin ve ekzokrin özellikleri için gerekli olan ekzokrin özelliklerinin büyümesini teşvik eden etkilere aracılık eden insülin benzeri büyüme faktörünü salgılayarak endokrin fonksiyon sergiler. Yağların özellikle bağırsakta sindirim ve emilimini kolaylaştırmak için yağda eriyen vitaminleri (A, K, E ve D) içerir. Buna ek olarak, karaciğer, lipid metabolizmasında esastır, çünkü kolesterol sentezi, trigliseritler üretmek için lipogenez ve yağ asitleri ve steroid hormonları için taşıyıcı görevi gören lipoproteinlerin oluşumunu gerçekleştirir. Önemli olarak, karaciğer, vücutta besin ve hormon metabolizması gibi iç kaynaklardan ve ilaç, alkol, hava kirliliği ve diğer faktörler gibi dış kaynaklardan nötralize edilerek ortaya çıkan zehirli atıklardan kurtulduğu için vücuttaki temel bir detoksifiye edici organdır. Sitokrom p450 enzimleri yoluyla toksik olmayan metabolitler ve sonra bunları safra, idrar ve dışkıda salgılabilen suda çözünür ürünlere dönüştürürler. Dahası, karaciğer, kanın patojenlerden immünolojik olarak patojenlerden immünolojik olarak temizlenmesi gibi, karaciğer sinüzoidlerinin duvarlarını kaplayan özel makrofajlar olan Kupffer hücreleri tarafından temsil edilen mononükleer fagositik sistem, kan basıncının anjiyotensinojen üretimiyle düzenlenmesi gibi diğer hayati görevleri yerine getirir. Karaciğer kendisini onarabilme yeteneği ile vücuttaki diğer organlardan daha avantajlıdır. Karaciğer çeşitli nedenlerle zarar görmesi karşısında, fonksiyonel kütlesini tamamlama yönünde proliferasyona ve replikasyona başlayabilir. Hepatektomi, karaciğerin benign ve malign hastalıklarının tedavisinde önemli bir yöntemdir. Hepatektomi için endikasyonlar arasında primer ve sekonder malign tümörler, benign tümörler, travmatik rüptürler, canlıdan karaciğer nakli, kistler ve abseler yer alır. Hepatektomi ve hepatositlerin virüs ya da kimyasallardan zarar görmesi sonrasında hepatosit replikasyonunun arttığı görülür. Normalde nadiren bölünen hepatositler için bu özellik son derece önemlidir. Karaciğerin, önemli doku kaybı durumlarında kendisini birkaç hafta içinde onarabilecek hücreler arası eşsiz bir etkileşim ve karmaşık bir sistem bulunur.

Biyolojik alanda karaciğer, kısmi rezeksiyon ve kimyasal yaralanma sonrası yenilenme yeteneğini gösteren tek organdır. Bu güzel özellik, kaybedilen dokuyu telafi etmek, karaciğerin tam boyutunu geri kazanmak ve organizmanın metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için kalan hepatositlerin (hücre sayısındaki artış) hiperplazisi (hücre sayısındaki artış) ile kompensatuar bir hipertrofi olarak tanımlanmaktadır.

Doku mühendisliği yaklaşımları, geleneksel tedavi yöntemlerine alternatifler sunmaktadır. Doku mühendisliği, doku ve organ hasarı sonucunda meydana gelen işlev eksikliklerinin giderilmesini ve dokuların restore edilmesini amaçlayan bir disiplindir. Bu amaçla, disiplinlerarası bir yaklaşımla hücre yapılar, doğal veya sentetik materyaller ve gerekli olan spesifik biyosinyaller bir arada kullanılmaktadır.

Karaciğer özel fonksiyonlara sahip birçok hücre tipinden oluşur. Hepatositler, en önemli hücrelerden biridir ve bu nedenle hasar görebilecek en savunmasız hücrelerdendir. Yaşamları boyunca yenilenmeleri gerekir. Her ne kadar hepatositlerin kendilerini yenileme kapasitesi uzun zamandır bilinse de; son çalışmalar normal organı korumaya ve hasarlı parankim dokuya cevaben yeniden doku iskelesi üretmeye yarayan hem intrahepatik hem de ekstrahepatik kök ve progenitor hücre popülasyonlarının varlığını ortaya koymaktadır. Bu özelliği açısından her organda olduğu gibi bu hücrelerinde belirli oranda kök hücre içerdiği bilinmektedir. İntrahepatik bölme büyük olasılıkla öncelikle safra ağacından, özellikle en yakın dallardan, Hering kanallarından ve en küçük kanallardan kaynaklanır. Ekstrahepatik bölme en azından kısmen kemik iliği hücrelerinin farklı popülasyonlarından türetilmiştir. Embriyonik kök hücreler ekstrahepatik bölmenin bir parçası olarak kabul edilir. Pluripotent yeteneklerinden dolayı, embriyonik kök hücreler, hastalık veya yaralanma

KÖK HÜCRE VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ PENCERESİNDEN KARACİĞER DOKUSU

nedeniyle zarar görmüş karaciğer dokularını değiştirmek veya eski haline getirmek için gelecekteki potansiyel bir hepatosit kaynağı oluşturur. Karaciğerdeki kök hücreler hakkında ilerleyen bilgi, hepatik homeostaz ve rejenerasyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Her ne kadar primer hepatositlere eşdeğer bir insan kök hücre kaynaklı hücre tipi henüz mevcut olmasa da, ekstrahepatik kök hücrelerle elde edilen umut verici sonuçlar karaciğer hastalıkları için hücre bazlı tedaviye giden yolu açacaktır (Navarro-Alvarez ve Soto-Gutierrez, Kobayashi, 2010: 181).

Büyük rejeneratif kapasitesine rağmen bir yaralanmadan sonra karaciğer, iltihaplanma gibi birçok hastalık veya ileri patoloji durumunda canlıdaki karaciğer rejenerasyonu için yeni stratejilere ihtiyaç duyar. Mezenkimal kök hücrelerin kullanımı ile ilgili birçok çalışma ve devam etmekte olan klinik denemeler bu protokün uygulanması ve geçerli bir seçenek olarak tedavide yer bulacağını göstermektedir. Hücre kaynaklarının, uygulama yolunun ve dozajın yeni stratejilerle birlikte karşılaştırılması, 3 boyutlu doku ve organ iskele ve yazılım süreçleri, heyecan verici ve hala çözülmemiş bir alan teşkil etmektedir (Miguel ve diğerleri, 2019: 12).

Karaciğer nakli, son dönem karaciğer hastalıkları olan hastalar için kesin tedavidir. Bununla birlikte, karaciğer donörü temini sebebiyle engellenmektedir. Yeni karaciğerleri in vitro olarak üretmeyi amaçlayan karaciğer dokusu mühendisliği, donör yetersizliği için potansiyel bir çözüm sağlar. Karaciğer doku mühendisliğinde üç unsur göz önünde bulundurulmalıdır: hücre kaynakları, iskele ve biyoreaktörler. Çalışmalar, potansiyel hücre kaynaklarını hepatositler, hepatik hücre çizgisi, mezenkimal kök hücreler ve diğerleri olarak göstermiştir. Hücre bağlanma, çoğalma ve hücre dışı matriks oluşturmada salgılama için temel özellikleri olan mükemmel biyouyumluluk, uygun mikro yapı ve uygun bozunma oranına sahip iskelelere ihtiyaç duyarlar. İskeledeki hücrelerin gelişimi ve işlevi, onlara oksijen, beslenme, büyüme faktörleri, vb. sağlayabilen bir mikro ortama ihtiyaç duyar. Biyoreaktörün yaşam koşullarını in vivo taklit ederek bu gereksinimleri yerine getirmesi beklenir. Bu üç alanda büyük ilerleme olmasına rağmen, araştırmaları ve uygulamaları arasında hala birçok boşluk bulunmaktadır (Zhang, Guan, Ye, Yin, Stoltz, ve de Isla, 2017: 113).

3. SONUÇLAR

Karaciğer, insan vücudunda birçok mekanizmada önemli bir rol oynamaktadır. Detoksifikasyon, sentez ve depolamadan sorumludur. Toksin filtresi ve vitamin deposu olarak bilinmektedir. Karaciğer dokusunda rejenerasyon yeteneği olmasına karşın, kök hücre temelli tedavilere her alanda olduğu gibi bu dokuda da ihtiyaç duyulmaktadır. Akut karaciğer yetmezliği, metabolik karaciğer hastalıkları ve değişik etiyolojilere bağlı karaciğer patolojilerine ait çalışmalarda, kök hücre kullanımının hastalığın gidişatına yeni bir ivme kazandırdığını söyleyebiliriz.

Yaralandığımızda veya hastalandığımızda, hücrelerimiz de hasar oluşmaktadır. Bu durumda her doku ya da organdaki bazal kök hücreler etkinleşirler. Kök hücreler, hasar gören dokularımızı onarmak ve rutin olarak ölen diğer hücrelerin yerine yenilerini yapmakla görevlidirler. Bu süreçte kök hücrelerin yetemediği patolojik durumlarda indükleme mekanizmalarına ve diğer desteklere ihtiyaç duyulmaktadır. Kök hücrelerin gün geçtikçe bilinirliğinin ve fonksiyonel sürecinin ilerlemesi ile hücresel tedaviler artmaktadır. Bu hücresel tedavinin karaciğer hasarı, fibrozis, rejenerasyon ve karaciğer fonksiyonları üzerindeki olumlu etkileri yanında, bu uygulamanın immunsupressif-immunmodulator sonuçları, karaciğer transplantasyonu sonrasındaki immunsupressif ilaç ihtiyacı ve yan etkilerini de en aza indirecek bir seçenek olarak da düşünülmektedir. Aynı zamanda doku mühendisliği ve rejeneratif tıp ile beraber birçok konunun da cevap bulması kaçınılmazdır. Özellikle son yıllarda, kök hücre teknolojisi ve biyomalzeme alanındaki gelişmeler her geçen gün artmakta ve deneysel çalışmalar yüz güldürücü sonuçlara ulaşmaktadır. Önemli bir ivme kazanan rejeneratif tıp çalışmaları doku mühendisliğinin artarak gelişeceğini ve artık birçok alanda tedavi umudunun olacağını göstermektedir.

Karaciğer doku mühendisliği terimi, modern biyoteknolojinin temel hedeflerinden birisi haline gelmiştir. Akut veya kronik karaciğer hastalıklarını tedavi etmek için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmektedir. Karaciğerin fonksiyonlarını tamamen veya kısmen yapabilen hücre topluluğunu proliferet etmek ve sonuç olarak tamamen işlevsel bir organ oluşturmak beklenen amaçtır. Karaciğer doku mühendisliği alanındaki tüm teknik yaklaşımlar, fonksiyonel fenotiplerini koruyabilen üç

KÖK HÜCRE VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ PENCERESİNDEN KARACİĞER DOKUSU

boyutlu bir yapı içinde yetişkin hepatositlere veya kök hücre türevli hepatosit benzeri hücrelerin tahsis edilmesine dayandırılmaktadır.

Karaciğer doku mühendisliği, hepatoloji bilimi ve karaciğer naklini doğrudan etkileyecek hızlı gelişen bir alandır. Son yıllarda gerçekleştirilen prelinik çalışmalar ümit verici sonuçlar göstermektedir. Karaciğer hücresi ve doku mühendisliği alanındaki ilerleme, sağlık ve hastalıkta insan karaciğerini araştırmak için sağlam model sistemlerinin yanı sıra yeni hücre temelli tedavilerin geliştirilmesinin temelini oluşturan iki yönlü bir role hizmet etmektedir. Sonuç olarak, temel in vitro çalışmalardan, hayvan modelleriyle ve son olarak da translasyonel klinik uygulamalarda arabirim oluşturmak için tasarlanmış yaklaşımlara kadar süren birçok araştırma devam etmektedir. İnsan karaciğer fonksiyonlarını ve hastalık süreçlerini daha iyi anlamak için, tasarlanmış in vitro ortamlar hayvan modellerini tamamlamaya yardımcı olabilir. Aynı zamanda, hücre temelli tedaviler, hücre ve doku mühendisliği alanındaki gelişmelere ve bu teknolojilerin ilgili hayvan hastalığı modellerinden klinik ortamlara ilerlemesine dayanmaktadır (Giuseppe, Walid, Krista, ve Massimo, 2018: 131).

4. KAYNAKÇA

- Piñero-Carrero, V.M., & Piñero E.O. (2004). Liver. *Pediatrics*, 113(3), 1097-1106.
<https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/liver-histology>, 20.08.2019.
<https://www.medicalnewstoday.com/articles/305075.php>, 20.08.2019.
- Trefts, E., Gannon, M., Wasserman, D.H. (2017). The liver. *Current Biology*, 6, 27(21):R1147-R1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
- Hübscher, S.G. (2011). Histological assessment of the liver, 39(9), 523-552.
- Lemaigre, F.P. (2009). Mechanisms of liver development: concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies. *Gastroenterology*, 137(1):62-79. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.035.
- Czekaj, P., Król, M., Limanówka, L., Michalik, M., Lorek, K., Gramignoli, R. (2019). Assessment of animal experimental models of toxic liver injury in the context of their potential application as preclinical models for cell therapy. *Eur J Pharmacol.* 10:172597. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172597.
- Goradel, N.H., Hour, F.G., Negahdari, B., Malekshahi, Z.V., Hashemzahi, M., Masoudifar, A., Mirzaei, H. (2018) Stem Cell Therapy: A New Therapeutic Option for Cardiovascular Diseases. *J Cell Biochem*, 119(1):95-104. doi: 10.1002/jcb.26169.
- Miguel, M.P., I. Prieto, I., Moratilla, A., Arias, I J., Aller, M.A. (2019). Mesenchymal Stem Cells for Liver Regeneration in Liver Failure: From Experimental Models to Clinical Trials. *Stem Cells International*, 3945672, <https://doi.org/10.1155/2019/3945672>.
- Navarro-Alvarez, N., Soto-Gutierrez, A., Kobayashi, N. (2010). Hepatic stem cells and liver development. *Methods Molecular Biology*. 640, 181-236. doi: 10.1007/978-1-60761-688-7_10.
- Zhang, L. Guan Z. Ye, J.S. Yin, Y.F. Stoltz, J.F. de Isla N. (2017). Research progress in liver tissue engineering. *Biomedical Material Engineering*, 28(s1):S113-S119. doi: 10.3233/BME-171632.
- Giuseppe, M., Walid, A.A., Krista, R., Massimo, P. (2018). Liver tissue engineering: From implantable tissue to whole organ engineering, *Hepatol Commun*, 2(2): 131-141. doi: 10.1002/hep4.1136.
- Bhatia, S.N., Underhill, G.H., Zaret, K.S., Fox, I.J. (2014). Cell and tissue engineering for liver disease. *Transl Med*, 16;6(245):245sr2. doi: 10.1126/scitranslmed.3005975.
- Samancı, T., Gökçimen, A. (2019). Moleküler Yönleriyle Karaciğer Gelişimi. *Türkiye Klinikleri J Intern Med*, 4(1):32-42 doi: 10.5336/intermed.2018-64016.