



# TEMEL TIP

## BİLİMLERİNDE

## GÜNCEL KONULAR

Editör  
Serhat SİREKBASAN



LIVRE DE LYON

2023

# Temel Tıp Bilimlerinde Güncel Konular

**Editör**

**Serhat SİREKBASAN**



**LIVRE DE LYON**

Lyon 2023



# Temel Tıp Bilimlerinde Güncel Konular

**Editör**

**Serhat SİREKBASAN**



**LIVRE DE LYON**

Lyon 2023

## **Temel Tıp Bilimlerinde Güncel Konular**

**Editor** • Assoc. Prof. Dr. Serhat Sirekbasan • Orcid: 0000-0001-7967-3539

**Cover Design** • Motion Graphics

**Book Layout** • Motion Graphics

**First Published** • March 2023, Lyon

**ISBN:** 978-2-38236-538-0

**copyright** © 2023 by **Livre de Lyon**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

**Publisher** • Livre de Lyon

**Address** • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

**website** • <http://www.livredelyon.com>

**e-mail** • [livredelyon@gmail.com](mailto:livredelyon@gmail.com)



LIVRE DE LYON

# ÖNSÖZ

Değerli okurlar;

**Temel Tıp Bilimlerinde Güncel Konular** adlı bu kitapta yer alan beş bölüm, farklı alanlarda çalışan değerli yazarlar tarafından hazırlanmıştır. Kitapta, tıbbi laboratuvarlarda kalitenin önemi, sinir kas kavşağı fizyolojisi ile ilgili mevcut araştırmaları, nükleer faktör eritroid 2 (Nrf2) ve karaciğer hastalıkları arasındaki ilişki, aşı tereddütü ve bu konuda yapılan çalışmaları, son olarak da *Trichomonas vaginalis* parazitinine karşı alternatif tedavi yaklaşımları gibi güncel konular ele alınmaktadır.

Bu kitabın amacı, temel tıp bilimleri hakkında güncel bilgiler sunmak ve ilgili alanda çalışan herkesin bilgi birikimini arttırmaktır. Kitapta ele alınan konuların her biri, güncel araştırmalar ve en son bulgular ışığında ele alınmıştır. Farklı meslek gruplarında yer alan yazarlarımızın görüşleri ve deneyimleri, her bir bölümde ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Uzman yazarlar tarafından kaleme alınan bu bölümler, sağlık alanında güncel gelişmeleri yakından takip eden okuyucular için faydalı bir kaynak olacaktır. Kitabın, öğrenciler, sağlık çalışanları ve araştırmacılar için de önemli bir referans kaynağı olmasını umuyorum.

Kitabın hazırlanmasında emeği geçen herkese teşekkür eder, keyifli okumalar dilerim.

Saygılarımla

**Doç. Dr. Serhat SİREKBASAN**

**Editör**



# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b>	I
<b>BÖLÜM I.</b> TIBBİ LABORATUVARLARDA KALİTE <i>Bağnu ORHAN</i>	1
<b>BÖLÜM II.</b> SİNİR KAS KAVŞAĞI FİZYOLOJİSİ <i>Mehmet ÖZ</i>	11
<b>BÖLÜM III.</b> NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 (NRF2) VE KARACİĞER HASTALIKLARI <i>Dilek ÇEVİK</i>	23
<b>BÖLÜM IV.</b> AŞI TEREDDÜTÜ <i>Zeynep Meva ALTAŞ</i>	43
<b>BÖLÜM V.</b> TRICHOMONAS VAGINALIS'E KARŞI ALTERNATİF TEDAVİ YAKLAŞIMLARI <i>Saadet YILDIZ</i>	55





# BÖLÜM I

## TIBBİ LABORATUVARLARDA KALİTE

### *Quality in Medical Laboratories*

**Bağnu ORHAN**

*(Uzm. Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye*

*bagnuorhan@gmail.com*

*ORCID: 0000-0003-1779-7784*

### **1. Giriş**

**K**alite, mükemmeli oluşturma çabası olarak ifade edilebilmektedir. Sağlık işlemlerinde kalite; hizmet verenlerin, hizmet alanların ve sağlık bakım sisteminin ihtiyaç ve beklentilerinin bilimsel doğrular ve standartlar çerçevesinde sağlanmasıdır. Tıbbi laboratuvarlarda kalite ise tetkik sonuçlarının doğru, güvenilir olması ve uygun zamanda raporlanması şeklinde belirtilebilir.

Tıbbi laboratuvarlar; tanı, tedavi ve hasta takibinde çok kıymetli olup sağlık hizmetlerinin önemli bir bileşenidir. Tıbbi kararlarda laboratuvar sonuçları önemlidir ve tanıda yüksek bir oranda (%60-70 gibi bir oranda) laboratuvar sonuçlarına göre karar verilmektedir. Hasta güvenliği, sağlık bakım sürecinde görülen olumsuz sonuçların veya zararların önlenmesi anlamına gelir. Bu nedenle hasta güvenliğinin sağlanması ve mükemmel kalite düzeyine ulaşılabilmesi için, laboratuvar süreçlerindeki hata oranlarının azaltılması önem taşımaktadır (1).

Güvenilir test sonucu için, laboratuvardaki tüm aşamalar ve gereklilikler en uygun şekilde yapılmalıdır. Bu nedenle tüm sistemi içine alan kalite yönetim sistemi; tıbbi laboratuvarlarda kaliteyi sağlamada, dikkate değer bir konudur. Çok fazla bileşeni olan kalite yönetim sistemi için kapsamlar belirlenmektedir. Mesela Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (*Clinical and Laboratory Standards Institute-CLSI*) QMS01 dokümanında, kalite sisteminin temelinde; organizasyon, müşteri odaklılık, tesisler-güvenlik, personel, satın alma,

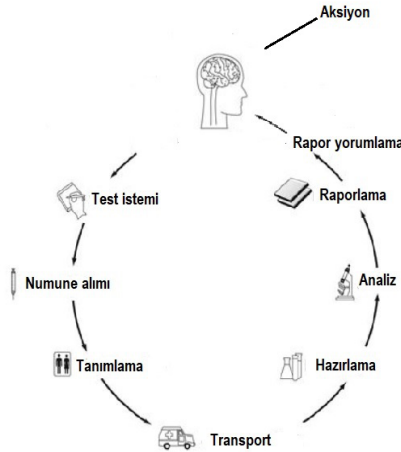
envanter, ekipman, süreç yönetimi, doküman-kayıtlar, bilgi yönetimi, uygunsuz olay yönetimi, değerlendirme, sürekli iyileştirme gibi konular yer almaktadır. Laboratuvar kalitesinin garantide olması için testin her basamağında olabilecek hataları belirlemeye ilişkin bir işleyiş oluşturulmalıdır (2).

## 2. Toplam Kalite Yönetimi

Toplam kalite yönetimi, ilk olarak sanayide uygulanmaya başlanmış bir sistem olup, temelinde düşük maliyetle yüksek kalite istenmesi yer almaktadır. Laboratuvar da toplam kalite yönetimi; laboratuvar işlemlerinin sonuç kalitesini etkileyen tüm işlemlerinde bir mükemmellik felsefesini hedefler. Toplam kalite yönetimi yaklaşımı, kalite ve üretkenliği izlemek için, bir istatistiksel süreç kontrol araçları sistemi kullanır ve ürün kalitesini sürekli geliştirmeye çalışır. Toplam kalite yönetiminin bileşenleri arasında; hasta odaklı olmak, kararlı yönetim, eğitim, sürecin kapsama gücü ve kontrolü, kaliteyi güçlendirmek amaçlı yapılan ölçümler gibi ögeler yer almaktadır (3).

## 3. Toplam Test Süreci

Toplam test süreci; preanalitik (analiz öncesi), analitik ve postanalitik (analiz sonrası) aşamalardan oluşur. Ayrıca pre-preanalitik ve post-postanalitik aşamalar da eklenebilmektedir (4). *Lundberg* tarafından 1981 yılında geliştirilen beyin-beyin döngüsü “*brain to brain loop*” kavramında yer aldığı gibi tıbbi laboratuvarlarda toplam test sürecinde yer alan “başlangıç” ve “son” basamaklar da çok önemlidir (5). Klinisyenin hasta için uygun testi düşünüp istemesi ile başlayan ve sonunda da laboratuvar sonuçlarının yorumlanıp hasta için kullanılmasına kadar geçen tüm aşamalar, toplam test sürecini oluşturmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: *Lundberg*'in Beyinden Beyine Döngüsü (*brain to brain loop*) (5)

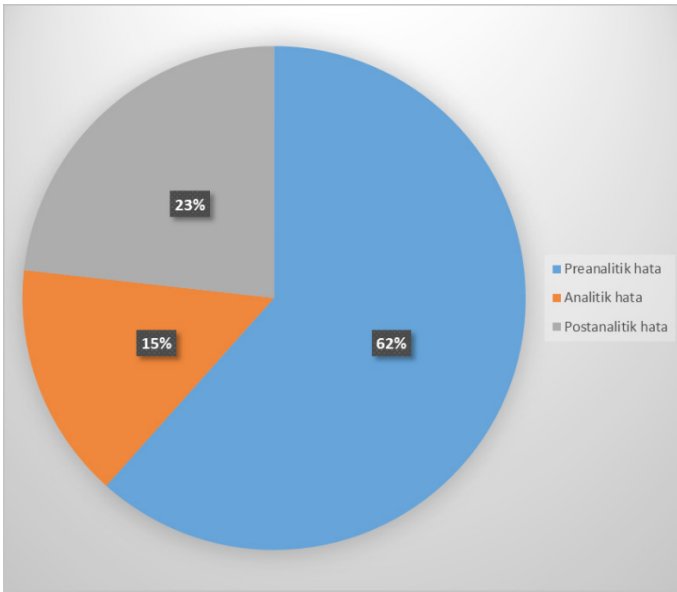
Preanalitik süreç; analizden önceki evre olup klinisyenin uygun tetkik istemi, hasta hazırlığı, kimlik teyidi, numunenin uygun şekilde alınması, numunenin laboratuvara transportu, numunenin laboratuvara kabul edilmesi veya ret edilmesi, kabulü yapılan numunenin santrifüj edilerek analiz için hazırlanması gibi işlemleri içermektedir.

Analitik süreç; testin laboratuvarında çalışılma aşamasıdır ve ölçüm işlemi yapılır.

Postanalitik süreçte ise laboratuvarında çalışılan testlerin sonuçlarının raporlanması ve yorumlanarak hasta yararına kullanılması gerçekleşir.

#### 4. Laboratuvar Test Sürecindeki Potansiyel Hatalar

Toplam test sürecinde yer alan tüm test aşamalarına odaklanmak sayesinde hata oranları azaltılabilecektir. Laboratuvar hataların çoğunun preanalitik ve postanalitik süreçte gerçekleştiği bildirilmektedir (Şekil 2) (4, 6).



Şekil 2: Farklı Analitik Fazlardaki Hata Oranları (7)

Bu aşamalarda gerçekleşen hatalar şunlar olabilir: (8)

##### 4.1. Preanalitik hatalar

- Uygun olmayan test istemi
- Hasta hazırlığında hatalar

- Hastayı kimliklendirme hataları
- Numunenin hatalı tiplendirilmesi
- Örnek alımında hatalar (yanlış örnek, yetersiz örnek, uzun turnike süresi gibi)
- Tüp alma sırasına uyulmaması
- Transfer sorunları
- Örnek hazırlamada hatalar (santrifüj sorunları, porsiyonlama sorunları vd.)

#### **4.2. Analitik hatalar**

- Cihaz arızası/hatası
- Reaktif hataları
- Örnek hatası
- Ortam sıcaklığının uygun olmaması
- Pipet hatası
- Kalite kontrol hataları,
- Teknik desteğin yetersizliği
- Personelin yetersizliği vd.

#### **4.3. Postanalitik hatalar**

- Test raporlama hatası
- Kritik değer bildirme hatası
- Gecikmiş raporlama
- Test yorumlama hatası
- Klinik ile laboratuvarın iletişim eksikliği
- Numunenin çalışma sonrası depolanması hataları vd.

### **5. Laboratuvar Test Sürecindeki Hataların Önlenmesi**

Laboratuvar test sürecinde yer alan hataların büyük kısmı önlenabilir hatalardır. Laboratuvar test sürecindeki hataların önlenmesinde; preanalitik, analitik ve postanalitik tüm aşamalar için; ölçülebilir, tarafsız ve sürekli geliştirilen prosedürler oluşturulmalıdır. Bu prosedürlerle birlikte toplam test sürecine yönelik kalite indikatörlerinin tanımlanması ve değerlendirilmesi çalışmaları da konuya yönelik standart bir yaklaşım geliştirilmesinde önemli katkı sağlayacaktır.

Preanalitik sürecin büyük kısmı laboratuvar dışında gerçekleştiği ve laboratuvar harici bölümlerin de dahil olması gerektiği için; bu aşamanın takip, tespit ve kontrolü zor olabilmektedir. Preanalitik aşama hataları, bu aşamada yer

alan değişkenlerin izlenmesi, tedbirler alınması, bu süreçte yer alan tüm ilgili birimlerle koordinasyon ve eğitimlerle azaltılabilir (9).

Tıbbi laboratuvarlar ile kliniklerin diyalog kurması ve iyi bir iletişim sistemi geliştirmeleri postanalitik hataların azaltılmasında da etkili olacaktır. Ayrıca tüm bu süreçlerdeki laboratuvar testleri ile ilgili hataların azaltılmasına yönelik olarak standartlar, kılavuzlar, kalite indikatörleri gibi çalışmalar yapılmaktadır. Bu faaliyetlerin laboratuvardaki uygulama, eğitim gibi pratiklere dahil edilmesi, laboratuvar kalitesini artırmada yarar sağlayacaktır (10-13).

## **6. Analitik Aşamamın Kontrolü**

Analitik aşamada doğru ölçüm yapılabilmesi için birçok değişken kontrol edilmelidir. Örneğin analitik yöntemi etkileyen; su kalitesi, analitik kalibrasyon ve kontroller, uygun şartlardaki reaktif, pipetlerin kalibrasyonu, sabit elektrik gücü, ısıtma banyoları, buzdolapları, soğutucular ve santrifüjlerin sıcaklığı takip edilmelidir.

Laboratuvardaki tüm işlemler dokümanite edilip buna uyularak çalışıldığında, farklı personelin yaptığı analizlerde bile tutarlılık sağlanacaktır. Ayrıca personelin teknik yeterliliği için, personel uygun şekilde eğitilmeli ve düzenli olarak eğitimler tekrarlanmalıdır.

Analitik kalite kontrol sürecinde, internal kalite kontrol ve eksternal kalite değerlendirmenin her ikisi de kullanılmalıdır. Çünkü internal kalite kontrol ile testin çalışıldığı laboratuvarın günlük analitik performansı değerlendirilirken eksternal kalite değerlendirme ile laboratuvar dışındaki kurumlarla karşılaştırma yapılır. Dolayısıyla internal kalite kontrol ve eksternal kalite değerlendirme birbirini tamamlamaktadır.

### **6.1. Internal Kalite Kontrol**

Analitik yöntemlerin performansı, konsantrasyonları bilinen örneklerin analiz edilmesi, analiz sonucunda gözlenen değerlerin, bilinen değerlerle karşılaştırılması ile izlenir. Bilinen değerler çoğunlukla kabul edilen bir aralık olarak veya kontrolün alt ve üst sınırları (kontrol sınırları) olarak ifade edilir. Gözlenen değer kontrol sınırları içindeyse analitik yöntemin uygun işlediğine karar verilir.

### **6.2. Internal Kalite Kontrol Materyallerinin Özellikleri**

Kontrol materyalleri; dayanıklı, bölümlere ayrılmış (alikitlanmış) veya flakonlarda, uzun süreli dayanıklı olmalı, flakonlar arası değişim minimal

olmalıdır. **İnternal** kalite kontrol seviyeleri, normal ve patolojik düzeylerde olmalıdır. Ayrıca kontrol materyalinin, analiz edilecek örnek ile aynı matrikste olması tercih edilmesine rağmen insan kaynaklı örneklerin temini sınırlıdır ve biyolojik tehlike oluştururlar. Bu nedenle hayvan kaynaklı örnekler, güvenlik ve ulaşılabilirlik açısından avantajlıdır.

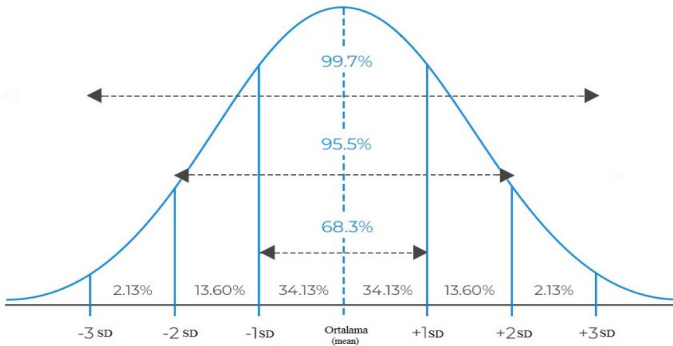
Kontrol materyalleri genellikle sıvı, liyofilize veya dondurulup-kurutulmuş (*freze-dried*) formdadır. Liyofilize veya dondurulup-kurutulmuş kontrol materyalleri üretici firmanın önerdiği şekilde, distile su veya özgün bir çözücüyle çözülerek kullanılır.

Sıvı olan kontrol materyalinde çözme basamağı olmayıp kullanıma hazırdır. Ancak bu materyallerin matriksinde olan maddeler, kullanılan metotla etkileşime girebilir ve bu da analitik hatalara neden olabilir.

### 6.3. Kalite Kontrol Grafiklerinin Temel Prensipleri

Kontrol grafikleri; kontrol materyallerinin ölçülen değerleriyle, bilinen değerlerinin kıyaslanmasıyla oluşturulur. Kontrolün bilinen değerleri üzerinden üst ve alt kontrol sınırı belirlenir. Ölçülen kontrol değeri bu sınırlar içindeyse yöntem performansının uygun olduğu, dışındaysa sorun olduğu sonucuna varılır.

Kalite kontrol eşikleri belirlenirken, uygun analitik metotla, içerik miktarı belli olan kontrol örneklerinin art arda ölçülmesiyle elde edilen değerlerden ortalama ve standart sapma (*Standard Deviation-SD*) hesaplanır. Kontrol sınırları bu değerlere göre oluşturulur. Normal dağılımlarda, “Ortalama  $\pm$  1 SD” seçildiğinde kontrolün %68,3’ünü, “Ortalama  $\pm$  2 SD” seçildiğinde kontrolün %95,5’ini, “ortalama  $\pm$  3 SD” seçildiğinde kontrolün %99,7’sini kapsar (Şekil 3) (3).



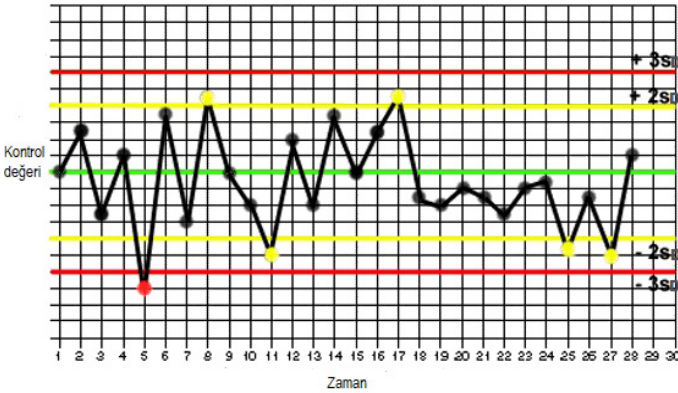
Şekil 3: Normal Dağılım Eğrisi (3)

**Ölçülen** internal kontrol sonuçları zamana karşı işaretlenerek, beklenen değerlere göre görsel olarak karşılaştırmayı sağlar. Bu grafikler yardımıyla kontrol sonuçları hızlı değerlendirilebilmektedir. Kontrolün ölçülen değeri y-eksenine, gözlem zamanları x-eksenine işaretlenerek elde edilen bu grafikler, *Levey- Jennings* kontrol grafiği olarak adlandırılır. Bu grafik üzerinden kontrol kuralları belirlenerek değerlendirme yapılır.

#### 6.4. Westgard Çoklu Kontrol Kuralları

Kontrol kuralları; çok fazla yanlış alarmı neden olmayacak ve aynı zamanda çok yaşanan laboratuvar problemlerini saptayacak şekilde belirlenmelidir. Laboratuvar kontrol verilerinin yorumlanmasında Westgard ve arkadaşları tarafından geliştirilen çoklu kontrol kuralları yaygın olarak kullanılmaktadır (14).

*Westgard* çoklu kural prosedüründe; ortalama ve ortalamanın  $\pm 1SD$ ,  $\pm 2SD$  ve  $\pm 3SD$  aralığında sınırlar belirlenerek kontrol grafiği oluşturulur. Bu grafik üzerinden; rastgele ve sistematik hatalar hassas bir şekilde “çoklu kurallar” ile belirlenir (Şekil 4).



Şekil 4: *Westgard* Çoklu Kontrol Kuralları Grafiği (15)

*Westgard* çoklu kontrol kuralları; hata tipine göre, hata kaynağı konusunda ipucu verir. Bu kurallar sayesinde hatalı retleri azaltmak ve hata tipini belirlemek mümkün olmaktadır.

*Westgard* çoklu kontrol kuralları:

**$1_{2SD}$  kuralı:** Bir kontrol sonucu  $\pm 2SD$  sınırını geçmiştir. Bir kez  $2SD$  dışına çıkmak uyarı kuralı olarak değerlendirilir.



**1<sub>3SD</sub> kuralı:** Bir kontrol sonucu  $\pm 3SD$  sınırını aşmıştır, rastgele hatanın göstergesidir.

**2<sub>2SD</sub> kuralı:** İki art arda kontrol ölçüm sonucu aynı yönde  $2SD$  sınırını aşmıştır, sistematik hataya işaret eder.

**R<sub>4SD</sub> kuralı:** Bir kontrol sonucu  $+2SD$ , diğeri  $-2SD$  sınırını aşmış olup rastgele hataya yönlendirir.

**4<sub>1SD</sub> kuralı:** Ardışık 4 kontrol sonucu aynı yönde  $+1SD$  veya  $-1SD$  sınırını geçmiştir, sistematik hataya yönlendirir.

**10<sub>x</sub> kuralı:** Art arda 10 kontrol sonucu, sapmanın boyutuna bakılmaksızın ortalama çizgisinden aynı yönde saptmıştır. Sistematik hatanın göstergesidir.

Laboratuvar rutin çalışmasında, kontrol seviyelerine (düşük, normal, yüksek) göre kontrol sayısı belirlenir ve laboratuvarın ihtiyacına göre belirlenen sıklıkta çalışılır. Kontrol verileri, belirli kontrol kurallarına göre değerlendirilir. Kontrol kural ihlali yoksa çalışmaya başlanır.

Herhangi bir kontrol kuralı ihlal edildiyse çalışmaya başlanmaz. Hatanın tipine göre olası nedenler değerlendirilip gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra kontrol yeniden çalışılır. Kontrol kural ihlali yoksa çalışmaya başlanır.

### 6.5. Eksternal Kalite Değerlendirme

Eksternal kalite değerlendirme; farklı laboratuvarların performanslarının periyodik olarak karşılaştırıldığı kontrol prosedürüdür.

Eksternal kalite değerlendirme programları bağımsız organizatör kuruluşlar tarafından yürütülür. Katılımcı laboratuvarlara, aynı lot numaralı, analit konsantrasyonları bilinmeyen kontrol materyali ulaştırılır. Laboratuvarlar belirli bir tarih aralığında analizi yapar ve sonuçları program merkezine gönderir. Programa katılan laboratuvarların ortalamaları “gerçek düzey” veya “hedef değer” olarak kabul edilir ve her laboratuvarın sonucu ile karşılaştırılır. Rapor formları ve içerikleri eksternal kalite değerlendirme programına göre değişmekle birlikte genellikle sonuçlar standart sapma indeksine (SDI, *Standart Deviation Index*) göre değerlendirilir. SDI; laboratuvarın ortalaması ile hedef değer arasındaki farkın, grubun standart sapmasına bölünmesi ile elde edilir. Eksternal kalite değerlendirmede sonuç genellikle şu şekilde analiz edilir:

$\pm 2SDI$  sınırları içinde ise “kabul edilebilir”,

$\pm 2SDI - \pm 3SDI$  aralığında ise “iyileştirilmesi gerekir”

$\pm 3SDI$  sınırını geçmiş ise “kabul edilemez” olarak karar verilir.

## 7. Akreditasyon

Akreditasyon; bir kuruluş veya bireyin belirli görevleri yürütmek için yetkin olduğunun; yetkili bir kuruluş tarafından, resmi olarak tanınması işlemidir. Tıbbi laboratuvar akreditasyonu ise yapılan test ve analizlerin güvenilirliği için laboratuvarın teknik yeterliliğinin, uluslararası yetkili bir kuruluş tarafından belirli standartlara göre değerlendirilmesi, onaylanması ve bunun periyodik aralıklarla denetlenmesi işlemidir.

Belli standartlara dayalı kalite yönetim sistemi, kaliteye sağlam bir temel oluşturmaktadır. Standartlar laboratuvarlarda, ölçüm prosedürüne, test sonuçlarına, tıbbi önemli hataları tespitine, doğru kalite kontrol seçimine rehberlik eder.

Uluslararası akreditasyon organizasyonunu gerçekleştiren *European Accreditation (EA)*, *Joint Commission International (JCI)*, *College of American Pathologist (CAP)*, *International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC)*, Türk Akreditasyon Kurumu (TÜRKAK) gibi birçok kuruluş vardır (16-20).

Tıbbi laboratuvarların akredite olması yeterliliğinin resmi olarak tanınması anlamına gelir. Bu da tıbbi laboratuvara ulusal ve uluslararası saygınlık getirecektir.

## Kaynaklar

1. Plebani M. Errors in laboratory medicine and patient safety: the road ahead. *Clin Chem Lab Med* 2007;45: 700–7.
2. CLSI. A Quality Management System Model for Laboratory Services: 5th ed. CLSI Guideline QMS01. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
3. Tağa Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ. Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. *Türk Biyokimya Derneği*; 2000.
4. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem*. 2010; 47: 101-10.
5. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. *JAMA*. 1981; 245(17): 1762- 3.
6. Zemlin AE. Errors in the Extra-Analytical Phases of Clinical Chemistry Laboratory Testing. *Indian J Clin Biochem*. 2018 Apr;33(2):154-62.
7. Carraro P, Plebani M. Errors in a Stat Laboratory: Types and Frequencies 10 Years Later. *Clin Chem*. 2007; 53(7), 1338–42.

8. Burtis CA, Bruns DE. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 7th Edition. Saunders Elsevier. 2015.

9. Simundic AM, Cornes M, Grankvist K et al. Survey of national guidelines, education and training on phlebotomy in 28 European countries: an original report by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) working group for the preanalytical phase (WG-PA). Clin Chem Lab Med. 2013;51(8):1585-93.

10. WHO guidelines on drawing blood: best practice in phlebotomy. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599221> (Accessed February 2023)

11. Venöz Kan Alımı (Filebotomi) Kılavuzu. Türk Biyokimya Derneği Preanalitik Evre Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır; 2015.

12. Clinical Laboratory Standards Institute. Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens. 7th ed. CLSI standard GP41. Wayne, PA, USA; 2017.

13. Sciacovelli L, O’Kane M, Skaik YA et al. IFCC WG-LEPS. Quality indicators in laboratory medicine: from theory to practice. Preliminary data from the IFCC Working Group Project “Laboratory Errors and Patient Safety”. Clin Chem Lab Med. 2011;49: 835–44.

14. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. Clin Chem. 1981 Mar; 27(3): 493-501.

15. Barry PL. Basic QC Practices. <https://www.westgard.com/lssn12p2.htm> (Accessed February 2023).

16. European Accreditation. <https://european-accreditation.org/> (Accessed February 2023).

17. Joint Commission International. <https://www.jointcommissioninternational.org/about-jci/> (Accessed February 2023).

18. College of American Pathologist. <https://www.cap.org/laboratory-improvement/accreditation> (Accessed February 2023).

19. International Laboratory Accreditation Cooperation. <https://ilac.org/> (Accessed February 2023).

20. Türk Akreditasyon Kurumu. [www.turkak.org.tr](http://www.turkak.org.tr) (Accessed February 2023).

## BÖLÜM II

# SİNİR KAS KAVŞAĞI FİZYOLOJİSİ

### *Physiology of the Neuromuscular Junction*

**Mehmet ÖZ**

(Dr. Öğr. Üyesi), Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

ozmhmt@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4167-2623

### 1. Giriş

İskelet kası lifleri, omuriliğin ön boynuzundaki miyelinli motor nöronlar tarafından uyarılır. Sinir kas kavşağı bu miyelinli motor nöronların terminal ucu ile iskelet kası arasındaki, sinirden kasa aksiyon potansiyelinin iletiildiği sinaptik bir bağlantıdır. Nefes alma, yürüme, yemek yeme gibi amaçlı olarak hareket etme yeteneği sinir kas kavşağının uygun işlevine dayanır. Sinir kas kavşağının ana rolü, motor nöronlarda meydana gelen aksiyon potansiyellerini kas kasılmalarına dönüştürmek amacıyla kas liflerine iletmektir. Aynı zamanda bazı hastalıkların etiyolojisinde önemli bir yer tutmakla beraber, çok sayıda farmakolojik ajan içinse etki alanıdır. Motor nörondaki elektriksel aktivite, sinir terminallerinden asetilkolin salınımına sebep olur, asetikolin kas lif membranında reseptörlerine bağlanarak, kas liflerinde elektriksel aktivite oluşmasına ve nihayetinde meydana gelen aksiyon potansiyeli ile kasın kasılmasına yol açmaktadır. Bu mükemmel sinyal üretiminin herhangi bir noktasında yaşanan aksama basit olarak kas zayıflığına, devam etmesi durumunda felce ve yaşam standardında azalmaya yol açacak fonksiyonel bir bozulmayla sonuçlanabilir (1-5).

### 2. Fizyolojik Anatomi

Omuriliğin ön boynuzunda bulunan alfa motor nöronlar ile iskelet kas lifleri arasında iletimin sağlandığı sinir kas kavşağının anatomik olarak 3

bölgeden oluştuğu kabul edilir. Alfa motor nöronun tek büyük ve miyelin kılıfla kaplanmış aksonu hedef kasa ulaştığında her biri sadece bir kas lifini innerve eden, miyelin kılıflarından kurtulmuş uç liflere ayrılırlar, bu liflerin sayısı 3 ile 300 arasında değişmektedir. Bir motor nörondan oluşan sinir uç lifleri ile bunların innerve ettiği kas liflerinin birleşimine motor ünite adı verilir. Miyelinli aksonlarda sinir iletimi ranvier boğumları vasıtasıyla daha hızlı gerçekleşir. Ranvier boğumlarında yüksek miktarda sodyum, düşük sayıda potasyum kanalının bulunması sinyal iletiminin daha hızlı gerçekleşmesine katkıda bulunur. Buna karşılık sinir terminalinde sodyum kanal sayısı azdır, böylece aksiyon potansiyellerinin sinir terminalinden dışarı yansımaları önlenmiş olur (5).

Sinir terminalleri her ne kadar miyelin kılıflarını kaybetmiş olsalarda, presinaptik membran boyunca sinaptik aralığı da kapsayacak şekilde schwan hücreleri ile çevrilidirler. Schwan hücreleri salgıladıkları nörotrofik faktörler ile sinir kas kavşağının yapısal bütünlüğüne katkı sunar, ayrıca sinaptik aralığı çevresindeki sıvılardan yalıtın bir tabaka görevini üstlenir. Motor nöronun iskelet kas lifi ile iletişim kurmak için bu özelleşmiş uç kısmı presinaptik motor terminali olarak isimlendirilir ve sinir kas kavşağının ilk anatomik kısmını oluşturur. Presinaptik terminaller çok sayıda mitokondri ve endoplazmik retikulum dizisine ek olarak, membranın aktif bölgesine yakın sinaptik veziküller içerir. Her bir sinaptik vezikül, sinir kas kavşağının nörotransmitteri olan yaklaşık 5000-10000 asetilkolin molekülü depolar. Asetilkolin içeren sinaptik veziküller terminal membranının aktif bölgelerine yakın konumda lokalizedir, aksiyon potansiyelinin terminal bölgeye ulaşması burada bulunan kalsiyum kanallarının açılmasına ve kalsiyumun hücre içine girmesine yol açar. Sinir terminalinde kalsiyum miktarının artması sinaptik veziküllerin aktif bölgelere kenetlenmesine ve asetilkolininin sinaptik vezikülden sinaptik aralığa ekzositozuna yol açın bir dizi olaya neden olur. Bir aksiyon potansiyelinde genel olarak 50-300 sinaptik vezikülün aktivasyonu postsinaptik kas lifi membranının eşik değere ulaşması için gerekli miktarın 10 katı kadardır (4-8).

Sinir kas kavşağının presinaptik terminali ile postsinaptik membran arasındaki boşluğa sinaptik aralık adı verilir. Yaklaşık 50-100 nm genişliğindedir ve içi kolojen ve glikoproteinden zengin hücre dışı sıvı ile doludur. Presinaptik motor sinir terminalinden salınan asetilkolinin bu aralığı difüzyon ile hızlı bir şekilde geçer ve postsinaptik membran üzerinde bulunan kendi reseptörlerine bağlanır. Ancak salınan asetilkolinlerin yaklaşık yarısı ya asetilkolinesterazlar tarafından hidrolize edilir ya da reseptörlere ulaşmadan uzaklaştırılır. Böylece sinaptik aralığa salınan asetilkolinin postsinaptik nikotinin asetilkolin

reseptörlerini birden fazla aktive etmesi önlenmiş olur. Kas lifi membranı, sinir kas kavşağının postsinaptik membranını oluşturur. Bu membran çok sayıda katlantılar yaparak yüzey alanını genişletir. Bu katlantıların üst kısmında, presinaptik sinir terminaline yakın kısmında nikotinik asetilkolin reseptörleri bulunur. Membran katlantısının dip kısmında ise voltaj kapılı sodyum kanalları mevcuttur. Nikotinik asetilkolin reseptörleri tipik bir ligand kapılı iyon kanalıdır, asetilkolinin bağlanması ile konformasyonel değişiklik gösterir ve por halini alan reseptör başlıca sodyum ve potasyum iyonlarının ve az miktarda kalsiyum iyonlarının geçişine izin verir. Bu kanal por çapının büyük olması sebebiyle seçici olmayan bir katyon kanalı gibi davranır. Sodyum iyonunun hücre içine girmesi sonucu kas membranında bir aksiyon potansiyeli başlatılır ve bu potansiyel tüm kas lifi boyunca devam eder. Aksiyon potansiyelinin ilerlemesinde voltaj kapılı sodyum kanallarının rolü önemlidir, bu sebeple hızlı kas liflerinde bu kanalların sayısı daha fazladır (4–9).

Nikotinik asetilkolin reseptörleri periferik veya kas reseptörü olarak bilinen N1 ve merkezi ya da nöronal reseptör olarak bilinen N2 olmak üzere 2 alt tipe ayrılır. N1 reseptörü iskelet kasında sinir kas kavşağında bulunurken, N2 periferik ve merkezi sinir sistemlerinde bulunur. Ayrıca sempatik sinir sisteminin bir bileşeni olarak adrenal medulla üzerinde bulunurlar. Nikotinik reseptörlerin dağılımı, esas olarak otonom sinir sistemi içinde işlev gören ve parasempatik alt bölümün işlevine aracılık eden muskarinik reseptörlerinden farklıdır (10, 11). Nikotinik asetilkolin reseptörleri, sinir kas kavşağının presinaptik sinir terminal membranında da bulunur. Sinaptik aralığa salınan asetilkolin miktarının artması bu reseptörler aracılığıyla presinaptik terminalde asetilkolin ekzositozunu yavaşlatarak asetilkolinin salınımını düzenler (6).

### 3. Asetilkolin

Asetilkolin, kolin asetiltransferaz tarafından kolin ve asetil koenzim A'dan sentezlenen basit kimyasal yapıya sahip küçük bir moleküldür. Otonom ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere periferik sinir sisteminde ve motor sinirlerde bir nörotransmitter olarak işlev görür. Motor sinir terminalinde salınan asetilkolin sinaptik aralıkta çeşitli hücrel tepkiler oluşturmak için özel reseptörlerine bağlanır. İskelet kas membranı üzerinde nikotinik asetilkolin reseptörü bulunmaktadır (12).

Sinaptik aralıkta asetilkolinesteraz enzimi bir iki milisaniye içinde asetilkolini bağlı bulunduğu reseptörden ayırarak kolin ve asetata parçalar.

Parçalanmış kolinin yaklaşık yarısı tekrar motor sinir terminaline alınır ve asetilkolin sentezinde kullanılır. Mitokondriyal asetil koenzim A ve sinaptik aralıktan geri alınan kolin, akson terminalinin sitoplazmasında kolin asetiltransferaz enzimi ile birleşir ve tekrar asetilkolin oluşur. Kolin asetiltransferaz nöron somasında üretilir ve aksoplazmik taşıma ile presinaptik motor terminaline ulaşır. Motor sinirler kolini sentezleyemezler bu sebeple sinaptik aralıktan kolinin geri alınması önemlidir, bu geri alım sodyum aracılı bir simport mekanizması ile olmaktadır. Asetilkolin üretimindeki hız sınırlayıcı adım, mitokondriyal asetil-CoA kaynaklı asetat ve doğrudan plazmadan ve sinaptik aralıktan geri alınan kolinin mevcudiyetidir. Sentezlenen asetilkolin bir hidrojen antiportu ile sinaptik veziküllerin içerisine alınır ve bir uyarıda kullanılmak üzere hazırda tutulurlar (6).

Presinaptik terminalden asetilkolin salınımı için, nöronun terminal kısmına aksiyon potansiyelinin ulaşması ve oluşan depolarizasyonun voltaj kapılı kalsiyum kanallarını açması ve hücre içine kalsiyum girişi gereklidir. Kalsiyum presinaptik uçta kalmodulin bağımlı protein kinaz ve cAMP bağımlı protein kinazları aktive ederek sinaptik veziküllerin hücre iskeletinden ayrılarak, membranın aktif bölgelerine yaklaşmasına ve presinaptik membranla füzyonu sonucu asetilkolin molekülleri sinaptik aralığa boşalır. Bu salınım büyük ölçüde SNARE (Soluble N-ethyl maleimide-sensitive factor attachment protein receptor) protein sistemine bağımlıdır. Füzyon işleminin tamamlanmasından sonra, kalsiyum pompası (Ca-ATPase) kalsiyumu nöronun dışarı pompalayacak ve nöronal mitokondri kalsiyumu alacaktır, her iki işlem de hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu azaltmayı amaçlamaktadır (13).

Her uyarım sonucu yaklaşık olarak her biri 10000 molekül asetilkolin içeren 50-300 vezikül ekzositozla asetilkolini sinaptik aralığa boşaltmış olur. Ancak sinir uyarımı frekansının yüksek olduğu durumlarda, sinaptik vezikül ile membran arasında bir füzyon gerçekleşmez sadece küçük geri dönüşebilir bir birleşimden asetilkolin sinaptik aralığa aktarılır, vezikül sinaptik terminal membrandan hızla uzaklaşarak yeniden döngüye katılır, bu olay öp ve kaç (kiss and run) mekanizması olarak adlandırılır (6).

#### 4. Son Plak Potansiyelinin Oluşumu

Presinaptik sinir terminalinden serbest bırakılan asetilkolin, sinaptik aralığı hızla geçerek postsinaptik membran üzerinde bulunan nikotinik asetilkolin reseptörüne bağlanır. Nikotinik asetilkolin reseptörleri aslında ligand kapılı

iyon kanalları olup iki alfa, bir beta, bir delta ve bir gama olmak üzere toplam beş alt birimden oluşan transmembran proteinlerdir. İki asetilkolin molekülünün nikotik asetilkolin reseptörüne bağlanması sonucu bu pentamerik yapı, sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının geçişi için bir kanal formu oluşturarak iç konformasyonunu değiştirecektir (14). Bu kanallar her ne kadar seçici olmayan katyon kanalları olsalar da konsantrasyon farkı en fazla olan sodyum iyonuna karşı geçirgenlikleri daha yüksektir. Potasyum iyonunun dışarı çıkışı hücre içindeki negatif yükten dolayı azaltılırken, kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi konsantrasyonlarının sodyum iyonuna göre çok düşük olması sebebiyle ihmal edilebilir. Kanalin ağzındaki güçlü negatif yüklerin etkisi sebebiyle klor gibi negatif iyonlar kanaldan geçemezler. Sodyum akışı postsinaptik membran potansiyelini  $-90\text{ mV}$ 'den  $-45\text{ mV}$ 'ye değiştirir. Membran potansiyelindeki negatiften pozitif doğru olan potansiyel değişikliğe son plak potansiyeli denir. Sinir kas kavşağında oluşan bu potansiyel normal koşullarda kas lifinde aksiyon potansiyeli başlatacak büyüklüktedir ve bu da sonuçta kas kasılmasına neden olur. Presinaptik sinir terminaline herhangi bir uyarı (aksiyon potansiyeli) olmadığı dinlenme durumunda da çok az miktarda asetilkolin vezikülü sinaptik aralığa salınır. Salınan asetilkolin motor son plakta aksiyon potansiyeli oluşturacak büyüklükte değildir, bu amplitüdü düşük potansiyellere minyatür son plak potansiyelleri adı verilir (6).

Sinaptik aralığa salınan asetilkolin birkaç milisaniye içinde kas membranında aksiyon potansiyeli oluşturur. Kas membranındaki sonraki uyarıları engellemek için asetilkolinin hızlıca sinaptik aralıktan uzaklaştırılması önemlidir. Asetilkolinin çoğu sinaptik aralıkta yer alan bir enzim olan asetilkolinesteraz tarafından yıkılır. Kalan küçük miktar sinaptik aralığın dışına sızar ve kasın tekrar uyarılması engellenir (8). Asetilkolinesteraz enzimi, kas membranının katlantı oluşturan kısımlarında farklı oranlarda bulunur. Presinaptik sinir terminaline yakın katlantının uç kısımlarında ve katlantının daha derin kısımlarında bulunabilir, ayrıca asetilkolinesteraz bölgeleri postsinaptik yüzeye daha yakın ya da sinaptik bazal laminayla ilişkili olabilir. Asetilkolinesteraz bölgeleri sinir terminaline yakın katlantılarda yoğunlaşmıştır, kas membranının katlantısı boyunca bulunur ancak orta bölgesinde daha yoğundur. Asetilkolinesteraz hem presinaptik membrana yakın bölgelerde hem de kas membranı katlantısının dip kısımlarında sinaptik bazal laminayla ilişkilidir. Katlantının derin kısımlarında asetilkolinesteraz bulunması tesadüfi değildir, o bölgede asetilkolin birikimini ve dolayısıyla istemsiz kas kasılmalarını önler (15).



## 5. İskelet kası aksiyon potansiyeli ve güvenlik faktörü

Presinaptik sinir terminaline ulaşan aksiyon potansiyeli, sinaptik veziküllerin asetilkolini sinaptik aralığa aktarmasına yol açar. Akabinde reseptörlerine bağlanan asetilkolin, reseptörlerde konformasyonel bir değişikliğe sebep olarak onların kanal gibi açılmasına, nihayetinde kas membranına büyük miktarda sodyum iyonu girişi ile beraber aksiyon potansiyelinin başlamasına ve kasın kasılmasına neden olur. Normalde sinir kas kavşağına ulaşan her uyarı kas membranını uyarmak için gerekli son plak potansiyelinin yaklaşık üç katıdır. Bu sebeple sinir kas kavşağının büyük bir güvenlik faktörüne sahip olduğu söylenir. Ancak sinir kas kavşağının bir iki dakika boyunca saniyede 100'den fazla uyarılması, sinaptik veziküllerin asetilkolin içeriğini azaltacağı için, uyarılar kas lifine geçemez. Buna sinir kas kavşağının yorgunluğu denir, ancak kas aktivitesi oldukça yoğun olması durumunda dahi sinir kas kavşağında yorgunluk görülmez (8).

Nikotinik asetilkolin reseptörüne motor nöron presinaptik terminalinden salınan asetilkolininin bağlanmasıyla, iskelet kası liflerinde kasılmaya yol açan bir dizi reaksiyonu tetikler. Asetilkolin reseptöründe gözlenen konformasyonel değişiklik kas lifine katyon akışına, bu durumda sinaptik bir potansiyele (son plak potansiyeli) yol açar. Zar potansiyelindeki bu değişiklik kas lifi boyunca yayılan bir aksiyon potansiyeli ortaya çıkaran voltaj kapılı sodyum kanallarını aktive eder. Oluşan aksiyon potansiyeli enine yerleşmiş tübüllere (transvers tübüller) ulaştığında kas lifi içerisindeki sarkoplazmik retikulum üzerindeki voltaj kapılı kanalların açılmasına ve yüksek miktarda kalsiyumun kas lifi içerisine çıkmasına yol açar. Kalsiyum akabinde troponin proteini ile bağlanır ve konformasyonel bir değişiklik ile aktin filamentleri üzerinde miyozin için bağlanma bölgelerini açığa çıkarır. Miyozin, aktin ile çapraz köprüler oluşturur ve ince ve kalın filamanların birbirine geçişine neden olan güç vuruşu üretilir böylece kas lifinin kasılması gerçekleşir (16, 17).

## 6. İletimi etkileyen maddeler

Sinir kas kavşağı iletisini bazı maddelerden etkilenir. Bu bazen iletinin artışı yönünde olurken çoğu durumda sinir kas kavşağı iletisi azaltılır ya da tamamen durur. Anesteziyolojide kas gevşemesi (flaş felç) amacıyla sinir kas kavşağı blokörleri kullanılır, bunların sadece bir tanesi depolarizandır (süksinilkolin) ve asetilkolin agonisti gibi davranırlar. Asetilkolinesteraz enziminden etkilenmez dolayısıyla motor son plakta sürekli bir depolarizasyon

üretirler. Bu durum nikotinik asetilkolin reseptörlerinin duyarsızlaşmasına ve etkisiz hale gelmesine yol açar. Diğer depolarizan olmayan nöromusküler kavşak blokörleri (atrakuryum, mivakuryum, sisatrakuryum; ve panküronyum, veküronyum, roküronyum gibi) asetilkolinin rekabetçi antagonistleridir ve postsinaptik zar üzerindeki nikotinik asetilkolin reseptörlerinin alfa birimlerine doğrudan bağlanır. Bu ilaçlar genel anestezide yüksek dozda anestezik maddeden kaçınmaya yardımcı olmak için kullanılırlar (18). Ancak nöromusküler kavşak blokörlerinin etkisinin sonlandırılması gereklidir, bu amaçla antikolinesteraz inhibitörleri kullanılır, anestezide en sık kullanılanı neostigmindir. Bu ilaçlar sinaptik kavşakta asetilkolin birikimine yol açar, fazla asetilkolin aynı zamanda muskarinik reseptörler ile de birleşeceği için bradikardi, bronkospazm, mide bulantısı ve kusma gibi belirtiler görülebilir. Bunları önlemek için asetilkolinesteraz inhibitörleri ile birlikte antimuskarinik ajanlar kullanılmalıdır. Edrofonyum bu amaçla kullanılan diğer asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Uzun etki süresi ve kan beyin bariyerini geçebilme özelliğinden dolayı Miyastenia Gravis hastalarında da kullanılan pridostigmin bu amaçla kullanılan üçüncü ajandır (19). Kürar ve aktif bileşeni d-tuboküarin gibi bazı maddeler nikotinik asetilkolin reseptörlerinde asetilkolin ile yarışmalı bağlanırlar. Ancak bu maddeler bağlandığında katyon kanalı açılmaz ve depolarizasyon oluşmaz, nihayetinde son plak potansiyeli ve kas kasılması meydana gelmez. Kürar geçmişte Amazon yerlileri tarafından okların ucuna sürülerek avlanmak için kullanılırdı (6).

## 7. Sinir Kas Kavşağı Hastalıkları

Nöromusküler hastalıklar, iskelet kası, periferik sinirler veya sinir kas kavşağının fonksiyonlarını etkileyebilen nihayetinde iskelet kası zayıflığı, miyoklonus, kas sertliği veya miyalji ile sonuçlanan oldukça geniş bir bozukluk grubudur. Hastalığın başlama yaşı, etkilenen kas grubunun büyüklüğü, fizyopatolojik mekanizmalar bütünü, hastalığın şiddeti, beraberinde seyreden diğer hastalıklar ve tedavi alternatifleri gibi durumlar bu patolojilerin prognozunu etkileyen çeşitli parametrelerdir. Sinir kas kavşağı gelişiminin ve işlevinin altında yatan moleküler mekanizmaların çözülmesi, patojenik mekanizmaları anlamamızın anahtarıdır ve yeni tanısal testlerin ve tedavilerin geliştirilmesi için gereklidir (2). Sinir kas kavşağı hastalıklarının başlıca iki sınıfı vardır, ilki sporadik olarak bilinir sinir kas kavşağını oluşturan yapılara saldıran otoantikörler aracılık eder, ikincisi sinir kas kavşağında fonksiyonel

olarak önemli işlevleri olan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların aracılık ettiği ve kalıtsal olarak isimlendirilen hastalık grubudur (1).

Miyastenia Gravis, sinir kas kavşağının iletimini asetilkolin reseptörlerine karşı oto-antikör geliştirerek azaltan klinik bir durumdur. Asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen bu antikörler, sinir terminalinden salınan endojen asetilkolin için gerekli asetilkolin reseptör sayısını azaltır. Bu durum kas kasılmasında zayıflamaya yol açar. Özellikle sürekli kullanımda olan ve nispeten asetilkolin reseptör sayısı düşük olan gözün dış kaslarında zafiyete bağlı göz kapağının düşmesi bu hastalığın önemli klinik görünümüdür. Ayrıca kullandıkça kötüleşen çiğneme gücülüğü ve uzuv zayıflığı görülebilir (3). Genel belirtileri gösteren Miyastenialı hastalın %85'inde asetilkolin reseptörüne karşı antikör tespit edilir. Ancak oküler tutulumu olan hastaların sadece yarısında çift görme, üst göz kapaklarında sarkma, konuşma ve yutma gücülüğü, genel kas yorgunluğu gibi tipik belirtiler gözlenir. Belirtiler sabah saatlerinde daha az belirgindir, ancak gün boyunca çeşitli aktivitelere bağlı asetilkolin miktarı azalacağı için akşam saatlerinde kötüleşir (20). Miyastenia Gravis özellikle doğurganlık çağındaki kadınları daha fazla etkiler, hamilelik olgusu çoğu hastada potansiyel teratojenite nedeniyle tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlar. Oral pridostigmin hamilelik sürecinde güvenli kullanılabilir ilaçlardan birisidir. Birinci trimesterde kullanıldığında yarı damak riskinde hafif bir artış, daha yüksek düşük yapma oranları, erken doğum ve daha düşük doğum ağırlığına sebep olan prednizolon, diğer trimesterlerde kullanılmaktadır. Azatiyoprin, intrauterin gelişme geriliği ile ilişkilendirilmiştir, mikofenolat mofetil ve metotreksat teratojenik etkilerle ilişkilidir ve gebelik sırasında kontrendikedir (21).

Anneleri Miyastenia Gravis hastası olan veya preeklampsi için magnezyum sülfat tedavisi alan annelerin bebeklerinin bir kısmında (%15-20) tipik olarak doğumda geçici olarak neonatal miyastenia gravis ortaya çıkabilir (22). Ayrıca Miyastenia Gravis timüs bezinden kaynaklanan bir tümörle ilişkili olabilmektedir. Timüs karsinomu Miyastenia Gravis hastalarının yaklaşık %15'inde gözlenirken, timüs karsinomlu hastaların neredeyse %35'inde Miyastenia Gravis semptomlarına rastlanır (23).

Lambert-Eaton Sendromu hastaların sinir uyarılarına yanıt olarak derin kas zayıflığı sergilediği, nöromusküler iletimin presinaptik bir bozukluğu, çeşitli malignitelerle ortaya çıktığı veya bunlardan önce geldiği bilinen bir otoimmün hastalıktır. Presinaptik membranda kalsiyum iyonunun sinir terminaline girmesini ve nihayetinde sinaptik veziküllerin ekzositosunu önleyen klinik bir durum olarak bilinir. Bu hastalıkta presinaptik membran üzerinde bulunan voltaj

kapılı kalsiyum kanallarına antikor gelişimi söz konusudur. Sinaptik aralığa geçen asetilkolin miktarı azalacağı için kas kasılması önlenir. Lambert-Eaton sendromunun kesin nedeni bilinmemektedir ancak akciğer tümörleri özellikle küçük hücreli akciğer karsinomu ile ilişkilidir bu sebeple sigara içilmesi hastalığın prognozunu kötüleştirir, belirtileri Miyastenia Gravis benzer ancak tutulum genellikle ekstremitelerde kaslarındadır ayrıca tendon refleksleri baskılanır. Miyastenia Gravis'ten farkı, yorgunluk gösteren kas gruplarının kullandıkça düzelmesidir, bunun sebebi tekrarlayan kas kasılmaları sonrasında presinaptik kalsiyum kanalının dışında bir kalsiyum gradyanı oluşmasına atfedilir. Ayrıca bu sendromda sinir tarafından salınan asetilkolin miktarı azalır, ancak asetilkolinin presinaptik depoları ve asetilkoline postsinaptik yanıt bozulmadan kalır. Bu nedenle istemli aktivasyon ve buna bağlı tekrarlı sitümlasyonlar asetilkolin salınımını artırır ve buda postsinaptik zarda aksiyon potansiyeline dönüşür (3).

Lambert- Eaton sendromlu hastaların büyük kısmında tüm uzuvlarda kas güçsüzlüğü belirgindir. Göz kapağı pitozu ve hafif diplopiye neden olan orafarengial ve oküler kaslarda ılımlı hasarlar, ağız kuruluğu, kabızlık, erkeklerde iktidarsızlık ve postural hipotansiyon gibi otonomik semtomlar görülebilir. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları antikor titresi testi ve elektrofizyolojik testler, Lambert-Eaton Sendrom'u diğer sinir kas kavşağı bozukluklarından ayırmaya yardımcı olur. Miyastenia Gravisin aksine, Lambert-Eaton Sendrom'lu hastaların yaklaşık %30'unda otonomik disfonksiyon vardır (20, 24).

Botulizm, *Clostridium botulinum* bakterisinin ürettiği bir nörotoksin olan en zehirli biyolojik maddelerden biri olan botulinum toksininin neden olduğu akut edinsel nöroparalitik bir hastalıktır. *C. botulinum*; spor oluşturan, anaerobik, gram pozitif çomak yapısında hareketli bir bakteridir. Bu bakteri antijenik olarak yedi farklı nörotoksin üretir. Botulinum toksinleri motor sinirlerin terminalinde bulunan asetilkolin veziküllerinin sinir zarına füzyonunda rol alan proteinlere saldırır, asetilkolin ekzositozunu engeller. Botulizm, *C. botulinum*'un sporları veya toksinleri ile kontamine olmuş gıdaların (konserve gibi) yenilmesi nedeniyle ortaya çıkabilir. Mide bulantısı, kusma, bulanık görme, diplopi gibi belirtilere sahip olup, şiddetli vakalarda bulber felç ve solunum yetmezliği hızla ortaya çıkabilir (3).

Botulizm klinikte görülme sıklığına bağlı olarak farklı kategorilere ayrılmıştır. En çok görülen formu klasik gıda kaynaklı botulizmdir. Diğerleri, yara botulizmi, bebek botulizmi gibi bağırsak botulizmi, inhalasyon botulizmi, kaynağı bilinmeyen botulizm ve iyatrojenik botulizm (farmasötik bir ajan olarak kullanımı sırasında botulinum toksininin uygunsuz uygulanması) olarak

sınıflandırılır (25). Ayrıca botulinum toksininin enjekte edilebilir ticari kozmetik preparatı yüz kırışıklıklarını geçici olarak azaltmak veya ortadan kaldırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (26).

### **Kaynaklar**

1. Slater CR. The Structure of Human Neuromuscular Junctions: Some Unanswered Molecular Questions. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10). DOI: 10.3390/ijms18102183.

2. Herbst R, Koneczny I, Lochmüller H, Strohlic L. Editorial: Molecular Mechanisms Underlying Assembly and Maintenance of the Neuromuscular Junction. *Front Mol Neurosci.* 2021;14:797832. DOI: 10.3389/fnmol.2021.797832.

3. Omar A, Marwaha K, Bollu PC. Physiology, Neuromuscular Junction. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 8, 2022.

4. Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth.* 2007;99(1):132-138. DOI:10.1093/bja/aem144.

5. Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:1-10.

6. Agar E. İnsan Fizyolojisi. Agar E, directeur. Vol. 1 İstanbul, Türkiye: Turk Fizyolojik Bilimler Dernegi, İstanbul Tıp Kitapevi; 2021.

7. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;96(1):202-31. DOI: 10.1097/00000542-200201000-00035.

8. Berlin C, Lange K, Lekaye HC, Hopland K, Phillips S, Piao J, et al. Long-term clinically relevant rodent model of methotrexate-induced cognitive impairment. *Neuro Oncol.* 2020;22(8):1126-37. DOI: 10.1093/neuonc/noaa086.

9. Waxenbaum JA, Reddy V, Varacallo M. Anatomy, Autonomic Nervous System. 2022.

10. Carlson AB, Kraus GP. Physiology, Cholinergic Receptors. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 22, 2022.

11. Papke RL. Merging old and new perspectives on nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem Pharmacol.* 2014;89(1):1-11. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.01.029.

12. Akaike A, Izumi Y. Overview. In: Akaike A, Shimohama S, Misu Y, eds. *Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in Neuroprotection.* Singapore: Springer; April 4, 2018.1-15.

13. Han J, Pluhackova K, Böckmann RA. The Multifaceted Role of SNARE Proteins in Membrane Fusion. *Front Physiol.* 2017;8. DOI: 10.3389/fphys.2017.00005.
14. Zoli M, Pucci S, Vilella A, Gotti C. Neuronal and Extraneuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(4):338-49.
15. Blotnick-Rubin E, Anglister L. Fine Localization of Acetylcholinesterase in the Synaptic Cleft of the Vertebrate Neuromuscular Junction. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:123. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00123.
16. Liu W, Chakkalakal J v. The Composition, Development, and Regeneration of Neuromuscular Junctions. *Curr Top Dev Biol.* 2018;126:99-124. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2017.08.005.
17. Kuo IY, Ehrlich BE. Signaling in muscle contraction. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(2):a006023. DOI: 10.1101/cshperspect.a006023.
18. Zafirova Z, Dalton A. Neuromuscular blockers and reversal agents and their impact on anesthesia practice. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018;32(2):203-11.
19. Wen J, Maxwell RR, Wolf AJ, Spira M, Gulinello ME, Cole PD. Methotrexate causes persistent deficits in memory and executive function in a juvenile animal model. *Neuropharmacology.* 2018;139:76-84. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.007
20. Jimshelishvili S, Marwaha K, Sherman AL. Physiology, Neuromuscular Transmission. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 9, 2022.
21. Waters J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. *Neurol Clin.* 2019;37(1):113-20. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.09.003
22. Lee J-Y, Min J-H, Han S-H, Han J. Transient neonatal myasthenia gravis due to a mother with ocular onset of anti-muscle specific kinase myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(7):655-7. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.03.012.
23. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023-36. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
24. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth.* 2009;103(1):108-14. DOI: 10.1093/bja/aep150.
25. Fathalizade F, Baghani M, Khakpai F, Fazli-Tabaei S, Zarrindast M-R. GABA-ergic agents modulated the effects of histamine on the behaviour of male

mice in the elevated plus maze test. *Exp Physiol.* 2022;107(3):233-42. DOI: 10.1113/EP090060.

**26.** Ravenni R, de Grandis D, Mazza A. Conversion ratio between Dysport and Botox in clinical practice: an overview of available evidence. *Neurol Sci.* 2013;34(7):1043-8. DOI: 10.1007/s10072-013-1357-1.

## BÖLÜM III

# NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 (NRF2) VE KARACİĞER HASTALIKLARI

### *Nuclear factor erythroid 2 (Nrf2) and liver diseases*

**Dilek ÇEVİK**

*(Dr. Öğr. Üyesi), Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi,*

*Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

*dilekcevik@yiu.edu.tr*

*ORCID: 0000-0001-8940-3153*

### **1. Giriş**

**K**araciğer, yetişkin bir insanda toplam vücut ağırlığının neredeyse %2,5'ini oluşturan hayati bir organdır. Bu önemli organ, enerji metabolizması, diğer organlara bağışıklık ve beslenme sağlama gibi biyokimyasal yolları düzenleyerek homeostazı korur (1). Karaciğer, hepatik portal ven yoluyla gastrointestinal sistemden veya duodenumdan gelen besinleri, toksinleri ve diğer maddeleri içeren kanı filtreler. Karaciğer, karbonhidratları, proteini ve yağı metabolize etmek, toksik elementleri detoksifiye etmek ve safra salgılamak gibi fonksiyonlarından dolayı beslenme konusunda kritik önem taşır (2).

Glikojen olarak depolanan ve gerektiğinde hazır glikoz olarak kan dolaşımına salınabilen ekstra glikozun saklanması sağlar. Karaciğer, vücut glikoz ve glikojenden mahrum kaldığında glukoneogenez süreci ile gliserolden (trigliseritlerin parçalanmasıyla elde edilen) veya fruktoz ve galaktoz gibi diğer şekerlerden glikoz elde edilmesini sağlar (3). Karaciğer ayrıca, vücut için potansiyel olarak toksik olan ve kanın pıhtılaşmasında rol oynayan bazı proteinlerin kaynağı olarak hizmet eden azot içeren amino grubunu (amonyak) uzaklaştırmak için deaminasyon işlemi önemli bir rol oynar. Bu amonyak daha sonra karaciğer tarafından üreye dönüştürülür ve vücuttan atılır. Bunun yanında karaciğer, alkolü NAD'ye bağımlı aldehit dehidrogenaz 2 ve alkol



dehidrojenaz enzimleriyle toksik olmayan bir oksidatif degradasyon yoluyla asetaldehide çevirir ve ardından da asetaldehidi asetata dönüştürür. Bu biyokimyasal reaksiyonların herhangi birinde meydana gelen bozukluklar immün mediatörlerin, sitokinlerin/ kemokinlerin salınımı ile karaciğerde bulunan bağışıklık hücrelerinden (örneğin, dendritik hücreler, kupfer hücreleri) inflammatuar sinyallerin salınmasına yol açan akut veya kronik karaciğer hasarına neden olur (4).

İnflammatuar mediatörlere uzun süre maruz kalmak oksidatif stresi ortaya çıkarır ve apoptotik yolları uyarabilir. Kronik karaciğer inflamasyonuna yol açan bu tür proinflammatuar sitokin salgılarının alkolik veya alkolik olmayan steatohepatit hastalarında yaygın olarak tespit edildiği bildirilmiştir (5). Oksidatif stresin ayrıca ilaçla tetiklenen karaciğer hasarı, yağlı karaciğer hastalığı, viral hepatit, otoimmün karaciğer hastalığı, fibrotik karaciğer ve primer karaciğer kanserini tetiklediği bilinmektedir (6). Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Keap1) ve NFE2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) sistemi, hücrelerin ve organizmaların oksidatif strese yanıt olarak geliştirdiği kritik bir savunma mekanizmasıdır (7). Bu konuda yapılan ve sayısı hızla artan çalışmalar, Keap1-Nrf2 ekseninin karaciğer hasarının önlenmesinde ve hasarın azaltılmasında rol oynadığını açıklığa kavuşturmuştur (8–12). Nrf2 geninin yukarı regülasyonu, farelerde ilaca bağlı karaciğer hasarını hafifletmiştir. Dahası, birçok doğal Nrf2 aktivatörü, farelerde yağlı karaciğer hastalığını hafifletmek için karaciğer hücrelerinin lipit metabolizmasını ve oksidatif stresini düzenlemiştir (9).

Viral hepatitte, miktarı artan Nrf2, hemeoksijenaz-1'i yukarı regüle ederek viral hepatit C replikasyonunu inhibe edebilmektedir. Otoimmün karaciğer hastalıklarında, artan Nrf2, farelerin karaciğer hasarına direnmesi için önemlidir. Karaciğer sirozunda miktarı artan Nrf2, karaciğer fibrozunu önlemek için reaktif oksijen türü seviyelerini azaltarak hepatik satalit hücrelerinin aktivasyonunu azaltmıştır. Nrf2, karaciğer kanseri gelişiminde ikili bir işlev görmektedir. (13). Bu nedenle, sitoprotektif (hücre koruyucu) genlerin ekspresyonunu indüklemek için Nrf2 yolunu aktive etmek, karaciğer hastalıklarının tedavisinde potansiyel bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (6). Bu nedenle, oksidatif stres ve karaciğer hasarı arasındaki ilişkileri ve karaciğer hastalıklarında Nrf2 yolağının kritik rolünü kapsamlı bir şekilde tartışılması önemlidir.

## 2. Nrf2 Yolağı ve Regülasyonu

Keap1/Nrf2 yolağı, çevresel strese karşı en önemli hücresel savunma sistemlerinden biridir. Nrf2, DNA'da özgül olarak antioksidan duyarlı

elementler (ARE'ler) olarak adlandırılan dizilere bağlanan Cap N Collar (CNC) ailesine ait bazik lösin fermuarlı bir transkripsiyon faktörüdür (14). Keap1 ise, Nrf2 ve diğer proteinlerin negatif regülasyonundan sorumlu bir Cul3 bağımlı ubiquitin ligaz kompleksi için gerekli olan bir substrat adaptörüdür (15). Normal veya stressiz koşullar altında Nrf2, Keap1 tarafından sitoplazmada tutulur ve proteazomda hızla parçalanır. Keap1 ve Nrf2 arasındaki etkileşim, Nrf2'nin DLG ve ETGE domenlerini gerektirir. ETGE, Nrf2'yi Keap1 ile bağlarken, DLG motifi, Nrf2'nin Neh2 domenini uygun bir yönelimde tutarak için Nrf2-Keap1 etkileşiminin kararlılığını ve ubiquitinasyonunu düzenler (16). Keap1, Nrf2'nin poliubikitinasyonuna ve dolayısıyla proteazomal olarak degrade edilmesine aracılık eder. Hücrelerin reaktif oksijen türlerine (ROS) veya elektrofollere maruz kalma gibi oksidatif stres altında olduğu durumlarda, Keap1 konformasyonel değişikliklere uğrar ve Nrf2 ile Keap1 arasındaki etkileşimin kaybolur (16, 17). Sonuç olarak, Nrf2 sitoplazmada parçalanmaz ve faz I, faz II ve faz III enzimleri dahil olmak üzere hücrel korunmada yer alan bir dizi genin transkripsiyonunu teşvik etmek üzere çekirdeğe taşınır (18). Nrf2, çok çeşitli hücrel savunma süreçlerini modüle ederek, hücrenin zararlı maddelere karşı koyma yeteneğini artırır.

Karaciğerin kimyasal detoksifikasyon ve ilaç metabolizmasında rol oynayan ana organ olduğu göz önüne alındığında, Nrf2'nin hepatositlerde yüksek oranda eksprese edilmesi, yüksek ROS seviyelerini antagonize etmesi ve bu nedenle karaciğer homeostazını sürdürmesi ve hücre sağ kalımını desteklemesi oldukça önemlidir (19). Nrf2 sinyal yolu, kronik karaciğer hasarının gelişiminde ve ilerlemesinde kilit oyuncu olduğu bilinen oksidatif stresi baskılayarak kronik karaciğer hasarının patolojik özelliklerini azaltır (13). Nrf2 başlangıçta eksojen ve endojen etkenlere karşı sitoprotektif (hücre koruyucu) fonksiyonu nedeniyle hayatta kalma yanlısı ve tümör baskılayıcı bir gen olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte birkaç çalışma Nrf2 yolunun hiperaktivasyonunun DNA hasarı olan hücrelerin hayatta kalmasını destekleyen, onları oksidatif strese, kemoterapötik ajanlara ve radyoterapiye karşı koruyan ve böylece kanserin ilerlemesini destekleyen bir ortam yarattığına dair kanıtlar sağlamıştır (20). Nrf2'nin çift yönlü etkilerinin tanımlanması bu proteine karşı bir ilgi yaratmakla beraber ve Nrf2 mekanizmasının daha iyi anlaşılması gerekliliği ortaya çıkmıştır (8).

Keap1/Nrf2 yolağının merkezi rolü malik enzim 1, 6-fosfoglukonat dehidrogenaz, izositrat dehidrogenaz 1 ve glikoz 6-fosfat dehidrogenaz dahil olmak üzere birçok redoks reaksiyonu tarafından kullanılan NADPH üretimi ile ilgili genlerin indüksiyonunu düzenlemektir. Bu nedenle, indirgenmiş

glutasyonun (GSH) sentezi ve tüketimi ile ilgili anahtar enzimlerin indüksiyonu yoluyla, birçok redoks reaksiyonu Nrf2 tarafından düzenlenir. Aynı zamanda, Nrf2, hemeoksijenaz-1 (HO-1), biliverdin redüktaz (BVR) ve NAD(P)H: kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) gibi en etkili fizyolojik antioksidan enzimlerini kodlayan genleri düzenler (21). Nrf2, Neh1 (Nrf2-ECH homoloji domeni-1)-Neh6 olarak adlandırılan altı yüksek oranda korunmuş homoloji domeni içerir. CNC ve bZIP alanları Neh1'de bulunur ve amino ucu ve karboksil ucu Neh2 ve Neh3 olarak adlandırılır.

Neh2 domeni delesyona uğratılan Nrf2 mutantının daha yüksek transkripsiyonel aktivite gösterdiği ve Neh2 domeninin Nrf2'nin negatif düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (22). Keap1 ile etkileşim için gerekli olan Neh2'deki DLG ve ETGE motiflerinin iki Keap1 molekülü ile iki bağlandığı ve bu moleküllerin daha güçlü bağlanma kuvvetine sahip ETGE motifi ve daha zayıf bağlanma kuvvetine sahip DLG motifinden etkileşime girdiği gösterilmiştir (23). Neh4 ve Neh5, cAMP'ye duyarlı element bağlayıcı proteini bağlayarak Nrf2 hedef genlerinin ekspresyonunu artıran asidik korunmuş dizilerdir. Neh6, glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3) tarafından fosforile edilerek Nrf2'in parçalanmasını teşvik eden serin bakımından zengin korunmuş bir dizidir (24). Farelerde fenolik antioksidanlarla (t-bütildihidrokinon gibi) doğrudan reaksiyona girebilen yeni bir biyolojik element bulundu ve elektrofil yanıt elemanı olarak da bilinen bu bölge antioksidan yanıt elementi (ARE-antioxidan responsive element) olarak adlandırıldı (25). ARE aktivasyonu, HO-1, süperoksit dismutaz (SOD), NQO1, katalaz, glutasyon peroksidaz, glutamat-sistein ligaz, glutasyon-S-transferaz ve epoksit hidrolaz gibi antioksidan koruyucu genlerin ve faz II detoksifikasyon enzim genlerinin transkripsiyonunu tetikler. Nrf2 temelde ROS/elektrofillere cevap olarak Keap1 tarafından düzenlense de bazı araştırmacılar PI3K-AKT sinyal yolunun da Nrf2'yi uyarabileceğini bulmuşlardır (6). GSK-3 $\beta$ , PI3K-AKT-Nrf2 sinyal yolunun önemli bir aracısıdır ve AKT aracılı fosforilasyon ile baskılanabilir. Nrf2'nin Neh6 domeni, GSK-3 $\beta$  tarafından fosforile edilebilen serin residuları içerir, böylece Nrf2,  $\beta$ -transdüsün tekrarları içeren protein ( $\beta$ -TrCP) tarafından tanınabilir ve ubiquitin ligaz tarafından bozunması gerçekleştirilebilir (26).

### 3. Nrf2 ve Karaciğer Fibrozu

Hepatik fibrozis, kronik karaciğer hasarı ve inflamasyonuna karşı gelişen yaygın bir yara iyileşmesi yanıtıdır ve alkol, HBV, HCV ve alkolsüz yağlı karaciğer ile oluşan uzun süreli karaciğer hasarından sonra ortaya çıkan

hepatik satalit hücresi aktivasyonuna atfedilir. Hepatik fibroz şiddetli bir şekilde devam ettğinde siroz ve ardından ve hepatoselüler karsinomaya dönüşür (27). Keap1 geni silinmiş farelerinin hepatositlerinde Nrf2'nin aşırı ekspresyonu, daha az oksidatif stres ve enflamatuar hücreler oluşturduğundan fibrozis orta derecede azalmıştır (28). Buna karşılık, Nrf2 eksikliği karbon tetraklorür (CCl4) ile indüklenen karaciğer inflamasyonunu ve fibrozu kötüleştirmiştir (29). Kimyasallarla arttırılmış Nrf2 ekspresyonu, hepatik satalit hücre aktivasyonu ve deneysel hepatik fibroz üzerinde inhibitör etkilere neden olmuştur. Nrf2'nin TBE-31 bileşiği ile farmakolojik aktivasyonu çok yağlı ve fruktoz ile beslenen farelerde karaciğer fibrozunu azaltmıştır. OPZ ve NK-252 gibi diğer Nrf2 aktivatörleri sıçanda hepatik fibrozun ilerlemesini önemli ölçüde azaltmıştır (30-32).

Nrf2'nin karaciğerdeki antifibrotik etkisi, fibroblast farklılaşmasının teşvik etmesi ile gerçekleşmektedir ve bir karaciğer hücre hattında TGF- $\beta$ 1 üzerinde de inhibitör etkisi gösterilmiştir (33). Tersine, Nrf2'nin azaltılması,  $\alpha$ -SMA'nın artması ve TGF- $\beta$ 1/Smad yolunun indüklenmesi ile hepatik satalit hücre aktivasyonunu indükler (34). Ayrıca, Nrf2'nin aktive ettiği miRNA-200a, bu hücreleri TGF- $\beta$ 1'den bağımsız bir şekilde de inhibe etmiştir (35). Uzun süreli CCl2 tedavisi altındaki Nrf2 geni silinmiş fareler uzun süreli inflamatuvar ve profibrojenik yanıtlar göstermiştir. Farklı bir modelde ise Nrf2 aktivatörü olan sülforafan farelerde safra kanalı ligasyonu ile indüklenen hepatik fibroz baskınmıştır (36). Özetle, Nrf2 sinyal yolunun aktivasyonunun karaciğer fibrozunun önlenmesinde etkili bir strateji olabileceğine dair kanıtlar bulunmakla birlikte, daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### 4. Nrf2 ve Karaciğer Sirozu

Oksidatif stres, katlanmamış protein yanıtı (UPR) ve lipid peroksidasyonu karaciğer sirozunun patogenezi ile ilişkilidir. Nrf2'nin mRNA ekspresyon seviyelerinin sirozda normal karaciğere kıyasla arttığı bulunmuştur (37). Bununla birlikte, farelerde ileri dönem karaciğer sirozu sırasında, hepatik Nrf2, hastalığı teşvik eden UPR'nin Ire1a-Xbp1 kolunun aktivasyonunun bir sonucu olarak inhibe edilmiştir. Bu bulgular, Nrf2'in aktivasyonunun hepatik siroza karşı koruma sağladığını göstermektedir (38). Ayrıca farelerin ursodeoksikolik asit (UDCA) ile tedavi edilmesi, Nrf2'nin hepatik ekspresyonunu arttırmış ve primer biliyer sirozlu hastalarda Nrf2 hedefleri Trx ve Trxr-1'in protein seviyesini de yükseltmiştir (39). Sonuç olarak, Nrf2'nin aktivasyonu, karaciğer sirozunun yönetiminde potansiyel faydalara sahip olabilir (40).

### 5. Nrf2 ve Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Kronik alkol tüketimi, Hepatoselüler Karsinoma (HSK) gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Uzun süreli etanol alımının bir etkisi de hasarlı hücrelerin proliferasyonun ve inflamasyonun artması ve karaciğer kanserinin başlangıcına katkıda bulunan ROS üretimini artmasıdır (41). Nrf2, alkol maruziyetinden sonra karaciğerin korumasında önemli bir role sahiptir. Etanole maruz kalan farelerde, Nrf2'nin genetik inaktivasyonu karaciğer hasarını ciddi şekilde kötüleştirmiştir. Nrf2 geni silinen fareler, etanol takviyeli bir diyet üzerine 24 gün içinde ölüme yol açan ciddi karaciğer yetmezliği göstermiştir. Bu farelerde ağırlaştırılmış inflamatuvar yanıtın yanı sıra, toksik metabolit asetaldehit birikimi gözlenmiştir. Keap1 geninin sadece karaciğerde silindiği farelere (daha yüksek Nrf2 aktivitesi ile bulunan), etanol verildiğinde serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri azalmıştır (42).

Nrf2'nin alkole bağlı karaciğer hasarındaki yararlı rolü, Nrf2'nin farmakolojik aktivasyonunun ROS üretimini ve apoptozu azaltarak alkole bağlı karaciğer yetmezliğini zayıflattığı çalışmalarla gösterilmiştir (43). Bazı çalışmalar ise, Nrf2'nin alkole bağlı steatohepatiti hızlandırdığını ileri sürmektedir. Yapılan bir çalışmada, Nrf2 sinyal yolunun, alkole bağlı karaciğer hasarının gelişimine katkıda bulunan çok düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünün (VLDLR) ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir (44). Başka bir çalışmada ise, etil piruvatın, Keap1/Nrf2 yolağını aşağı regüle ederek alkolik yağlı karaciğer hastalığını hafiflettiğini belirlenmiştir. Sirozun alkolik yağlı karaciğer hastalığının son aşaması olduğu ve hastada HSK gelişme olasılığını daha da arttırdığı iyi bilinmektedir (45). Nrf2'nin hastalığın bu aşamasındaki rolü şu anda net değildir. Alkolik karaciğer fibrozunun bir modeli olarak kullanılan asetaldehit tedavisinin oksidatif stresin indüksiyonu yoluyla hepatik satelit hücrelerinin aktivasyonunu tetiklediğini bildirmiştir (46). Hepatik satelit hücrelerinin aktivasyon modelini kullanarak yapılan bir çalışmada, IL-22 ile tedavinin bu hücrelerin proliferasyonunu Nrf2'ye bağımlı bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur (47). Bütün bu veriler, Nrf2'nin bir şekilde alkolik yağlı karaciğer hastalığına etki ettiğini gösterse de Nrf2'nin farklı tipteki karaciğer hücrelerindeki spesifik rolünü belirlemek için uygun hücrel ve hayvan modelleriyle daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

### 6. Nrf2 ve Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) karaciğer steatozu ve oksidatif stres ile karakterize lipotoksik bir hastalıktır. Mitokondri, hayvan

modellerinde ve alkolsüz steatohepatit (NASH) hastalarında birçok yapısal ve fonksiyonel anormallik göstermektedir (48). Mitokondriyal solunum zincirinin bozulmuş fonksiyonu, lipid peroksidasyonunu tetikleyen ROS ve sitokinlerin aşırı üretimine yol açar. Ayrıca, üretilen ROS ve lipid peroksidasyon ürünleri, solunum zincirinin işlevine daha fazla zarar vererek kısır bir döngüye neden olur (49). NAYKH'de sitokrom P450 (CYP2E1)'nin artan ekspresyonu ve aktivitesi de büyük miktarlarda ROS üretiminin nedenlerinden biridir. NAYKH'li 63 hastayla yapılan bir kohort çalışmasında, patolojik karaciğer dokularının immünohistokimyasal analizi, kronik karaciğer hastalıkları olan hastalarda oksidatif stresin ve Nrf2 ekspresyonunun artırdığını göstermiştir. Çocuklardan oluşan NAYKH kohortunda, patolojik karaciğer dokularının RNA dizilimi, Nrf2 aktivasyonunun inflamasyon derecesiyle ilişkili olduğunu, ancak steatoz seviyesiyle ilişkili olmadığını göstermiştir.

Fare deneylerinde, araştırmacılar Keap1'i nakavt etmenin, oksidatif stres yanıtında GSH tüketimini sağlayan Nrf2 hedef genlerinin (GSH ve NQO1 gibi) ekspresyonlarının artmasıyla sonuçlandığını ortaya çıkarmıştır (50). Yaban tip farelerde tetiklenen yüksek yağlı diyetle bağlı obezitenin Nrf2 aktivatörü olan CDDO-Im ile muamele edilmesinin lipid birikimini önlediği, ancak bu etkinin Nrf2-nakavt farelerde meydana gelmediği gösterilmiştir (51). Ayrıca, Nrf2 ekspresyonunun, yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerin karaciğerlerinde, normal besinle beslenenlere göre çok daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yüksek yağlı Met ve Tyr eksikliği olan diyetlerle beslenen farelerde NAYKH benzeri fenotip gözlenirken, Nrf2'nin nükleer taşınması ve birikimi bastırılmıştır (52). Buna karşılık, Keap1'in nakavt edildiği farelerde bu durum iyileştirilmiştir. Ayrıca, kurkumin, akuba bitkisi ve ginkgolide gibi birçok doğal Nrf2 aktivatörünün, NAYKH için yeni bir önleme ve tedavi gibi görülen lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve karaciğer hücrelerinin oksidatif stresinin düzeltilmesi yoluyla NAYKH'yi hafifletebildiği gösterilmiştir (53).

## 7. Viral Hepatit

Hepatit B (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV), karaciğerde inflamasyon ve oksidatif stresi teşvik ederler ve viral hepatit, hepatosellüler karsinomun en bilinen nedenleri arasında sayılabilir (54). Devam eden viral hepatitte meydana gelen karaciğer hasarını fibroz, siroz ve HSK izler (55). HBV'nin HSK'yı indüklediği mekanizmalar arasında, viral protein HBx'in Keap1'i tutarak, Nrf2 ile etkileşimini önleyen ve Nrf2 stabilizasyonuna ve çekirdeğe translokasyonuna izin veren p62 ile etkileşime girmesi de bulunmaktadır (56,

57). HBV enfeksiyonunda, HBx-p62-Keap1 kompleksinin oluşumu Nrf2 aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu sonuçlar, Nrf2'nin viral hepatit ile enfekte olmuş hücrelerin hayatta kalmasında olası bir rolünü olduğunu gösterdiğinden, Nrf2 modülasyonunun HBV enfeksiyonlarında terapötik bir strateji olup olmadığını sorusunu doğurmaktadır. HCV söz konusu olduğunda, HCV ile ilişkili HSK'nın, Nrf2'ye bağımlı metabolik yeniden programlamayı teşvik eden p62 birikimi ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (58). Dolayısı ile, Nrf2 ifadesinin baskılanması kronik HCV enfeksiyonu olan hücre hatlarında enfeksiyonu belirgin şekilde baskılamıştır (59). Bu sonuçlar, Nrf2 aktivasyonunun virüs ile enfekte olmuş hücrelerin hayatta kalmasını desteklediğini ve HSK riskini artırdığını gösteriyor gibi görünse de burada hassas bir denge söz konusudur (60). Bazı veriler de Nrf2 eksikliğinin neoplastik dönüşüm için gerekli genomik değişiklikler için zemin hazırlayabileceğini öne sürmektedir. HCV replikasyonunu baskılayan bir fotobileşik, Nrf2 aracılı transkripsiyonu teşvik ederek HCV aktivitesini inhibe etmiştir (61). Birlikte ele alındığında, viral hepatit enfeksiyonunda Nrf2'nin etkisi hakkında birbirinin zıttı sonuçlar bulunmaktadır. Bir yandan, Nrf2 indüksiyonu, hedef genleri aracılığıyla virüs replikasyonunu inhibe eder; öte yandan, HBV ve HCV pozitif hücreler Nrf2'in koruyucu fonksiyonundan yararlanabilir ve bu durum karaciğer tümörigenezine katkıda bulunabilir (62).

## 8. Hepatoselüler Karsinoma (HSK)

Karaciğerin primer karsinomu, karaciğerin kendi hücrelerinden veya intrahepatik safra kanalı epitel hücrelerinden köken alan malign tümörleri ifade eder (63). Hepatoselüler karsinoma (HSK) primer karaciğer kanseri vakalarının %80'ini oluşturan en yaygın tipidir. HSK'nın yanı sıra karaciğerde primer olarak intrahepatik kolanjiyokarsinom (ICC) ve HSK-ICC karışık tip kanserler de görülmektedir (64). HSK için başlıca risk faktörleri hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV) kaynaklı kronik enfeksiyon, aflatoksin ile kontamine gıdalar, aşırı alkol alımı, obezite, tip 2 diyabet ve sigara kullanımıdır. HSK risk faktörleri coğrafik bölgeye göre değişmektedir (65). Çin, Kore ve Sahra altı Afrikası gibi çoğu yüksek riskli bölgede, ana risk faktörleri kronik HBV enfeksiyonu, aflatoksin maruziyeti veya her ikisidir; oysa Japonya, İtalya ve Mısır gibi diğer ülkelerde HCV enfeksiyonu daha baskın bir nedendir (66). Dünya geneline bakıldığında ise, başlıca risk faktörlerinin geçmişe oranla değişmekte olduğu, HBV ve HCV kaynaklı HSK vakaları azalırken; obezite, diyabet ve aşırı alkol alımı kaynaklı HSK vakalarının arttığı görülmektedir (67).



Malign olmayan hücrelerde, Nrf2 aktivasyonu, genetik hasara ve oksidatif stresin neden olduğu fiziksel ve kimyasal kanserojenlere direnebilen antioksidan hedef genlerin transkripsiyonunu ve ekspresyonunu indükler (21).

Yukarıda da belirtildiği üzere, dünya çapında, viral hepatit HSK'nın ana nedenilerinden biridir (68). Nrf2 viral hepatit için koruyucu bir faktördür, ancak yine de HSK'nın oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunabilir. Ek olarak, NAFLD'nin neden olduğu HSK insidansı da giderek artmaktadır (68). Nrf2'in aktivasyonu, karaciğer hücrelerinin lipit metabolizmasını ve oksidatif stresi düzenleyerek NAFLD'yi hafifletebilir. Bu nedenle Nrf2, NAFLD ile ilişkili HSK için potansiyel bir önleyici ajan olabilir. Birçok çalışma, aflatoksinin kanserojen bir etki göstermek için AFBO (aflatoksin B1-8, 9-epoksit) oluşturmak için hepatosit CYP450 tarafından metabolik olarak aktive edildiğini göstermiştir (69). Nrf2 geni silinmiş (knockout) sıçanlarda, aflatoksin hepatotoksitesitesinin önemli ölçüde attığı bulunmuştur, bu da Nrf2'nin bu korumada önemli bir rol oynadığını göstermektedir (70). Ancak bazı kanserlerde Nrf2'nin anormal stimülasyonu gözlenmiştir (17). Kanser Genom Atlası'ndaki (TCGA) 10.364 vaka incelendiğinde 226 adet benzersiz Nrf2 mutasyonu bulunan tümör tanımlanmıştır (71). İlginç bir şekilde, Nrf2 mutasyonları çoğunlukla ETGE ve DLG'de domenlerinde görülmekte olup, Nrf2'in biyolojik aktivitesini etkilemez. Sonuç olarak, Nrf2 sitoplazmada birikir ve hedef genlerin transkripsiyonunu aktive etmek için çekirdeğe taşınmaya devam eder.

Karaciğerde protein kinaz C (PKC) kaybı otofajiyi ve oksidatif fosforilasyonu teşvik eder ve ROS oluşumuna yol açar. Üretilen ROS, HSK'yi Nrf2'ye yönlendirir, bu da antioksidanların hücre ölümüne neden olmadan ROS'u izin verilen hücre çoğalma seviyesinin altında tutmasını sağlar (72). Güncel bir çalışma, sorafenibin karaciğer kanserini azaltmak için Nrf2'yi aşağı regüle ederek tioredoksin 1 üretimini azaltabileceğini göstermiştir (73). Bu nedenle, kemoterapi ve radyoterapiye karşı gelişen direncin, Nrf2'nin anormal aktivasyonunun neden olduğu detoksifikasyon ve antioksidan etkilerle ilişkili olabileceğine inanılmaktadır. Ek olarak, hücrelerdeki yüksek Nrf2 seviyeleri, glikoz ve glutaminin anabolik yollarını teşvik ederek kanser hücrelerinin metabolizmasını düzenleyebilir ve hücre proliferasyonuna yol açabilir (74).

Nrf2 aktivatörü Oltipraz kullanılarak aflatoksin kaynaklı karaciğer kanserinin in vivo modelleri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Oltipraz'ın erkek F344 sıçanların diyetine etklenmesinin aflatoksin metabolizmasına, DNA addüktörlerine ve hepatik tümörigeneze karşı koymada nasıl bir rol oynadığı araştırılmıştır ve oltiprazın karaciğerdeki preneoplastik lezyonların



oranını azalttığı görülmüştür (75). Oltiprazın karaciğeri tümörigeneze karşı korumasının aflatoksin metabolizmasının inhibisyonuna ve elektrofil detoksifikasyonunun geliştirilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (76). Bu gözlemlerin translasyonel tıptaki değeri, bir faz II çalışmasında değerlendirilmiş ve Oltipraz'ın yüksek dozlarının, aflatoksinin ana faz 1 oksidatif metaboliti olan Aflatoksin M1 seviyelerini güçlü bir şekilde azalttığını göstermiştir (77). Nrf2'nin kemopreventif etkisi, Nrf2'nin silindiği (knockout) farelerde tamamen kaybolmuştur, bu da Nrf2 ile indüklenen detoksifikasyon enzimlerinin kemoprevensiyon için zorunlu olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda Nrf2 geninin silindiği hayvanlarda, yaban tip (wild type) olanlara kıyasla, aflatoksinin dozunun dahi daha yüksek hepatotoksisite ve mutasyona neden olduğu ve Nrf2 yokluğunun sıçanların aflatoksin toksisitesine duyarlılığını güçlü bir şekilde etkilediği görülmüştür. Bütün bu veriler ışığında, Nrf2'nin hepatotoksinlerin neden olduğu karaciğer hasarı üzerindeki inhibitör etkisine ek olarak, Keap1/Nrf2 yolunun aktivasyonunun, hepatokarsinogenezin ilk adımını (başlatma adımı) ve dolayısı ile kanser gelişimini inhibe edebileceği düşünülmektedir (78).

Nrf2 geni başlangıçta bir tümör baskılayıcı olarak tanımlanmasına rağmen, Nrf2 aktivasyonunun kanser açısından “iyi” mi yoksa “kötü” mü olduğu sorusu hala cevaplanmamıştır. Bu nedenle, Nrf2 ve negatif düzenleyicisi Keap1'in rolünün ve bu yolağın aktivasyonunun kanser tedavisi için iyi bir strateji olup olmadığının tespit edilmesi için kanser alanında birçok çalışma yapılmıştır. HSK'da Nrf2 tutulumunu gösteren ilk kanıtlardan biri, her ikisi de şu anda iyi bilinen Nrf2 hedef genleri olan D-T diaforaz (şimdi Nqo1 olarak bilinir) ve G6PD'nin aktivitesinin, kimyasal olarak indüklenen sıçan preneoplastik odaklarında/nodüllerde arttığının gösterilmesidir (79–81). Daha sonra, Nrf2'nin uzun zamandır bilinen bir başka preneoplastik belirteç olan GSTP'nin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (82). Süreç içerisinde devam eden çalışmalar, Nrf2'nin “onkojenik” fonksiyonunu bildirmiştir. Nrf2'nin sitoprotektif enzimleri düzenlenmesinin yanı sıra, malign hücrelerde iyi korunmuş ARE'ler aracılığıyla pentoz fosfat yolunun (G6PD gibi PPP) enzimlerini indükleyerek metabolik yeniden programlamayı teşvik ettiği gösterilmiştir (83).

Metabolik yeniden programlamanın teşvik edilmesi, PI3K-AKT yolunun sürekli aktivasyonu altında gerçekleşir ve bu iki sinyal yolu arasında pozitif bir geri besleme döngüsü olduğunu düşündürür (84). Ayrıca HSK'da, Nrf2'nin metilentetrahidrofolat dehidrogenaz 1-benzeri (MTHFD1L) geninin

transkripsiyonunu doğrudan aktive ettiği ve NADPH üretimine yol açtığı gösterilmiştir (85). İn vitro deneylerde yapılan gözlemlerin çoğu, preneoplastik lezyonların en agresif alt kümesini karakterize eden bir çalışmada sıçan karaciğerlerinde doğrulanmıştır (86).

Nrf2 metabolik yolları ve proliferasyonu düzenlemesinin yanında anti-apoptotik proteinlerin modülasyonu yoluyla hücre sağkalımını destekler. Bu durumda anti-apoptotik proteinlerin Nrf2 aracılı indüksiyonunun kanser hücrelerinin ilaç direncinde rol oynayabileceğini varsayılmaktadır. Nrf2, anti-apoptotik proteinler Bcl-2 ve Bcl-xL'nin transkripsiyonunu ve pro-apoptotik faktörler Bax ve kaspaz 3/7'nin aşağı regülasyonunu indükleyerek hücre sağkalımını desteklemiştir. Bu çalışmalarla uyumlu olarak, kaspaz-3 aktivitesinin Nrf2 kaybı üzerine önemli ölçüde arttığı ve Nrf2'nin hücrenin hayatta kalmasını kontrol etmede rol oynadığı gösterilmiştir (72, 87). Hepatokarsinogenezin preneoplastik odaklardan nodüllere kadar uzanan, erken HSK ve ileri HSK'ya ilerleyen çok adımlı bir süreç olduğu bilinmektedir. Bu kavram, Keap1/Nrf2 yolağının aktivasyonunun, kanser gelişimini yönlendiren erken bir olay mı yoksa kanser ilerlemesinin geç aşamalarına özgü neoplastik dönüşümle bağlantılı bir değişiklik mi olduğu sorusunu gündeme getirmektedir. Ancak, hepatokarsinogenezin geç evrelerinde etkili olan moleküler değişiklikleri sadece hücrenin transformasyonunun bir sonucu olan erken olaylardan ayırt etmek oldukça zordur. İnsan hepatokarsinogenezinin başlangıç adımlarının incelenmesi de erken evrelerde semptomların olmamasından dolayı geç tanı alınması nedeni ile problemlidir (88). Bu nedenle, Nrf2'nin HSK'nın başlatılması, tetiklenmesi ve ilerlemesi sürecine ne zaman ve nasıl müdahale ettiği tam olarak anlaşılamamıştır. Keap1/Nrf2 yolağının düzensizliğinin hepatokarsinogenezin ilk adımlarında gerçekleştiği bazı hayvan modellerinde gösterilmiştir (89–91).

Sıçanlarda, Nrf2'nin genetik inaktivasyonu, kanserojen ile tetiklenen hepatositlerin preneoplastik nodüllere dönüşmesini tamamen bozduğu gösterilmiştir (8). Öte yandan, Nrf2'nin silindiği (knockout) ve yaban tip (WT) sıçanlarında DNA hasarı, DNA onarımı, karaciğer nekrozu ve karaciğer rejenerasyonunda bir fark bulunmamıştır, bu da Nrf2 eksikliğinin hepatokarsinogenezin başlatılmasını etkilemediğini, aksine başlatılan hücrelerin büyümesini ciddi şekilde bozarak preneoplastik bir aşamaya gelinmesini engellediğini düşündürmektedir (8). Nrf2'nin HSK gelişimi için gerekli gibi görünmesine rağmen, hepatositlerde aşırı eksprese edildiğinde onkogen gibi davranmadığı, çünkü karaciğer hücrelerinin kansere dönüşümünü teşvik etmek için yeterli olmadığını vurgulamak önemlidir (89, 90, 92). Aynı

şekilde, Keap1 geni susturulmuş farelerin mide epitelinin proliferasyonunun arttığı, ancak kanserin Nrf2'nin aktivasyonunun (Neh2-Keap1-etkileşim alanının silinmesiyle) bir fare kanseri modelinde birincil tümör oluşum oranını artırmadığı gösterilmiştir (93, 94). HSK'da, Nrf2'nin pro-tümörojenik rolü, Nrf2 ekspresyonunun tümör boyutu, farklılaşma ve metastaz varlığı ile ilişkili olduğu gözlemi ile bulgulanmıştır. Ancak, yüksek Nrf2 seviyeleri de düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (95). Ayrıca, HSK'da, Nrf2 yolağının aktivasyonu, yüksek  $\alpha$ -fetoprotein, büyük tümör boyutu, daha kötü prognoz ve daha yüksek nüks insidansı ile korelasyon göstermiştir (96). Benzer şekilde, Nrf2 inhibitörü Keap1'in azaltılmış ekspresyonu, düşük 5 yıllık sağkalım ve daha düşük oranda hastalısız sağ kalım ile ilişkilidir (97).

## 9. Sonuç

Kronik karaciğer hastalıkları, etiyojisinden bağımsız olarak, inflamasyon ve fibroz için bir tetikleyici olan oksidatif stres de dahil olmak üzere farklı hasar süreçlerini içerir ve hücrel stresler sonuçta siroz veya kanser gibi karaciğer hastalığının daha ciddi türlerine yol açabilir. Son yıllarda, karaciğer hastalıklarının tedavisi için potansiyel bir terapötik araç olarak endojen antioksidan sisteminin aktivitesini düzenleyen Nrf2 transkripsiyon faktörünü ilgi uyandırmıştır. Nrf2 yolağını uyaran farklı antioksidan bileşiklerin etkileri de karaciğer hastalıkları özelinde araştırılmaktadır. Bununla birlikte, az sayıda çalışma, Nrf2 uyarıcısı olan ilaçların özellikle karaciğerde uyguladığı moleküler modifikasyonları ayrıntılı olarak aydınlatabilmiştir. Antioksidana karşı koruyucu olan genlerin ve faz II detoksifikasyon enzim genlerinin ekspresyonu, karaciğer hücrelerinin ROS ve elektrofille duyarlılığını etkili bir şekilde azaltabilir, karaciğer hastalıklarının gelişimini yavaşlatabilir ve karaciğer fibrozunun oluşumunu ve ilerlemesini önleyebilir. Ancak, karaciğer hastalıklarının karmaşık patofizyolojisi nedeniyle, şu anda bu hasara karşı koymak için etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Nrf2 agonistlerinin mevcut klinik verileri sınırlıdır ve kanıta dayalı kesin bir sonuç elde edilememiştir. Bu kritik transkripsiyon faktörünün etkilerinin daha net anlaşılması için çok merkezli, büyük örneklem grubuna sahip ve randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Current Biology*. 2017;27(21):R1147–51.

2. Solhi R, Lotfinia M, Gramignoli R, Najimi M, Vosough M. Metabolic hallmarks of liver regeneration. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2021;32(9):731–45.
3. Michalopoulos GK. Hepatostat: Liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology*. 2017;65(4):1384–92.
4. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):656–665.
5. Severi T, van Malenstein H, Verslype C, van Pelt JF. Tumor initiation and progression in hepatocellular carcinoma: risk factors, classification, and therapeutic targets. *Acta pharmacologica Sinica*. 2010;31(11):1409–20.
6. Zhou J, Zheng Q, Chen Z. The Nrf2 Pathway in Liver Diseases. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022;10:826204.
7. Suzuki T, Yamamoto M. Molecular basis of the Keap1-Nrf2 system. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;88(Part B):93–100.
8. Orrù C, Giordano S, Columbano A. Nrf2 in Neoplastic and Non-Neoplastic Liver Diseases. *Cancers*. 2020;12(10):1–28.
9. Jadeja RN, Upadhyay KK, Devkar R V., Khurana S. Naturally occurring Nrf2 activators: Potential in treatment of liver injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016.
10. Hurtado-Navarro L, Angosto-Bazarra D, Pelegrín P, Baroja-Mazo A, Cuevas S. NLRP3 Inflammasome and Pyroptosis in Liver Pathophysiology: The Emerging Relevance of Nrf2 Inducers. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(5):870.
11. Beyer TA, Werner S. The cytoprotective Nrf2 transcription factor controls insulin receptor signaling in the regenerating liver. *Cell Cycle*. 2008;7(7):874–8.
12. Xu L, Nagata N, Ota T. Impact of glucoraphanin-mediated activation of nrf2 on non-alcoholic fatty liver disease with a focus on mitochondrial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23).
13. Xu D, Xu M, Jeong S, et al. The Role of Nrf2 in Liver Disease: Novel Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Front Pharmacol*. 2019;9:1428.
14. Moi P, Chan K, Asunis I, Cao A, Kan YW. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(21):9926–30.
15. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, ve ark. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2

through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes & Development*. 1999;13(1):76–86.

16. Tong KI, Katoh Y, Kusunoki H, Itoh K, Tanaka T, Yamamoto M. Keap1 Recruits Neh2 through Binding to ETGE and DLG Motifs: Characterization of the Two-Site Molecular Recognition Model. *Molecular and Cellular Biology*. 2006;26(8):2887–900.

17. Padmanabhan B, Tong KI, Ohta T, Nakamura Y, Scharlock M, Ohtsuji M, ve ark. Structural basis for defects of Keap1 activity provoked by its point mutations in lung cancer. *Molecular Cell*. 2006;21(5):689–700.

18. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020;38(2):167–97.

19. Al-Sawaf O, Clarner T, Fragoulis A, Kan YW, Pufe T, Streetz K, ve ark. Nrf2 in health and disease: Current and future clinical implications. *Clinical Science*. 2015;129(12):989–99.

20. Menegon S, Columbano A, Giordano S. The Dual Roles of NRF2 in Cancer. *Trends in Molecular Medicine*. 2016;22(7):578–93.

21. Cuadrado A, Manda G, Hassan A, et al. Transcription Factor NRF2 as a Therapeutic Target for Chronic Diseases: A Systems Medicine Approach. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):348–383.

22. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, ve ark. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes and Development*. 1999;13(1):76–86.

23. Tong KI, Katoh Y, Kusunoki H, Itoh K, Tanaka T, Yamamoto M. Keap1 Recruits Neh2 through Binding to ETGE and DLG Motifs: Characterization of the Two-Site Molecular Recognition Model. *Molecular and Cellular Biology*. 2006;26(8):2887–900.

24. Katoh Y, Itoh K, Yoshida E, Miyagishi M, Fukamizu A, Yamamoto M. Two domains of Nrf2 cooperatively bind CBP, a CREB binding protein, and synergistically activate transcription. *Genes to Cells*. 2001;6(10):857–68.

25. Rushmore TH, Pickett CB. Transcriptional regulation of the rat glutathione S-transferase Ya subunit gene. Characterization of a xenobiotic-responsive element controlling inducible expression by phenolic antioxidants. *J Biol Chem*. 1990;265(24):14648–14653.

26. Chowdhry S, Zhang Y, McMahon M, Sutherland C, Cuadrado A, Hayes JD. Nrf2 is controlled by two distinct  $\beta$ -TrCP recognition motifs in its

Neh6 domain, one of which can be modulated by GSK-3 activity. *Oncogene*. 2013;32(32):3765–81.

27. Yang JJ, Tao H, Huang C, Li J. Nuclear erythroid 2-related factor 2: A novel potential therapeutic target for liver fibrosis. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;59:421–7.

28. Ramadori P, Drescher H, Erschfeld S, Fragoulis A, Kensler TW, Wruck CJ, ve ark. Genetic Nrf2 Overactivation Inhibits the Deleterious Effects Induced by Hepatocyte-Specific c-met Deletion during the Progression of NASH. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017.

29. Shin SM, Yang JH, Ki SH. Role of the Nrf2-ARE pathway in liver diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:763257.

30. Koo YC, Pyo MC, Nam MH, Hong CO, Yang SY, Lee KW. Chebulic acid prevents hepatic fibrosis induced by advanced glycation end-products in LX-2 cell by modulating Nrf2 translocation via ERK pathway. *Toxicology in Vitro*. 2016;34:8–15.

31. Sharma RS, Harrison DJ, Kisielewski D, Cassidy DM, McNeilly AD, Gallagher JR, ve ark. Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis Are Ameliorated by Pharmacologic Activation of Nrf2 (NF-E2 p45-Related Factor 2). *CMGH*. 2018;5(3):367–98.

32. Shimoazono R, Asaoka Y, Yoshizawa Y, Aoki T, Noda H, Yamada M, ve ark. Nrf2 Activators Attenuate the Progression of Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Fibrosis in a Dietary Rat Model. *Molecular Pharmacology*. 2013;84(1):62–70.

33. Ramos-Tovar E, Muriel P. Free radicals, antioxidants, nuclear factor-E2-related factor-2 and liver damage. *Vitam Horm*. 2023;121:271-292.

34. Prestigiacomo V, Suter-Dick L. Nrf2 protects stellate cells from Smad-dependent cell activation. *PLoS ONE*. 2018;13(7).

35. Yang JJ, Tao H, Hu W, Liu LP, Shi KH, Deng ZY, ve ark. MicroRNA-200a controls Nrf2 activation by target Keap1 in hepatic stellate cell proliferation and fibrosis. *Cellular Signalling*. 2014;26(11):2381–9.

36. Ishida K, Kaji K, Sato S, et al. Sulforaphane ameliorates ethanol plus carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice through the Nrf2-mediated antioxidant response and acetaldehyde metabolism with inhibition of the LPS/TLR4 signaling pathway. *J Nutr Biochem*. 2021;89:108573.

37. Solano-Urrusquieta A, Morales-González JA, Castro-Narro GE, Cerda-Reyes E, Flores-Rangel PD, Fierros-Oceguera R. NRF-2 and nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology*. 2020;19(5):458–65.

38. Wu T, Zhao F, Gao B, Tan C, Yagishita N, Nakajima T, ve ark. Hrd1 suppresses Nrf2-mediated cellular protection during liver cirrhosis. *Genes & Development*. 2014;28(7):708–22.

39. Bataille AM, Manautou JE. Nrf2 a potential target for new therapeutics in liver disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012;92(3):340–8.

40. Galicia-Moreno M, Lucano-Landeros S, Monroy-Ramirez HC, Silva-Gomez J, Gutierrez-Cuevas J, Santos A, ve ark. Roles of Nrf2 in Liver Diseases: Molecular, Pharmacological, and Epigenetic Aspects. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020;9(10):1–23.

41. Chartoumpakis DV, Palliyaguru DL, Wakabayashi N, et al. Nrf2 deletion from adipocytes, but not hepatocytes, potentiates systemic metabolic dysfunction after long-term high-fat diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;315(2):E180-E195.

42. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, ve ark. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: Guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1347–55.

43. Köhler UA, Kurinna S, Schwitter D, Marti A, Schäfer M, Hellerbrand C, ve ark. Activated Nrf2 impairs liver regeneration in mice by activation of genes involved in cell-cycle control and apoptosis. *Hepatology*. 2014;60(2):670–8.

44. Vasileva LV, Savova MS, Amirova KM, Dinkova-Kostova AT, Georgiev MI. Obesity and NRF2-mediated cytoprotection: Where is the missing link?. *Pharmacol Res*. 2020;156:104760.

45. Lívero FA, Acco A. Molecular basis of alcoholic fatty liver disease: From incidence to treatment. *Hepatol Res*. 2016;46(1):111-123.

46. Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17756-17772.

47. Ni YH, Huo LJ, Li TT. Antioxidant axis Nrf2-keap1-ARE in inhibition of alcoholic liver fibrosis by IL-22. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(11):2002–11.

48. Sunny NE, Bril F, Cusi K. Mitochondrial Adaptation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Novel Mechanisms and Treatment Strategies. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2017;28(4):250–60.

49. Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: Causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion*. 2006;6(1):1–28.



**50.** Mohs A, Otto T, Schneider KM, Peltzer M, Boekschoten M, Holland CH, ve ark. Hepatocyte-specific NRF2 activation controls fibrogenesis and carcinogenesis in steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. 2021;74(3):638–48.

**51.** Yates MS, Tran QT, Dolan PM, Osburn WO, Shin S, McCulloch CC, ve ark. Genetic versus chemoprotective activation of Nrf2 signaling: Overlapping yet distinct gene expression profiles between Keap1 knockout and triterpenoid-treated mice. *Carcinogenesis*. 2009;30(6):1024–31.

**52.** Sano A, Kakazu E, Hamada S, Inoue J, Ninomiya M, Iwata T, ve ark. Steatotic Hepatocytes Release Mature VLDL Through Methionine and Tyrosine Metabolism in a Keap1-Nrf2–Dependent Manner. *Hepatology*. 2021;74(3):1271–86.

**53.** Lyu H, Wang H, Li L, et al. Hepatocyte-specific deficiency of Nrf2 exacerbates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis via aggravated hepatocyte injury and subsequent inflammatory and fibrogenic responses. *Free Radic Biol Med*. 2020;150:136-147.

**54.** Takeda H, Takai A, Inuzuka T, Marusawa H. Genetic basis of hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma: linkage between infection, inflammation, and tumorigenesis. *Journal of Gastroenterology*. 2017;52(1):26–38.

**55.** Ahmad J, Eng FJ, Branch AD. HCV and HCC: Clinical update and a review of HCC-associated viral mutations in the core gene. *Seminars in Liver Disease*. 2011;31(4):347–55.

**56.** Liu B, Fang M, He Z, Cui D, Jia S, Lin X, ve ark. Hepatitis B virus stimulates G6PD expression through HBx-mediated Nrf2 activation. *Cell Death and Disease*. 2015;6(11).

**57.** Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, Taguchi K, Kobayashi A, Ichimura Y, ve ark. The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. *Nature Cell Biology*. 2010;12(3):213–23.

**58.** Saito T, Ichimura Y, Taguchi K, et al. p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. *Nat Commun*. 2016;7:12030.

**59.** Sugiyama K, Ebinuma H, Nakamoto N, et al. Prominent steatosis with hypermetabolism of the cell line permissive for years of infection with hepatitis C virus. *PLoS One*. 2014;9(4):e94460.

**60.** Carvajal-Yepes M, Himmelsbach K, Schaedler S, Ploen D, Krause J, Ludwig L, ve ark. Hepatitis C virus impairs the induction of cytoprotective



Nrf2 target genes by delocalization of small maf proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(11):8941–51.

61. Chen WC, Wang SY, Chiu CC, Tseng CK, Lin CK, Wang HC, ve ark. Lucidone suppresses hepatitis c virus replication by Nrf2-mediated heme oxygenase-1 induction. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(3):1180–91.

62. Bender D, Hildt E. Effect of Hepatitis Viruses on the Nrf2/Keap1-Signaling Pathway and Its Impact on Viral Replication and Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4659.

63. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(5):753-70.

64. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.

65. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021;73(S1):4–13.

66. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-1273.

67. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589-604.

68. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1450-62.

69. Rushing BR, Selim MI. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food Chem Toxicol*. 2019;124:81-100.

70. Taguchi K, Takaku M, Egner PA, et al. Generation of a New Model Rat: Nrf2 Knockout Rats Are Sensitive to Aflatoxin B1 Toxicity. *Toxicol Sci*. 2016;152(1):40-52.

71. Kerins MJ, Ooi A. A catalogue of somatic NRF2 gain-of-function mutations in cancer. *Scientific Reports*. 2018;8(1).

72. Kudo Y, Sugimoto M, Arias E, Kasashima H, Cordes T, Linares JF, ve ark. PKC $\lambda$ 1 Loss Induces Autophagy, Oxidative Phosphorylation, and NRF2 to Promote Liver Cancer Progression. *Cancer Cell*. 2020;38(2):247-262.e11.

73. González R, Rodríguez-Hernández MA, Negrete M, Rangelova K, Rossin A, Choya-Foces C, ve ark. Downregulation of thioredoxin-1-dependent CD95 S-nitrosation by Sorafenib reduces liver cancer. *Redox Biology*. 2020;34.

74. Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, Nukiwa T, Aburatani H, ve ark. Nrf2 Redirects Glucose and Glutamine into Anabolic Pathways in Metabolic Reprogramming. *Cancer Cell*. 2012;22(1):66–79.

75. Roebuck BD, Liu YL, Rogers AE, Groopman JD, Kensler TW. Protection against aflatoxin B1-induced hepatocarcinogenesis in F344 rats by 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiole-3-thione (oltipraz): predictive role for short-term molecular dosimetry. *Cancer Res*. 1991;51(20):5501-5506.

76. Iida K, Itoh K, Kumagai Y, Oyasu R, Hattori K, Kawai K, ve ark. Nrf2 is essential for the chemopreventive efficacy of oltipraz against urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Research*. 2004;64(18):6424–31.

77. Yates MS, Kwak MK, Egner PA, Groopman JD, Bodreddigari S, Sutter TR, ve ark. Potent Protection against aflatoxin-induced tumorigenesis through induction of Nrf2-regulated pathways by the triterpenoid 1-[2-cyano-3-,12-dioxooleana-1, 9(11)-dien-28-oyl]imidazole. *Cancer Research*. 2006;66(4):2488–94.

78. Yates MS, Kensler TW. Keap1 eye on the target: Chemoprevention of liver cancer. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2007;28(9):1331–42.

79. Pickett CB, Williams JB, Lu AY, Cameron RG. Regulation of glutathione transferase and DT-diaphorase mRNAs in persistent hepatocyte nodules during chemical hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(16):5091-95.

80. Bannasch P, Mayer D, Hacker HJ. Hepatocellular glycogenesis and hepatocarcinogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 1980;605(2):217-245.

81. Schor NA, Ogawa K, Lee G, Farber E. The use of the D-T diaphorase for the detection of foci of early neoplastic transformation in rat liver. *Cancer Letters*. 1978;5(3):167–71.

82. Ikeda H, Nishi S, Sakai M. Transcription factor Nrf2/MafK regulates rat placental glutathione S-transferase gene during hepatocarcinogenesis. *Biochemical Journal*. 2004;380(2):515–21.

83. Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, Nukiwa T, Aburatani H, ve ark. Nrf2 Redirects Glucose and Glutamine into Anabolic Pathways in Metabolic Reprogramming. *Cancer Cell*. 2012;22(1):66–79.

84. Rojo de la Vega M, Chapman E, Zhang DD. NRF2 and the Hallmarks of Cancer. *Cancer Cell*. 2018;34(1):21–43.

85. Lee D, Xu IMJ, Chiu DKC, Lai RKH, Tse APW, Li LL, ve ark. Folate cycle enzyme MTHFD1L confers metabolic advantages in hepatocellular carcinoma. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(5):1856–72.

**86.** Kowalik MA, Guzzo G, Morandi A, Perra A, Menegon S, Masgras I, ve ark. Metabolic reprogramming identifies the most aggressive lesions at early phases of hepatic carcinogenesis. *Oncotarget*. 2016;7(22):32375–93.

**87.** Niture SK, Jaiswal AK. INrf2 (Keap1) targets Bcl-2 degradation and controls cellular apoptosis. *Cell Death and Differentiation*. 2011;18(3):439–51.

**88.** Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1301–14.

**89.** Orrù C, Perra A, Kowalik MA, et al. Distinct Mechanisms Are Responsible for Nrf2-Keap1 Pathway Activation at Different Stages of Rat Hepatocarcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2305.

**90.** Zavattari P, Perra A, Menegon S, Kowalik MA, Petrelli A, Angioni MM, ve ark. Nrf2, but not  $\beta$ -catenin, mutation represents an early event in rat hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2015;62(3):851–62.

**91.** Petrelli A, Perra A, Cora D, Sulas P, Menegon S, Manca C, ve ark. MicroRNA/gene profiling unveils early molecular changes and nuclear factor erythroid related factor 2 (NRF2) activation in a rat model recapitulating human hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatology*. 2014;59(1):228–41.

**92.** Angioni MM, Bellofatto K, Merlin S, Menegon S, Perra A, Petrelli A, ve ark. A long term, non-tumorigenic rat hepatocyte cell line and its malignant counterpart, as tools to study hepatocarcinogenesis. *Oncotarget*. 2017;8(9):15716–31.

**93.** Taguchi K, Maher JM, Suzuki T, Kawatani Y, Motohashi H, Yamamoto M. Genetic Analysis of Cytoprotective Functions Supported by Graded Expression of Keap1. *Molecular and Cellular Biology*. 2010;30(12):3016–26.

**94.** Fox DB, Garcia NMG, McKinney BJ, Lupo R, Noteware LC, Newcomb R, ve ark. NRF2 activation promotes the recurrence of dormant tumour cells through regulation of redox and nucleotide metabolism. *Nature Metabolism* 2020 2:4. 2020;2(4):318–34.

**95.** Zhang M, Zhang C, Zhang L, Yang Q, Zhou S, Wen Q, ve ark. Nrf2 is a potential prognostic marker and promotes proliferation and invasion in human hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2015;15(1):1–12.

**96.** Shimokawa M, Yoshizumi T, Itoh S, Iseda N, Sakata K, Yugawa K, ve ark. Modulation of Nqo1 activity intercepts anoikis resistance and reduces metastatic potential of hepatocellular carcinoma. *Cancer Science*. 2020;111(4):1228–40.

**97.** Chen J, Yu Y, Ji T, Ma R, Chen M, Li G, ve ark. Clinical implication of Keap1 and phosphorylated Nrf2 expression in hepatocellular carcinoma. *Cancer Medicine*. 2016;5(10):2678–87.

## BÖLÜM IV

# AŞI TEREDDÜTÜ

### *Vaccine Hesitancy*

#### **Zeynep Meva ALTAŞ**

*(Uzm. Dr.), T.C. Sağlık Bakanlığı, Ümraniye İlçe Sağlık Müdürlüğü,  
Halk Sağlığı, İstanbul, Türkiye  
zeynep.meva@hotmail.com  
ORCID: 0000-0003-0475-8946*

### **1. Giriş**

**A**şılama en başarılı halk sağlığı müdahalelerinden biridir. Bulaşıcı olan hastalıkların önlenmesinde ve kontrolünde aşılardan önemi son derece büyüktür (1, 2). Aşılar; günümüzde hayatı tehdit eden 20'den fazla hastalığın önlenmesini sağlamakta, her yaşta insanın daha uzun ve sağlıklı yaşamasına yardımcı olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verisine göre her yıl difteri, tetanoz, boğmaca, grip ve kızamık gibi hastalıklar sebebiyle 3,5-5 milyon ölüm bağışıklama hizmetleri sayesinde önlenmektedir (3).

Aşı reddi ve tereddütü, aşılama hizmetlerinin başarısı karşısında en büyük engellerdendir. Dünya genelinde aşı karşıtı görüşler günümüzde artış göstermektedir. Aşı tereddütü; DSÖ'ye göre 2019 yılı için 10 küresel sağlık tehdidinden biridir (4). Bağışıklama programları genişlemeye devam ettikçe, aşı tereddütlerini anlamak ve ele almak, aşılama hizmetlerinin başarılı bir şekilde uygulanması için önemli hale gelmektedir (5).

### **2. Aşı Tereddütü Tanımı ve Tarihçesi**

Dünya Sağlık Örgütü aşı tereddütünü “aşılama hizmetlerinin mevcudiyetine rağmen aşıların kabul edilmesinde veya reddedilmesinde gecikme” olarak tanımlamaktadır (6). Aşı tereddütü olan bireyler; aşıların tamamını yaptıramamakta fakat aşıları yaptıran bazı endişeleri olabilmektedir. Diğer bir yandan aşı tereddütü olan kişiler bir ya da daha fazla

aşığı yaptırmayabilmektedir. Ayrıca aşı tereddütü olanlarda aşığı yaptırsalar da aşılama gecikmeler görülebilmektedir (7).

Aşı karşıtı düşüncelerin ortaya çıkışı yeni değildir. Aşıların kullanıma girmesi ile birlikte başlamıştır. İletişim ağlarının, sosyal medyanın gelişmesi ve yaygınlaşması ile aşı karşıtı görüşler daha geniş kitleler tarafından gündeme gelebilmiştir (8). Aşılama çalışmaları 1796 yılında Edward Jenner'ın çalışmalarıyla birlikte başlamıştır. Aşı karşıtı görüşlerin de başlangıcı ilk aşılama çalışmalarının başladığı bu yıllara dayanmaktadır (9).

1801'de tüm Sicilya ve Palermo şehri 8000'den fazla insanın ölümünün gerçekleştiği ağır bir çiçek hastalığı salgını içindeydi. Çiçek hastalığı; tipik bir vezikülo-püstüler döküntü ile karakterize akut, bulaşıcı ve salgın bir viral hastalıktır (10). O yıllarda salgının kontrolü adına çiçek aşısının uygulanması ile aşı karşıtı görüş ve eylemler ön plana çıkmıştır. İngiltere'de 1840-1853 yılları arasında çiçek aşısı uygulaması zorunlu tutulmuş ve aşı olmak istemeyenler için hapis ve para cezaları gibi bazı yaptırımlar uygulanmıştır. Zorunlu olarak uygulanan aşı için bazı gruplar, bilgilendirme yapılmadan kendi bedenlerine müdahale edildiğini düşündükleri için karşı çıkmıştır. O tarihlerde Londra'da aşı karşıtı gruplar tarafından "Anti-Aşılama Birliği" kurulmuştur. 19. yüzyılın sonlarına doğru Amerika Birleşik Devletleri'nde de aşılama karşıtı faaliyetler artmıştır. 1800'lü yılların sonunda benzer aşı karşıtı dernekler Amerika'da da kurulmuştur (11).

Zamanla aşı uygulamalarının yaygınlaşması ile insanlar bilinçlenmiş, aşığı karşı direnç azalmış ve bu sayede toplum bağışıklamasında da artış görülmüştür. Yine de günümüze gelindiğinde, son yıllarda aşı tereddütü ve aşı karşıtlığı görüşlerinde artış olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü Genel Direktörü tarafından 1999 yılında kurulan Bağışıklama Konusunda Stratejik Uzmanlar Danışma Grubu (SAGE, The Strategic Advisory Group of Experts), DSÖ'nün aşılar ve bağışıklama ile ilgili çalışmaları hakkında rehberlik sağlamaktadır. SAGE, kurulduğu tarihten itibaren, bireyler veya toplumlar tarafından aşıların ve/veya bağışıklama programlarının kabulünün azaldığına dair raporlarla defalarca karşılaşmıştır (12). Aşı karşıtı görüşlerin ön plana çıkması nedeniyle, aşı tereddütü konusundaki endişeler, aşı tereddütünün aşılama oranlarına ve ulusal bağışıklama programlarına olan olumsuz etkisi sebepleriyle, SAGE tarafından 'Aşı Tereddütleri Çalışma Grubu' (Vaccine Hesitancy Working Group) kurulmuştur (13). SAGE; aşılama hizmetinin ötesinde sağlıkla ilgili alanlardaki başarılı müdahaleleri gözden geçirip, güveni artırarak aşılama oranlarını artırmayı amaçlamakta ve aşı tereddütündeki alttan yatan nedenleri ele alacak stratejilere rehberlik etmeye yardımcı olmaktadır (12).

### 3. Aşı Tereddütünün Nedenleri

Çalışmalara göre bireyleri aşı tereddütüne yönelten pek çok sebep bulunmaktadır (14, 15). Bunlardan bazıısı aşağıdaki gibidir:

- Bilgi Eksikliği veya Yanlış Bilgiler
- Aşı Güvenliği ile İlgili Endişeler (Yan etkiler vb.)
- Aşı Politikalarına Duyulan Güvensizlik
- Sosyal Medyadaki Aşı Karşıtı Paylaşımların Etkisi
- Dini İnanışlar ve Kişisel İnançlar
- Aşı Üreticilerine Olan Güvensizlik

#### 3.1. Bilgi Eksikliği, Yanlış Bilgiler, Aşı Güvenliği ve Yan Etkisi ile İlgili Endişeler

Aşıların yan etkileri olabilmektedir, ancak aşılama sonrası yan etki görülenlerin çoğu yalnızca hafif yan etkiler yaşamaktadır. En sık görülen yan etkiler; ateş, yorgunluk, vücut ağrıları veya aşının yapıldığı yerde kızarıklık, şişme ve hassasiyettir. Hafif reaksiyonlar genellikle birkaç gün içinde kendiliğinden geçer. Ciddi veya uzun süreli yan etkiler ise son derece nadirdir ve aşıların güvenliği sürekli olarak izlenmektedir (16).

Aşı tereddütünün altında yatan sebeplerinin başında aşılar konusundaki yetersiz bilgi düzeyi ve çeşitli kaynaklardan edinilen yanlış bilgiler gelmektedir (17). Aşı tereddütünün nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada, ülkeler arasında aşı tereddütü ile ilişkili en sık neden, aşı güvenliğine ve yan etkilere yönelik endişeler olarak bildirilmiştir. İkinci en sık sebep de aşılama konusundaki bilgi ve farkındalık eksikliğidir (18). Örneğin; influenza aşısı için aşının kendisinin gribe neden olabileceği ile ilgili yanlış inanış, aşı olma karşısında önemli bir engeldir (19). Gebe kadınlar için, influenza aşısının fetüs için güvenliğine ilişkin yanlış kanılar, (örn. düşük yapma veya doğum komplikasyonları olasılığını arttırması), gebelerin influenza aşılama için bir engel olarak bildirilmektedir (20). Aşı tereddütü ve reddine sebep olan diğer bir yanlış bilgi, aşıların otizm yaptığı ile ilgilidir. Bazı ebeveynler KKK (Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak) aşısının otizm yapma riski olduğunu düşündüklerinden çocuklarına KKK aşısı yaptırmamaktadır. Oysaki, epidemiyolojik çalışmalar, KKK aşısının otizme sebep olmadığına dair kanıtlar sunmaktadır (21, 22). Bazı bireyler, aşılarıdaki adjuvan maddelerin zararlı olduğunu düşünmektedir. Bu bireyler; aşıların otizm dışında kısırlığa, inflamatuvar bağırsak hastalığına, immün sistemde bozukluklara ve nörolojik hastalıklara da sebep olduğuna dair yanlış inanışlara sahiptir (23, 24).

### ***3.2. Sosyal Medyanın Etkisi***

Sosyal medya mecraları günümüzde hızla yaygınlaşmakta ve gittikçe daha fazla kişi sağlık ile ilgili bilgilenmek ve sağlık ile ilgili haber almak amacıyla sosyal medya kullanmaktadır. Sosyal medya ile daha geniş kitlelere ulaşılmakta ve bilgiler sosyal medya aracılığı ile çok hızlı yayılabilmektedir (25). Sosyal medya ve diğer medya organlarındaki olumsuz içerikteki paylaşımların aşı tereddütü görüşü üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bunun somut örneklerinden biri, insan papilloma virüsü (HPV) aşılması ile ilgili yaşanmıştır (26). 2015-2016 yıllarında, Danimarka ve İrlanda'daki insan papilloma virüsü (HPV) aşılama programları, medyada yanlış bir şekilde aşının neden olduğu iddia edilen farklı semptomlara ilişkin haberlerin yer alması nedeniyle olumsuz etkilenmiştir. Her iki ülkede de HPV aşısını olma oranları dramatik bir şekilde düşüş göstermiştir. Her iki ülkede de HPV aşılama oranları %85'in üzerinde iken; çıkan yanlış haberler sonrasında bu oran ne yazık ki %40'ın altına kadar düşmüştür (27, 28).

2000'li yılların başından günümüze kadar yapılan çalışmalarda, popüler sosyal medya sitelerinde aşılarla ilgili içerikler değerlendirildiğine; bu içeriklerin büyük oranda aşı karşıtı mesajlar olduğu bildirilmiştir (29). Sosyal medyadaki aşı ile ilgili yanlış bilgilendirmeler halk sağlığına zarar vermektedir. Aşı savunucuları tarafından aşı tereddütüne/reddine karşı verilen sosyal medya kullanımını mücadelesi; halk sağlığı yararına olacak şekilde arttırılmalıdır (30).

### ***3.3. Dini İnanışlar, Kişisel İnançlar***

Küresel bir araştırmaya göre aşı tereddütündeki en sık üçüncü sebep; aşılar ile ilgili kültürel, dini ve sosyoekonomik nedenlerdir (18). Bununla birlikte, bazı dini liderlerin aşılama hizmetlerine karşı güvensizliğe sahip oldukları saptanmıştır. Bu dini liderlerin, belirli bir dinden insanların aşılar ile kısırlaştırmaya çalışıldığına dair görüşlere sahip oldukları bildirilmiştir (31). Bazı aşılarda koruyucu madde olarak kullanılabilen jelatinin domuz jelatini olma ihtimali de bazı bireylerde dini kaygılar ile aşı tereddütüne veya reddine sebep verebilmektedir (9, 14). Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanan ve uygulanan aşılarla stabilizatör madde olarak sığır jelatini kullanılmaktadır (32).

#### 4. Aşı Tereddütü Sonuçları

Aşı tereddütü, yalnızca aşı tereddütüne sahip birey için değil, toplum için de önemli riskler oluşturmaktadır. Aşılamanın gecikmesi ve reddedilmesi, toplumun sürü bağışıklığı seviyelerine ulaşmasını engellemektedir; bu nedenle, aşı ile önlenabilir bir organizmanın o toplumda dolaşmaya başlamasına sebep olmaktadır. Bu durumun bir sonucu olarak da enfeksiyon etkenine bağlı olarak salgın gelişme olasılığı artmaktadır (33).

Her yıl dünya çapında 4 milyon ölüm, çocukluk çağı aşıları ile önlenmektedir. Buna rağmen; aşı tereddütü olan ebeveynlerin çocukları aşılama hizmetlerinden mahrum kalabilmektedir. Aşılarla erişimin olmaması; bu çocukları ölüm, sakatlık ve önlenabilir hastalıklara yakalanma riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır (34).

#### 5. Aşı Tereddütüne Yönelik Modeller

Aşı tereddütü ile ilişkili olabilen, kişileri aşı karşıtı görüşe yönelten sebepleri anlamak, bu konuda yapılacak müdahalelere rehber olması açısından son derece önemlidir. Müdahaleler planlanırken aşılama ile ilişkili öncüller göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde, bu öncülleri ortaya koyan çeşitli modeller geliştirilmiştir (35-37).

##### 5.1. 5A Modeli

5A modeli Thomson ve ark. tarafından geliştirilmiş bir modeldir (35). Bu model Tablo 1'de de gösterildiği gibi aşılama oranlarını etkileyen yapısal, organizasyonel, sosyokültürel ve bireysel faktörlerin kavranmasını kolaylaştırmaktadır (26).

**Tablo 1.** 5A Modeli

<b>Faktörler</b>	<b>Tanım</b>
Erişim (Access)	Bireylerin önerilen aşılarla ulaşması/ulaşma yeteneği
Karşılabilirlik (Affordability)	Bireylerin hem finansal hem de finansal olmayan açılardan (örneğin, zaman) aşılamayı karşılama gücü
Farkındalık (Awareness)	Bireylerin önerilen aşılarla olan ihtiyaçları ve bunların mevcudiyeti, objektif yararları ve riskleri hakkında bilgi sahibi olma derecesi
Kabul (Acceptance)	Bireylerin aşığı kabul etme, sorgulama veya reddetme derecesi
Etkinleştirme (Activation)	Bireyleri aşı alımına yönelik harekete geçirme (Telefon mesajı ile hatırlatmalar vb.)



### 5.2. 3C ve 5C Modelleri

3C Modeli ilk olarak 2011 yılında WHO EURO Aşı İletişim Çalışma Grubu tarafından önerilmiştir. Modelde aşı tereddütünün öncülleri olarak güven (confidence), rehabet (complecency) ve uygunluk (convenience) ilkeleri belirlenmiş ve bu model (İngilizce baş harfleri ile ilişkilendirilerek) 3C olarak isimlendirilmiştir. 3C modeline göre, üç faktör aşı tereddütlerini doğrudan etkilemektedir (38).

Güven öncülü; aşıların etkinlik ve güvenliğine, sağlık hizmetlerine, aşı politikalarında karar vericilere karşı duyulan güven ile ilgilidir. Rehabet öncülü; aşılama hizmetleri sayesinde önlenebilen hastalıklara karşı algılanan riskin azalmasını ve bunun devamında da aşıların önleyici olarak gereksiz görüldüğü durumu ifade etmektedir. Uygunluk öncülü; aşılarla coğrafi olarak erişebilirlik, aşıların fiziksel olarak bulunabilirliği ve uygun ücretler ile satın alınabilirliği gibi faktörler ile ilgilidir (17).

Betsch ve ark. tarafından 2018 yılında, 3C modeli temel alınarak 5C ölçeği geliştirilmiştir (37). 5C modeline göre bireylerin aşı olma davranışı ile ilişkili 5 psikolojik öncül mevcuttur. Bu öncüller; güven (confidence), rehabet (complacency), kısıtlama (constraint), hesaplama (calculation) ve kolektif sorumluluk (collective responsibility) olarak tanımlanmıştır (38).

## 6. Aşı Tereddütüne Karşı Öneriler ve Etkin Müdahale Örnekleri

SAGE tarafından aşı tereddütünü önlemeye yönelik yayınlanan tavsiyeler üç kategoride gruplandırılabilir. İlk kategori, aşı tereddütünün belirleyicileri ve bu tereddütün gerektirdiği zorluklar hakkındaki anlayışı artırmaya yönelik ihtiyaç ile ilgilidir. İkincisi, kararsızlığı azaltmak ve aşıların küresel, ulusal ve yerel düzeylerde kabulünü artırmak için gereken yapılara ve organizasyonel kapasiteye odaklanmaktadır. Üçüncü öneri, çeşitli ülkelerden elde edilen deneyimlerden öğrenilenlerin, iyi uygulamaların paylaşılması ve tereddütleri gidermek için yeni araçların geliştirilmesi, doğrulanması ve uygulanması ile ilgilidir (39).

### 6.1. Aşı Tereddütü ile Mücadelede Öneriler

Kişilerdeki aşı tereddütü ile mücadele etmek adına pek çok strateji ve öneri geliştirilebilir. Bunlardan bazıları aşağıdaki gibidir:

- Çevrimiçi ve sosyal medya aracılığıyla sağlıkla ilgili yanlış bilgileri sınırlama çabaları, özellikle sosyal medya platformlarının kendileri tarafından artırılmalıdır (40).

• Sağlık çalışanları tarafından aşı ve aşılama ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır. Sağlık tavsiyesi söz konusu olduğunda doktorlar ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları hala en güvenilen kişiler arasındadır. 140 ülkeden insanla yapılan bir anket çalışmasında katılımcıların %73'ü bir doktora veya hemşireye diğerlerinden daha fazla güveneceklerini belirtmiştir; yüksek gelirli ülkelerde ise bu oran %90 olarak bulunmuştur. Hekimlerin toplumdaki aşı ile ilgili hakim endişelerin doğası ve kapsamı hakkında bilgili olması, klinikte bu tür endişelerin ele alınıp, kişilerdeki aşı ile ilgili endişelerin ve tereddütün giderilmesini sağlayabilmektedir (41, 42).

- Okullarda aşı eğitimi artırılmalı ve geliştirilmelidir (40).
- Aşılama durumunda ortaya çıkacak olumsuz durumların neler olduğunu ortaya koyacak bilimsel çalışmaların sayısı artırılmalıdır.
- Aşıya karşı güvensizlik duyan bireylere kanıta dayalı bilgilendirmeler yapılmalıdır.

## 6.2. Etkin Müdahale Örnekleri

Aşı tereddütüne karşı geliştirilecek stratejilerin hedeflenen popülasyonun ihtiyaçlarına ve aşı tereddütünün nedenlerine dayanması gerekmektedir. Aşı tereddütüne karşı mücadele toplum üyelerini, aile bireylerini ve bireylerin kendilerini de içeren çok boyutlu bir yaklaşıma ihtiyaç vardır (43).

Aşı alımını artırmaya yönelik müdahaleler, yalnızca aşı konusunda tereddütlü bireyleri hedeflemek yerine genellikle genel popülasyonda test edilmektedir (44). Aşı tereddütüne karşı geliştirilen stratejilerin değerlendirildiği bir sistematik derlemeye göre; geliştirilen stratejiler 4 farklı kategoriye ayrılmıştır:

### 1. Toplum sağlığı eğitimleri:

- Sağlık çalışanları, sağlık görevlileri, toplum liderleri aracılığıyla toplum sağlığı bilgilerinin yayılması
- Sağlık çalışanları, önde gelen dini liderler aracılığıyla sosyal seferberlik
- Aşılama hızlandırmak için toplum üzerinde etkisi olan bireyler tarafından bilgi ve deneyim paylaşımı

Sistematik derlemeye dahil edilen çalışmalara göre ev ziyaretleri ve bilgilendirme kampanyaları en yaygın toplum eğitimi modaliteleridir. Müdahaleler sonrasında aşı kapsayıcılığı %21'den %33'e artış göstermiştir (43, 45, 46).

## 2. Teşvik temelli yaklaşım:

- Gıda gibi ürünler ile teşvik
- Finansal destek sağlanması

Literatürdeki çalışmaların birinde; şartlı finansal teşvik ile, Nikaragua'nın kırsal bölgesinde aşı kapsayıcılığında önemli bir yükselme görülmüştür. Bazı aşılarda kapsayıcılık %95'in de üzerine çıkmıştır (47).

3. Teknoloji tabanlı sağlık okuryazarlığı: Cep telefonu gibi çeşitli modern çağ teknolojileri aracılığıyla kişilerin bilgilendirilmesinde teknolojinin kullanılması..

- Hatırlatma aramaları yapılması,
- Resimli mesajların kullanımı
- Farkındalığı arttırmak için otomatik telefon görüşmeleri gerçekleştirmek veya etkileşimli ses kaydı gerçekleştirmek

Düşük gelirli gebelerde influenza aşılmasını arttırmak için yapılan randomize kontrollü bir çalışmada telefon ile hatırlatma mesajının gebelerin influenza aşılama oranları üzerine olumlu etkisi görülmüştür (48). Başka benzer bir çalışmada da düşük gelirli, kentsel nüfustaki çocuklar ve ergenler arasında, kısa mesaj müdahalesinin influenza aşı oranları ile pozitif ilişkisi bulunmuştur (49).

4. Medya etkileşimi: Radyo, TV ve yazılı basın gibi çeşitli kampanyalar ve platformlar yoluyla yapılan seferberlik

- Ulusal düzeyde tanınmış kişiler, tanınmış ve yetkili yerel temsilciler ve hedef kitleyi temsil eden kişiler tarafından kısa ve kolay anlaşılır kamu spotlarının düzenlenmesi.

Sosyal medyanın aracılığı ile aşılama oranlarının arttırılmaya çalışıldığı çalışmalarda da aşılama konusunda olumlu çıktılar elde edilmiştir. İnfluenza aşısına yönelik bilgiyi ve olumlu tutumu arttırmak için sosyal medya etkileyicileri ile yürütülmüş bir çalışmada, grip aşısına ilişkin olumlu inançlarda önemli artış görülmüş ve aşıya karşı toplumun olumsuz tutumlarında da önemli bir düşüş gözlemlenmiştir (50, 51).

## 7. Sonuç

Aşı, modern çağın zorunlu gereklilikleri arasındadır ve bireylerin vücutlarına bir ilaç veya tıbbi ajanın enjekte edilmesini kabul etmelerini gerektirdiğinden bazı bireylerde aşılar karşı şüphe ve endişe olabilmektedir. İlk aşılama hizmetleri ile birlikte başlayan bu aşı karşıtı görüşler ne yazık ki günümüzde bitmemiştir. Aşı ile ilgili tereddütün ve bireyleri aşı tereddütüne yönelten düşüncelerin ve durumların ne olduğunu anlamak; salgın hastalıkların kontrolünde en etkili yöntemlerden olan aşılama hizmetlerinin başarısını arttırmak için son derece önemlidir. Aşıya karşı tereddütü olan bireylerin, aşı tereddütü sebeplerini göz önünde bulundurup, uygun müdahale adımları ile çözüm stratejileri geliştirilmelidir. Özellikle bilgi azlığı ya da bilgi kirliliği sebepli aşı tereddütleri için farkındalığı ve bilgi düzeyini arttıracak, bu konuda eğitilmiş kişiler tarafından düzenecek eğitici programlara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1645):20130433.
2. Shen SC, Dubey V. Addressing vaccine hesitancy: Clinical guidance for primary care physicians working with parents. *Can Fam Physician.* 2019;65(3):175-81.
3. World Health Organization (WHO). Vaccines and Immunizations. [https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1). Erişim tarihi 01 Mart, 2023.
4. World Health Organization (WHO). Ten threats to global health in 2019. (cited 2019 April 4): Available from: URL: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Erişim tarihi 01 Mart, 2023.
5. Kestenbaum LA, Feemster KA. Identifying and addressing vaccine hesitancy. *Pediatr Ann.* 2015;44(4):e71-e5.
6. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine.* 2015;33(34):4161-4.
7. Yüksel Ö. Ebeveynlerin sağlık haberleri algılarının aşı tereddütü üzerine etkisi. Yüksek lisans tezi. Elazığ; 2022.
8. Sarımehmetoğlu N. Ankara eğitim ve araştırma hastanesi aile hekimliği polikliniklerinde sağlık okuryazarlığı ve aşı tereddütünün değerlendirilmesi. Tıpta uzmanlık tezi. Ankara; 2022.

9. Kader Ç. Aşı karşıtlığı: Aşı kararsızlığı ve aşı reddi-ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2019;4(3):377-88.

10. Martini M, Bifulco M, Orsini D. Smallpox vaccination and vaccine hesitancy in the Kingdom of the Two Sicilies (1801) and the great modernity of Ferdinand IV of Bourbon: a glimpse of the past in the era of the sars-cov-2 (Covid-19) pandemic. Public Health. 2022.

11. Yiğit T, Oktay B, Özdemir Ö, ve ark. Aşı karşıtlığı ve fikri gelişimi. Journal of Social and Humanities Sciences Research 2020; 7(53):1244-1261.

12. Schuster M, Eskola J, Duclos P. Review of vaccine hesitancy: Rationale, remit and methods. Vaccine. 2015;33(34):4157-60.

13. SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. [http://www.who.int/immunization/sage/sage\\_wg\\_vaccine\\_hesitancy\\_apr12/en/](http://www.who.int/immunization/sage/sage_wg_vaccine_hesitancy_apr12/en/) Erişim tarihi 01 Mart, 2023.

14. Yüksel GH, Topuzoğlu A. Aşı redlerinin artması ve aşı karşıtlığını etkileyen faktörler. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2019;4(2):244-58.

15. Hasar M, Özer ZY, Bozdemir N. Aşı reddi nedenleri ve aşılarda hakkındaki görüşler. Cukurova Med J. 2021;46(1):166-76.

16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reasons to vaccinate. <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/reasons-to-vaccinate.html> Erişim tarihi 28 Şubat, 2023.

17. Akbulak MA, Meltem Ç. Dünyada ve Türkiye’de aşılama tutumu ve COVID-19 aşılarna bakış. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi.7(3):531-40.

18. Lane S, MacDonald NE, Marti M, et al. Vaccine hesitancy around the globe: Analysis of three years of WHO/UNICEF Joint Reporting Form data-2015–2017. Vaccine. 2018;36(26):3861-7.

19. Schmid P, Rauber D, Betsch C, et al. Barriers of influenza vaccination intention and behavior—a systematic review of influenza vaccine hesitancy, 2005–2016. PloS One. 2017;12(1):e0170550.

20. Dlugacz Y, Fleischer A, Carney MT, et al. 2009 H1N1 vaccination by pregnant women during the 2009-10 H1N1 influenza pandemic. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(4):339. e1-. e8.

21. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. Vaccine. 2014;32(29):3623-9.

22. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, et al. Measles, mumps, rubella vaccination and autism: a nationwide cohort study. Ann. Intern. Med. 2019;170(8):513-20.

23. Topçu S, Almış H, Başkan S, et al. Evaluation of childhood vaccine refusal and hesitancy intentions in Turkey. Indian J Pediatr. 2019;86(1):38–43.

24. Topçu İ, Nasuhbeyoğlu N. Gen düzenleme teknolojileri bağlamında COVID-19 aşısı çalışmaları ve etik sorunlar. *Anatol Clin* 2020;25(3):274-84.
25. Etesaminia S, Derinpinar KB. Aşısı tereddütlerinde sosyal medyanın rolü. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*. 2021;7(2):377-90.
26. Dubé È, Ward JK, Verger P, et al. Vaccine hesitancy, acceptance, and anti-vaccination: trends and future prospects for public health. *Annu Rev Public Health*. 2021;42(1):175-91.
27. Corcoran B, Clarke A, Barrett T. Rapid response to HPV vaccination crisis in Ireland. *The Lancet*. 2018;391(10135):2103.
28. Suppli CH, Hansen ND, Rasmussen M, et al. Decline in HPV-vaccination uptake in Denmark—the association between HPV-related media coverage and HPV-vaccination. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1-8.
29. Wilson SL, Wiysonge C. Social media and vaccine hesitancy. *BMJ Glob Health*. 2020;5(10):e004206.
30. Clark SE, Bledsoe MC, Harrison CJ. The role of social media in promoting vaccine hesitancy. *Curr Opin Pediatr*. 2022;34(2):156-62.
31. Ogundele OA, Ogundele T, Beloved O. Vaccine hesitancy in Nigeria: contributing factors—way forward. *T Niger J Gen Pract*. 2020;18(1):1.
32. T.C.Sağlık Bakanlığı. Aşısı Portalı. Aşısı İçerikleri. <https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/36-asiicerikleri.html> Erişim tarihi 28 Şubat, 2023.
33. Fine P, Eames K, Heymann DL. “Herd immunity”: a rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):911-6.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fast Facts on Global Immunization. <https://www.cdc.gov/globalhealth/immunization/data/fast-facts.html#:~:text=Immunization%20Prevents%20Death%20Worldwide,save%20nearly%2019%20million%20lives>. Erişim tarihi 27 Şubat, 2023.
35. Thomson A, Robinson K, Vallée-Tourangeau G. The 5As: A practical taxonomy for the determinants of vaccine uptake. *Vaccine*. 2016;34(8):1018-24.
36. Demir B, Demir S, Doğrul AC. Aşılanmanın Psikolojik Öncülleri (5C) Ölçeği: Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Nesne*, 2022;10(24):230-245.
37. Betsch C, Schmid P, Heinemeier D, et al. Beyond confidence: Development of a measure assessing the 5C psychological antecedents of vaccination. *PloS One*. 2018;13(12):e0208601.
38. Appendices to the report of the SAGE working group on vaccine hesitancy. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2014/october/2-sage-appendices-background-final.pdf?sfvrsn=2259f1bf\\_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2014/october/2-sage-appendices-background-final.pdf?sfvrsn=2259f1bf_4). Erişim tarihi 28 Şubat, 2023.

39. Eskola J, Duclos P, Schuster M, et al. How to deal with vaccine hesitancy? *Vaccine*. 2015;33(34):4215-7.

40. Royal Society for Public Health. <https://www.rsph.org.uk/our-work/policy/vaccinations/moving-the-needle-promoting-vaccination-uptake-across-the-life-course.html>. Erişim tarihi 1 Mart, 2023.

41. Gallup. Wellcome global monitor. 2018 <https://wellcome.org/sites/default/files/wellcome-global-monitor-2018.pdf>. Erişim tarihi 27 Şubat 2023.

42. Larson HJ, Gakidou E, Murray CJ. The vaccine-hesitant moment. *N Engl J Med*. 2022;387(1):58-65.

43. Singh P, Dhalaria P, Kashyap S, et al. Strategies to overcome vaccine hesitancy: a systematic review. *Syst Rev*. 2022;11(1):1-13.

44. Tuckerman J, Kaufman J, Danchin M. Effective Approaches to Combat Vaccine Hesitancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(5):e243.

45. Lau AY, Sintchenko V, Crimmins J, et al. Impact of a web-based personally controlled health management system on influenza vaccination and health services utilization rates: a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(5):719-27.

46. Brown VB, Oluwatosin OA. Feasibility of implementing a cellphone-based reminder/recall strategy to improve childhood routine immunization in a low-resource setting: a descriptive report. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(2):7-14.

47. Barham T, Maluccio JA. Eradicating diseases: The effect of conditional cash transfers on vaccination coverage in rural Nicaragua. *J Health Econ*. 2009;28(3):611-21.

48. Stockwell MS, Westhoff C, Kharbanda EO, et al. Influenza vaccine text message reminders for urban, low-income pregnant women: a randomized controlled trial. *Am J Public Health*. 2014;104(S1):e7-e12.

49. Stockwell MS, Kharbanda EO, Martinez RA, et al. Effect of a text messaging intervention on influenza vaccination in an urban, low-income pediatric and adolescent population: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(16):1702-8.

50. Bonnevie E, Rosenberg SD, Kummeth C, et al. Using social media influencers to increase knowledge and positive attitudes toward the flu vaccine. *Plos One*. 2020;15(10):e0240828.

51. Wolfe RM, Sharp LK. Anti-vaccinationists past and present. *BMJ*. 2002;325(7361):430-2.

## BÖLÜM V

# TRICHOMONAS VAGINALIS'E KARŞI ALTERNATİF TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### *Alternative Treatment Approaches Against Trichomonas vaginalis*

**Saadet YILDIZ**

(Dr.), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun Odabaş Tıp Merkezi

[syildiz2010@gmail.com](mailto:syildiz2010@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1566-2931

### 1. Giriş

Paraziter hastalıklar, özellikle halk sağlığı üzerinde derin bir etkiye sahip oldukları az gelişmiş ülkelerde en önemli sağlık sorunudur. Trikomonyazis, protozoan parazit olan *Trichomonas vaginalis*'in neden olduğu erkek ve kadınların ürogenital sistemlerini enfekte eden ve cinsel yolla bulaşan yaygın bir hastalıktır (1, 2). *T. vaginalis* gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde bildirilmesi zorunlu bir enfeksiyon değildir; bu nedenle, epidemiyolojik verilerin toplanması genellikle modelleme veya geçici popülasyon temelli çalışmalardan sağlanır. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya çapında önemi olan ve her yıl 276 milyon yeni vakadan sorumlu olan *T. vaginalis*'in küresel prevalansının kadınlarda %5 ve erkeklerde %0,6 olduğunu tahmin etmiştir. Bu veriler, erkekler arasında coğrafi olarak değişken bir trikomonyazis yükü olduğunu göstermektedir (%0.2-1.3). Dünyada en yüksek yaygınlık Afrika'da (kadınlarda %20,2; erkeklerde %2), Amerika'da (kadınlarda %22; erkeklerde %2,2) ve Avrupa'da (kadınlarda %5,8; erkeklerde %0,6) olduğu tahmin edilmektedir (2). Türkiye'de yaygınlığı %5,9; (kadınlarda %6,2; erkeklerde %2,9) olarak bulunmuştur (3).

Trikomonyazis kadınlarda genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olan kadınlarda klinik belirtiler arasında vajinit, kaşıntı ve tahrişin yanı sıra köpüklü akıntı, koku, erken doğum, düşük, düşük kilolu doğum, erken mesane rüptürü,



dış gebelik gibi durumlar görülür (4-6). *T. vaginalis*'in semptomları nispeten hafif olmasına rağmen, Herpes simpleks virüsü II (HSV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara yakalanma ve bulaşma riskini artırabilir (7). Trikomonyazisli erkekler herhangi bir klinik belirti göstermeyebilir; ancak üretra en yaygın enfeksiyon bölgesidir ve üretral tahrişe, akıntıya, idrara çıkma veya boşalmadan sonra hafif yanmaya ve prostat bezinin şişmesine neden olur. Hatta prostat kanseri ile ilişkilendirilmiştir (8, 9).

Trikomoniyazis *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* enfeksiyonlarının toplamından daha yüksek prevalans ile dünya çapında en yaygın viral olmayan cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur (10). *T. vaginalis* enfeksiyonunun semptomları, *N. gonorrhoeae* ve *Mycoplasma genitalium* gibi bir dizi diğer cinsel yolla bulaşan patojenlerin neden olduğu semptomlarla önemli ölçüde örtüşür ve tek başına klinik tablodan teşhis genellikle mümkün değildir. Tipik iltihaplı ve benekli “çilek serviksi” ve köpüklü akıntı gibi trikomonyazisin spesifik semptomları vakaların yalnızca yaklaşık %2’lik bir azınlığında ortaya çıkar ve bu nedenle enfeksiyonun tek göstergesi olarak güvenilemez (11).

Parazit, dört adet ön kamçı ve dalgalı bir zara sahip armut veya yuvarlak şekilli bir organizmadır ve kadın hastalar için vajinal bölümlerin direkt mikroskopik yayma görüntülerinde karakteristik bir yapıya sahip olduğu görülür. Kadınlarda *T. vaginalis* için çeşitli test yöntemleri vardır ve bunların en yaygın olanı vajinal sıvının mikroskopik olarak incelenmesidir. Yüksek duyarlılığa sahip *T. vaginalis* nükleik asit amplifikasyon testinin (NAAT) bulunmasına kadar tanı için altın standart yöntemi kültürdü (12, 13). Bununla birlikte *T. vaginalis*’in tespiti için monoklonal antikorların kullanıldığı serolojik yöntemler de uygulanmıştır. Bunlar arasında lateks aglütinasyon, immüno Floresan, enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) ve yanak akış teknikleri yer alır (14, 15). Erkeklerde *T. vaginalis* enfeksiyonu nadiren semptomatiktir ve pozitif tanı alan kadınların erkek partnerleri herhangi bir doğrulayıcı test olmaksızın aynı anda tedavi edilir. Varsa, üretral akıntının mikroskopisi erkek örneklerde kadınlara göre daha zayıf bir duyarlılığa sahiptir. Erkek örneklerinden kültür alınabilir ve en uygun örnek tipinin üretral sürüntü alma ve idrar tortusu toplama kombinasyonu olduğu düşünülür, ancak mikroskopide olduğu gibi duyarlılık zayıftır (16).

## 2. Trikomonyazisin Standart Tedavisi ve Direnç Gelişimi

Trikomoniyazis tedavisi için mevcut birinci basamak ilaçlar metronidazol ve tinidazoldür; her ikisi de FDA (Food and Drug Administration) tarafından

onaylanmış 5-nitroimidazol ilaçlarıdır. Metronidazol, mikroorganizma hücrelerinin DNA'sını bozarak genetik materyal sentezini engeller. Anaerobik bakterilere ve *T. vaginalis* dahil olmak üzere parazitlere karşı oldukça etkilidirler (17). Ancak metronidazolün bulantı, kusma, ishal, kötü tat, gastrointestinal rahatsızlıklar, baş ağrısı, glossit, ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem, vertigo, periferik nöropati ve geçici nötropeni gibi klinik tabloları hastaların kullanım isteğini azaltmaktadır. İlaç direnci geliştirmesi, düzensiz ve uzun süreli kullanımın en önemli nedeni olduğundan, ilacın sınırlı kullanımı gerekmektedir (18-22). Başka bir 5-nitroimidazol olan tinidazol, 2004 yılında trikomonyazis tedavisi için kullanılmaya başlandı ve daha iyi klinik etkinlik ve daha az yan etki gösterdi. Artan metronidazol direnci, artan tinidazol direnci ile ilişkili olsa da, in vitro testler, metronidazole dirençli izolatlarda metronidazolün minimum inhibitör konsantrasyonlarının tinidazolünkinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (23). Farklı tedaviler alan kadın hastaların sonuçlarını inceleyen büyük ölçekli bir çalışma, metronidazol alanlarda klinik başarısızlık oranının %14,8 olduğunu, tinidazol alanlarda ise %3,7 olduğunu bulmuştur (24). Amerika'daki CYBE kliniklerine başvuran 467 yüksek riskli kadın hastada yapılan bir araştırmada, *T. vaginalis* enfeksiyonu yaygınlığı %14,4 olarak bulunmuştur. Metronidazole direnci yaygınlığı %2,7 iken tinidazole direnci saptanmamıştır (25). Her iki tedavi seçeneği de aynı imidazol türevleri sınıfında olduğundan, metronidazole dirençli enfeksiyon, tinidazol seçeneğini takiben düzelmeyebilir. Bu ilaçlara karşı direncin artması ciddi bir soruna yol açar. Bu nedenle, metronidazole dirençli *T. vaginalis*'e etkili ve yan etki göstermeyen yeni alternatif tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Bu bağlamda, doğal ürünler, özellikle şifalı bitkiler, güçlü bir biyoaktif molekül kaynağı olarak ölçülemez. Eski zamanlardan beri insanlar yaygın bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için bitkileri kullanırlar ve bu doğal ürünlerin bazıları hala çeşitli hastalıkların tedavisinin bir parçası olarak yerlerini almışlardır (26).

Dirençli trikomonyazis vakalarının tedavisi için şu anda onaylanmış alternatif ilaç bulunmaması, araştırmacıları yeni tedavi seçenekleri arayışına yöneltmiştir. Böylelikle dünyanın her yerindeki şifalı bitkilerden izole edilen birçok bileşiğin *T. vaginalis*'e duyarlılığı araştırılmıştır. Bu derlemede, trikomonyazis tedavisi için umut verici alternatif ilaçlar olarak anti-*T. vaginalis* aktivitesine sahip doğal bitki türevli ürünlerin son 15 yıldaki araştırmaları dahil olmak üzere mevcut durumuna kısa ama kapsamlı genel bir bakış sunacağım. Böylelikle doğal ürünlerin *T. vaginalis*'e karşı etkinliği gelecekteki tedavi seçeneği olarak önümüze çıkabilir.

### 3. Trikomoniyazis Tedavisinde Kullanılan Doğal Bitkiler

*Curcuma longa*'nın bir bileşiği olan kurkumin, zerdeçal olarak da bilinen hint safranı baharatında bulunan bir bileşiktir (27). Araştırmacılar kurkuminin metronidazole dirençli *T. vaginalis*'e karşı çeşitli konsantrasyonlardaki etkinliğini incelemişler. Kurkumin, 24 saatte 400 µg/ml konsantrasyonunda *T. vaginalis* trofozoitlerinin tamamını yok etmiştir. EC50 değeri 73.0-105.8 µg/ml arasında, EC90 değeri ise 164.9-216.3 µg/ml aralığında bulunmuştur. Kurkumin, metronidazol ile karşılaştırıldığında daha yüksek konsantrasyonda etkili bulunsa da metronidazole kıyasla herhangi bir yan etki olmaksızın mukoza tarafından iyi tolere edilerek topikal uygulama için güvenli bir aday; ayrıca antiinflamatuvar ve analjezik etki göstererek hasta uyumuna da yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (28).

Güney Avrupa'da doğal bir bitki olarak yetişen *Arbutus unedo* yaprakları hipertansiyon, anksiyete, ishal ve hemoroitleri tedavi etmek için kullanılmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada *A. unedo* yaprakları ile hazırlanan etil asetat ekstresinin 500 µg/ml'lik konsantrasyonda büyümeyi %100 azaltarak *T. vaginalis* üzerine etkili olduğu saptanmıştır (29).

Antioksidan ve antibakteriyel özelliklerinden dolayı tıpta terapötik kullanımları olan *Thymus* (*Thymus haussknechtii*, *Thymus kotschyanus*) ve *Phlomis* (*Phlomis armeniaca*, *Phlomis pungens*, *Phlomis sieheana*) türlerinin *T. vaginalis* trofozoitlerine karşı etkileri araştırılmış. 16 saat sonra 250 µg/ml ve 125 µg/ml konsantrasyonlarda *Thymus haussknechtii* için %100, 24 saat sonra *Phlomis sieheana* için yaklaşık %90 inhibisyon ile anti-trikomonal aktivite saptanmıştır (30).

Resveratrol, patojen saldırısı gibi stres faktörlerine yanıt olarak bitkiler tarafından da üretilen ve hastalık direncini artıran doğal bir fitoaleksindir. Üzüm, kırmızı şarap ve yer fıstığında doğal olarak bulunan resveratrolün, bakteri, mantar, protozoa ve virüslere karşı da aktif olduğu gösterilmiştir (31). Araştırmacılar doğal resveratrolün *T. vaginalis* üzerindeki in vitro etkilerini araştırmışlardır. Çalışmanın bulgularına göre 25 µm'lik konsantrasyona sitostatik ve 100 µm'lik konsantrasyonda sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir (32).

*Persea americana*, yaygın olarak tropik bölgelerde yetişen ve avokado olarak bilinen yenilebilir bir meyvedir. Tohumlar (ham veya kavrulmuş) geleneksel Meksika tıbbında helmintler ve amiplerin neden olduğu deri döküntüleri, ishal ve dizanteri tedavisinde, mantar ve bakterilerin neden olduğu enfeksiyöz süreçlerin iyileştirilmesinde, ayrıca astım tansiyon ve romatizma rahatsızlıklarında kullanılır (33). *P. americana* tohumlarının kloroformik ve

etanolik özlerinin sırasıyla IC50= 0.524mg/ml ve 0.533mg/ml'de *T. vaginalis*'e karşı en etkili bitkilerden biri olduğu gösterilmiştir (34).

Brezilya'da yerel tıpta bulaşıcı hastalıklar için rutin olarak kullanılan *Verbena* spp. ve *Campomanesia xanthocarpa* bitkileri, %100 etkinliğe ulaşan 4.0 mg/mL MIC değeri ile *T. vaginalis*'e karşı yüksek aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır (35).

Rezene olarak bilinen *Foeniculum vulgare*, Akdeniz bölgesine özgüdür ve dünyanın birçok yerinde yaygın olarak doğallaştırılmıştır. Bu bitkinin *T. vaginalis*'e karşı minimum inhibisyon konsantrasyonu 24 saatlik maruziyetten sonra 400 µg/ml'de heksanik ve metanolik ekstraktı ve ardından 1600 µg/ml'de ise yağ ve anetol ekstraktı antiprotozoal etki göstermiştir (36).

*Kalanchoe daigremontiana*'nın ana bileşeni olan quercetin, farklı flavonoid türlerinin varlığından türetilen antiviral ve antibakteriyel aktivite gibi çok çeşitli biyolojik özelliklere sahiptir. Flavonoid quercetin'in antiinflamatuvar, antibakteriyel ve öncelikle antioksidan olduğu bilinmektedir (37). Araştırmacılar, hem *K. daigremontiana*'nın metanolik ekstraktı hem de tek başına quercetin'in, *T. vaginalis*'e karşı yüksek antiparazitik aktivite gösterdiğini kanıtlamışlardır (38).

Çörek otu olarak bilinen *Nigella sativa* tohumlarının antioksidan, antiinflamatuvar, antifungal, ve antiparazitik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (39). Çörek otu yağının *T. vaginalis* trofozoit büyümesi üzerine minimum inhibisyon konsantrasyonu 2 mg/ml'de 24 saat sonra %100 inhibisyonuna neden olurken, 1 mg/ml'lik daha düşük konsantrasyon 24 saat sonra %97 ve daha sonra %100 oranında inhibisyona neden olmuştur (40). Başka bir çalışmada, farklı konsantrasyonlarda çörek otu yağının etkisini *T. vaginalis* trofozoitleri üzerinde denemişler. İnkübasyonun 48. saatinde, 1 mg/ml ve 2 mg/ml konsantrasyonlarda hareket gözlenmemiş ve. 72. saatte, 0,5 mg/ml, 1 mg/ml ve 2 mg/ml konsantrasyonlarda hücre lizisi gözlenmiştir. Ayrıca 72. saat sonunda minimum inhibitör konsantrasyon 0,5 mg/ml iken, minimum lethal konsantrasyon 1 mg/ml bulunmuştur (41). Benzer bir çalışmayı Selim ve ark. 2021 yılında yapmışlardır. Çalışmada farklı konsantrasyonlarda çörek otu yağı kullanılmış fakat 1 mg/ml konsantrasyonuna sahip çörek otu yağı *T. vaginalis* trofozoitleri üzerine 24 saatte metronidazol kadar etkili olduğu gözlenmiştir (42).

*Pistacia lentiscus* sakızı ve *Ocimum basilicum* yağı antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiprotozoal etkileriyle bilinir. Her iki bitkinin de *T. vaginalis* trofozoitlerine karşı etkili olduğu bildirilen çalışmada, *P. lentiscus*

sakızının minimum öldürücü konsantrasyonu, 24, 48 ve 96 saat inkübasyondan sonra sırasıyla 15 mg/ml, 10 mg/ml ve 5 mg/ml; *O. basilicum* yağının minimum öldürücü konsantrasyonu 24, 48, 96 saat inkübasyondan sonra sırasıyla 30 µg/ml, 20 µg/ml ve 10 µg/ml bulunmuştur (43).

*Sambucus* spp., ekstraktında bulunan eurosialik asit nedeniyle antiseptik, antiviral, antioksidan, antiinflamatuvar, analjezik ve çoğalmayı önleyici ajan olarak bilinmekte ve kullanılmaktadır. *T. vaginalis*'e karşı *Sambucus nigra*'nın metanolik ekstraktı 400 µg/ml ve 800 µg/ml konsantrasyonları sırasıyla 72 ve 48 saat sonra %100 etkinlik göstermiştir (44).

*Cnidii fructus*, Çin tıbbında dermatolojik ve vajinal kaşıntı veya egzamanın tedavisinde yaygın olarak kullanılır. *C. fructus*'un 4 ana kumarin türevi bileşeni olan ostol, ksantotoksin, isopimpinellin ve bergapten, *T. vaginalis*'in morfolojisi açısından tedavi üzerine karakterize edilmiş ve sonuçlar, ostol ve ksantotoksolün önemli trichomonasidal yeteneğe sahip olduğunu, buna karşın isopimpinellin ve bergapten'in *T. vaginalis* parazitlerine karşı düşük veya hiç inhibitör etkinlik göstermediği kanıtlanmıştır (45).

*Satureja hortensis* ve *Medicago sativa*, bulaşıcı hastalıklara karşı ve diğer tıbbi amaçlar için önemli bitkisel ilaçlar olarak kullanılmıştır. *S. hortensis* geleneksel olarak mide uyarıcı, balgam söktürücü, gaz giderici, ishal önleyici, antioksidan, iltihap önleyici, sakinleştirici ve afrodisyak olarak farklı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde, *M. sativa* ise geleneksel olarak böbrek ağrısı, öksürük, antidiyabetik, antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve ayrıca merkezi sinir sistemi bozukluklarını iyileştirmek için kullanılır. *S. hortensis* ve *M. sativa*'nin etanolik ekstraktları sırasıyla 72 ve 48 saat sonra 1000 µg/ml'lik konsantrasyonlarda %100 etki göstermiştir (46).

Flavonoidler, fenol içerikleri ve antioksidan aktiviteleri sahip olan geleneksel olarak İran'ın ve dünyanın bazı bölgelerinde bazı rahatsızlıkların ve hastalıkların tedavisi için kullanılan *Eugenia caryophyllata*, *Camellia sinensis* ve *Terminalia chebula*, sırasıyla 1,21, 1,62 ve 1,66 mg/mL IC50 değerleri ile metronidazolden daha fazla anti-trikomonal aktiviteyi göstermiştir (47).

Enfeksiyonların ve mide-bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve aromatik bir bitki olan *Oliveria decumbens* ile *Allium cepa* (soğan), ve *Muscari abuseum*'un alkollü ekstraktları *T. vaginalis*'in üzerine in vitro etkileri araştırılmıştır. 24 saat sonra IC50 oranları sırasıyla 101,8 µg/ml, 572,3 µg/mL ve 329,4 µg/mL, aynı anda metronidazolün IC50 oranı ise 0,0326 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Bu ekstraktlarda *T. vaginalis* üzerine en etkili *O. decumbens* bitkisinde bulunmuştur (48).

Sarımsak (*Allium sativum*) ve soğanın (*Allium cepa*) *T. vaginalis* büyümesi ve hareketliliği üzerini in vitro etkileri araştırılmış ve sarımsak ekstraktının soğandan yaklaşık 3,7 kat daha fazla aktivite sergilediği bildirilmiştir (49). Sarımsağın *T. vaginalis* üzerindeki etkinliğini in vitro olarak değerlendirmek için gerçekleştirilen başka bir çalışmada sarımsağın 24 saat sonra 100 µg/mL, 48 saat sonra 50 µg/mL, 72 saat sonra 25 µg/mL ve 96 saat sonra 12.5 µg/mL konsantrasyonla trofozoitlerin hareketliliğini tamamen inhibe ettiği bulunmuştur (50).

*Rebum ribes* Lübnan, Irak, İran ve Türkiye'nin doğusunda yetişen ve sebze olarak tüketilen bir bitkidir. Yüksek yerlerde yetişen bu bitki ışgın, yayla muzunu ve uçkun olarak da adlandırılmaktadır (51). *R. ribes*'in hidroalkolik özünün 300 µg/mL konsantrasyonu *T. vaginalis*'e karşı 24 ve 48 saatlik inkübasyondan sonra büyümeyi sırasıyla %97,8 ve %100 oranında inhibe ettiği bulunmuştur (52).

Okaliptüs, dünyanın her yerinde bulunan antimikrobiyal, antihiperглиsemik ve antioksidan aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli biyolojik etkileri gösterilmiştir. *Eucalyptus camaldulensis* ekstrelerinin 100 canlı *T. vaginalis* trofozoitleri üzerine 60 ve 90 µg/ml konsantrasyonu 72 saatlik inkübasyondan sonra antitrikomonas aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (53). Başka bir çalışmada ise *E. camaldulensis*'in ham ekstraktı, *T. vaginalis*'e karşı 24 saat boyunca 12.5 mg/mL'lik bir konsantrasyonda %80 büyüme inhibisyonu gösterirken, dietil eter ekstraktı 25 mg/mL ve etil asetat ekstraktı 12.5 mg/mL'lik konsantrasyonda %100, su ekstraktı ise 48 ve 72 saat sonra 50 mg/mL'lik bir konsantrasyonlarda sırasıyla %80 ve %100 büyüme inhibisyonu göstermiştir (54).

#### 4. Sonuç

Trikomoniyazis tedavisinde birinci basamak ilaç olan 5-nitroimidazol ailesinden olan metronidazol ve tinidazol gibi ilaçlara karşı direnç artmaktadır. Artan direncin yanında mevcut kimyasal ilaçların olumsuz etkileri, ilaçlara ulaşılabilmesi ve yüksek maliyetleri göz önünde bulundurarak *T. vaginalis* dahil diğer bazı parazit enfeksiyonlarının tedavisinde doğal kaynaklara başvurulması gerektiği açıktır. Trikomoniiazis için alternatif tedavi seçeneklerinin olmaması ciddi bir klinik tehdittir ve yönetimi için alternatif ilaçlara acilen ihtiyaç vardır. Son zamanlarda doğal veya tıbbi bitkilerin patojenik bir mikroorganizma olan *T. vaginalis* üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Farklı ülkelerde uygulanan geleneksel ilaçlar, *T. vaginalis*'e karşı ilaç araştırmalarının yolunu açmıştır. Tıbbi bitkilerin özleri *T. vaginalis*'e karşı

kullanılan bu geleneksel ilaçların önemli bir bölümünü oluşturur. Bununla birlikte, tüm bu şifalı bitkilerin kesin etkilerinin araştırılmasına yönelik az sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar çoğunlukla in vitro çalışmalarla sınırlıdır. Trikomoniyazis tedavisinde bitkilerin kullanımında istenilen sonuçlara ulaşılabilmesi için daha çok ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, *T. vaginalis* enfeksiyonunun tedavisi için doğal ürünler, düşük toksisite ve yüksek aktiviteye sahip yeni ilaçlar için bir kaynak olabilir. Şimdiye kadar, trikomoniyazis tedavisi için onaylanmış bir ilaç olarak hiçbir bitki özü piyasaya sürülmemiştir. Genel olarak araştırılan bitki özlerinin *T. vaginalis*'e karşı umut verici aktivitelere sahip oldukları görülmektedir. Gelecekteki çalışmaların seçilen bitki materyalinin veya izole edilmiş bileşenlerin yoğunluğuna ve tedavi süresine odaklanmasına, özellikle toksik etkilerinin araştırılarak alternatif bir yaklaşımla terapötik tedavilere destek olması arzu edilmektedir. Ayrıca etkili olan bitki özlerinin nitroimidazol türevleri ile kombine kullanımı hem ilaç direncini önleyebileceği hem de toksik yan etkileri azaltabileceği noktasında akıldaki tutulmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Harp DF, Chowdhury I. Trichomoniasis: evaluation to execution. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2011;157(1):3-9.
2. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bulletin of the World Health Organization. 2019;97(8):548-562.
3. Beyhan YE. A systematic review of Trichomonas vaginalis in Turkey from 2002 to 2020. Acta Tropica. 2021;221:105995.
4. Schwebke JR, Burgess D. Trichomoniasis. Clinical microbiology reviews. 2004;17(4):794-803.
5. Swygard H, Sena AC, Hobbs MM, Cohen MS. Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management. Sexually transmitted infections. 2004;80(2):91-95.
6. Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, Jamil MS, Rumbold AR. Trichomonas vaginalis as a Cause of Perinatal Morbidity. Sexually transmitted diseases. 2014;41(6):369-376.
7. Serwin AB, Koper M. Trichomoniasis—an important cofactor of human immunodeficiency virus infection. Przegl Epidemiol. 2013;67(1):47-50.



8. Sutcliffe S, Neace C, Magnuson NS, Reeves R, Alderete JF. Trichomonosis, a common curable STI, and prostate carcinogenesis-a proposed molecular mechanism. *PLoS Pathogens*. 2012;8(8):e1002801.

9. Hirt RP, Sherrard J. *Trichomonas vaginalis* origins, molecular pathobiology and clinical considerations. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2015;28:72–79.

10. WHO Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections: 2008: World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, 2012 ISBN 978 92 4 150383 9 Reproductive health matters. 2012;20:207-209.

11. Edwards T, Burke P, Smalley H, Hobbs G. *Trichomonas vaginalis*: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Critical reviews in microbiology*. 2016;42(3):406-417.

12. Hobbs MM, Sena AC. Modern diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. *Sexually transmitted infections*. 2013;89(6):434-438.

13. Adjei C, Boateng R, Dompok A, Okyere B, Owiredu EW. Prevalence and the evaluation of culture, wet mount, and ELISA methods for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection among Ghanaian women using urine and vaginal specimens. *Tropical medicine and health*. 2019;47(1):1-8.

14. Garber GE. The laboratory diagnosis of *Trichomonas vaginalis*. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(1):35-38.

15. Mahmoud A, Sherif NA, Abdella R, El-Genedy AR, El Kateb AY, Askalani AN. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among Egyptian women using culture and Latex agglutination: cross-sectional study. *BMC Women's Health*. 2015;15(1):1-6.

16. Schwebke JR, Lawing LF. Improved detection by DNA amplification of *Trichomonas vaginalis* in males. *J Clin Microbiol*. 2002;40:3681-3683.

17. Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis*. 2010;50 Suppl 1:S16-S23.

18. Cudmore SL, Delgaty KL, Hayward-McClelland SF, Petrin DP, Garber GE. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Clinical Microbiology Reviews*. 2004;17(4):783-793.

19. Sarma GR, Kamath V. Acute painful peripheral neuropathy due to metronidazole. *Neurology India*. 2005. 53(3);372.

20. Upcroft JA, Dunn LA, Wright JM, Benakli K, Upcroft P, Vanelle P. 5-Nitroimidazole drugs effective against metronidazole-resistant *Trichomonas*



vaginalis and *Giardia duodenalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50(1):344-347.

21. Kashan ZF, Delavari M, Arbabi M, Hooshyar H. Therapeutic effects of Iranian herbal extracts against *Trichomonas vaginalis*. *Iranian Biomedical Journal*. 2017;21(5):285.

22. Graves KJ, Novak J, Secor WE, Kissinger PJ, Schwebke JR, Muzny CA. A systematic review of the literature on mechanisms of 5-nitroimidazole resistance in *Trichomonas vaginalis*. *Parasitology*. 2020;147(13):1383-1391.

23. Crowell AL, Sanders-Lewis KA, Secor, WE. In vitro metronidazole and tinidazole activities against metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(4):1407-1409.

24. Bachmann LH, Hobbs MM, Sena AC, et al. *Trichomonas vaginalis* genital infections: progress and challenges. *Clin Infect Dis*. 2011;53:160-172.

25. Krashin JW, Koumans EH, Bradshaw-Sydnor AC, et al. *Trichomonas vaginalis* prevalence, incidence, risk factors and antibiotic resistance in an adolescent population. *Sex Transm Dis*. 2010;37:440-444.

26. Rios JL, Recio MC. Medicinal plants and antimicrobial activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;100(1-2):80-84.

27. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *European Journal of Cancer*. 2005;41(13):1955-1968.

28. Wachter B, Syrowatka M, Obwaller A, Walochnik J. In vitro efficacy of curcumin on *Trichomonas vaginalis*. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;126(1):32-36.

29. Ertabaklar H, Kıvçak B, Mert T, Töz SÖ. In vitro activity of *Arbutus unedo* leaf extracts against *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2009;33(4):263-265.

30. Sümer Tüzün B, Fafal T, Tileklioğlu E, Ertabaklar H, Kıvçak B. Anti-*Trichomonas vaginalis* activities of some Lamiaceae plants. *J Res Pharm*. 2022;26(6):1789-1795.

31. Chan MM. Antimicrobial effect of resveratrol on dermatophytes and bacterial pathogens of the skin. *Biochem Pharmacol*. 2002;63:99-104.

32. Mallo N, Lamas J, Leiro JM. Hydrogenosome metabolism is the key target for antiparasitic activity of resveratrol against *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(6):2476-2484.

33. Torres LO, Perez MET, Contreras AA. Plantas medicinales de la medicina tradicional mexicana para tratar afecciones gastrointestinales: estudio

etnobotanico, fitoquímico y farmacológico. Edicions Universitat Barcelona. 2005.

34. Jimenez-Arellanes A, Luna-Herrera J, Ruiz-Nicolas R, Cornejo-Garrido J, Tapia A, Yopez-Mulia L. Antiprotozoal and antimycobacterial activities of *Persea americana* seeds. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013;13(1):1-5.

35. Brandelli CLC, Vieira PDB, Macedo AJ, Tasca T. Remarkable anti-*Trichomonas vaginalis* activity of plants traditionally used by the Mbya-Guarani indigenous group in Brazil. *BioMed Research International*. 2013;2013:7 pages.

36. Karami F, Dastan D, Fallah M, Matini M. In vitro activity of *Foeniculum vulgare* and its main essential oil component trans-anethole on *Trichomonas vaginalis*. *Iranian Journal of Parasitology*. 2019;14(4):631.

37. Kolodziejczyk-Czepas J, Stochmal A. Bufadienolides of *Kalanchoe* species: an overview of chemical structure, biological activity and prospects for pharmacological use. *Phytochemistry Reviews*. 2017;16(6):1155-1171.

38. Elizondo-Luevano JH, Perez-Narvaez OA, Sanchez-Garcia E, Castro-Rios R, Hernandez-Garcia ME, Chavez-Montes A. In-vitro effect of *Kalanchoe daigremontiana* and its main component, quercetin against *Entamoeba histolytica* and *Trichomonas vaginalis*. *Iranian Journal of Parasitology*. 2021;16(3):394.

39. Tonkal AM. In vitro antitrichomonal effect of *Nigella sativa* aqueous extract and wheat germ agglutinin. *Journal of King Abdulaziz University-Medical Sciences*. 2009;16(2):17-34.

40. Mahmoud, MAEFA, Aminou HA, Hashem HA. Are the fatty acids responsible for the higher effect of oil and alcoholic extract of *Nigella sativa* over its aqueous extract on *Trichomonas vaginalis* trophozoites? *Journal of parasitic diseases*. 2016;40(1):22-31.

41. Gökmen AA, Kayalar H, Pektaş B, Kaya S. Çörek Otu (*Nigella sativa*) Yağının *Trichomonas vaginalis*'e Karşı in vitro Anti-trikomonyaz Etkisinin Araştırılması. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2018;3(3):7-10.

42. Selim MAEW, Fawzy E, Abdelhady R, Badr MS, Abdelhamed EF. Assesment of the effect of herbal medicine on cultured *Trichomonas vaginalis*. *Zagazig University Medical Journal*. 2021;27(3):492-500.

43. Ezz Eldin HM, Badawy AF. In vitro anti-*Trichomonas vaginalis* activity of *Pistacia lentiscus* mastic and *Ocimum basilicum* essential oil. *Journal of Parasitic Diseases*. 2015;39(3):465-473.

44. Niknam A, Esboei BR, Chabra A. Anti-Trichomonas vaginalis effect of methanolic extracts of Sambucus nigra in comparison with metronidazole. Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products. 2020;15(4):e65872.

45. Yu CC, Chiang YT, Cham TM. Identification of the Constituents in Cnidii Fructus Active Against Trichomonas vaginalis Parasites. Dose-Response. 2022;20(4):15593258221131646.

46. Mirzaei F, Raissi V, Teimouri A, et al. Anti-Trichomonas vaginalis Activity of Ethanolic Extracts of Medicago Sativa and Satureja Hortensis, In Vitro Study. International Journal of Medical Laboratory. 2019;6(3):166-171.

47. Jafari M, Amini-Khoei H, Cheshmpanam M, Abdizadeh R. A survey on the anti-Trichomonas vaginalis effect of the hydroalcoholic extract of various medicinal plants in vitro. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences. 2023;25(1):1-6.

48. Fakhrieh-Kashan Z, Arbabi M, Delavari M, Hooshyar H, Taghizadeh M. In-vitro Therapeutic Effect of Allium Cepa, Oliveria Decumbens Vent and Muscari Neglectum against Trichomonas vaginalis. Journal of Isfahan Medical School. 2014;32(310):1958-1992.

49. Ahmed SA. In vitro effects of aqueous extracts of garlic (Allium sativum) and onion (Allium cepa) on Trichomonas vaginalis. Parasitol Unit J. 2010;3(1-2): 45-54.

50. Ibrahim AN. Comparison of in vitro activity of metronidazole and garlic-based product (Tomex®) on Trichomonas vaginalis. Parasitology research. 2013;112(5):2063-2067.

51. Takcı HAM, Türkmen FU, Güneş M, Bakırhan P. Rheum ribes Özütlelerinin Antioksidan ve Antibakteriyel Aktiviteleri. Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi. 2021;11(1):104-117.

52. Niyati M, Joneidi Z, Kamalinejad M, et al. Anti-trichomonas effect of Rheum ribes and Foeniculum vulgare extracts on Trichomonas vaginalis invitro. Journal of Islamic and Iranian Traditional Medicine. 2015;6(3):198-208.

53. Youse HA, Kazemian A, Sereshti M, et al. Effect of Echinophora platyloba, Stachys lavandulifolia, and Eucalyptus camaldulensis plants on Trichomonas vaginalis growth in vitro. Advanced Biomedical Research. 2012;1:79.

54. Hassani S, Asghari G, Yousefi H, Kazemian A, Rafieiean M, Darani HY. Effects of different extracts of Eucalyptus camaldulensis on Trichomonas vaginalis parasite in culture medium. Advanced Biomedical Research. 2013;2:47.