



KAFKASYA

Journal of Health Sciences

Cilt / Volume : 1

Sayı / Issue : 1

Yıl / Year : 2024



KAFKASYA

Journal of Health Sciences
www.kafkasyajournal.com

OWNER and PUBLISHER

Caucasus Veterinary Medical Association

GENERAL EDITOR

Prof. Dr. Abuzer ACAR - Afyon Kocatepe University Faculty of Veterinary Medicine
E-mail: abuzeracar@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-4235-2763

ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Pınar DEMİR - Kırıkkale University, Faculty of Veterinary Medicine
Email: pinardemir80@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-7010-0475

Assoc. Dr. Hasan ÇANTAY - Kafkas University, Faculty of Medicine
Email: hasan_cantay@hotmail.com; ORCID: 0000-0003-3309-8879

Assist. Prof. Ümit YAŞAR – Ardahan University, Graduate School of Education
Email: umityasar@ardahan.edu.tr; ORCID: 0000-0001-8110-7747

MANAGEMENT EDITOR

Assoc. Dr. Cemalettin AYVAZOĞLU, Ardahan University, Graduate School of Education
Email: cemayvazoglu@hotmail.com; ORCID:0000-0003-2064-0657

LANGUAGE EDITOR

Dr. Rifat UÇAR - Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine
Email: rucar@rvc.ac.uk; ORCID: 0009-0002-6846-1367

STATISTICS EDITOR

Prof. Dr. Sinan SARAÇLI - Balıkesir University, Faculty of Medicine
Email: ssaracli@balikesir.edu.tr; ORCID: 0000-0003-4662-8031

ADVISORY BOARD (CHAPTER EDITORS)

Prof. Dr. Barlas SÜLÜ, Kafkas University, Faculty of Medicine
Prof. Dr. Binali ÇATAK, Kafkas University, Faculty of Medicine
Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI, Kırıkkale University, Faculty of Veterinary Medicine
Prof. Dr. Cenker Çağrı CINGI, Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine
Prof. Dr. Duygu BAKI ACAR, Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine

Prof. Dr. Erdoğan UZLU, Balıkesir University, Faculty of Veterinary Medicine
Prof. Dr. Fatih BÜYÜK, Kafkas University, Faculty of Veterinary Medicine
Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN, Aksaray University, Faculty of Veterinary Medicine
Prof. Dr. Ilia TSHACEV, Stara Zagora University, Faculty of Veterinary Medicine
Prof. Dr. Kerem URAL, Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine
Prof. Dr. Levent DİRİKOLU, Louisiana State University, Faculty of Veterinary Medicine
Prof. Dr. Mehmet Sertaç ÇİÇEK, Liv Hospital, Cardiovascular surgery
Prof. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI, Sakarya University, Faculty of Medicine
Prof. Dr. Metin ÖĞÜN, Kafkas University, Faculty of Medicine
Prof. Dr. Muhammed KATICA, Sarajevo University, Faculty of Veterinary Medicine
Prof. Dr. Nalan ÖZDEMİR, Erciyes University, Faculty of Science
Prof. Dr. Özgür ÇELEBİ, Kafkas University, Faculty of Medicine
Prof. Dr. Przemyslaw SOBIECH, Warmia & Mazury University, Faculty of Veterinary Medicine
Assoc. Prof. Dr. Ceren DİNLER AY, Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine
Assoc. Prof. Dr. Enes AKYÜZ, Kafkas University, Faculty of Veterinary Medicine
Assoc. Prof. Dr. Fatih AVDATEK, Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine
Assoc. Prof. Dr. Katarzyna ŻARCZYŃSKA, Warmia-Mazury University, Faculty of Veterinary Medicine
Assoc. Prof. Dr. Kübra ÖZDEMİR, Atatürk University, Kâzım Karabekir Faculty of Education
Assoc. Prof. Dr. Murat KARAMEŞE, Kafkas University, Faculty of Medicine
Assoc. Prof. Dr. Mushap KURU, Kafkas University, Faculty of Veterinary Medicine
Assoc. Prof. Dr. Neriman MOR, Kafkas University, Faculty of Medicine
Assoc. Prof. Dr. Nihal AKOĞUZ YAZICI, Recep Tayyip Erdoğan University, Sports Science Faculty
Assoc. Prof. Dr. Özlem KARABULUTLU, Kafkas University, Faculty of Health Sciences
Assoc. Prof. Dr. Ülkü Türker ARAS, Kafkas University, Faculty of Medicine
Assoc. Prof. Dr. Talha MURATHAN, İnönü University, Sports Science Faculty
Assoc. Prof. Dr. Yeliz CİĞERCİ, Afyon Health Sciences University, Faculty of Health Sciences
Assoc. Prof. Dr. Yeliz DEMİR, Ardahan University, Graduate School of Education
Assoc. Prof. Dr. Zbigniew ADAMIA, Warmia-Mazury University, Faculty of Veterinary Medicine
Assist. Prof. Dr. Abdur Rahman SIAL, Veterinary & Animal Sciences University, Faculty of Veterinary Medicine
Assist. Prof. Dr. Ahmet Cihat TUNÇ, Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine
Assist. Prof. Dr. Esra ŞUMLU, KTO Karatay University, Faculty of Medicine
Assist. Prof. Dr. Işımsu ALKAN, Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Faculty of Dentistry
Assist. Prof. Dr. Irena CELESKA, Ss. Cyril&Methodiu University, Faculty of Veterinary Medicine
Assist. Prof. Dr. Koycho KOEV, Stara Zagora University, Faculty of Veterinary Medicine
Assist. Prof. Dr. Mahendra Pratap Singh TOMAR, Sri Venkateswara Veterinary University
Assist. Prof. Dr. Melek Hilal KAPLAN, Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Faculty of Dentistry
Assist. Prof. Dr. Özlem BOZKURT, Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Faculty of Dentistry
Assist. Prof. Dr. Pelin ÖZMEN, Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Faculty of Dentistry
Assist. Prof. Dr. Mert SEZER, Kafkas University, Faculty of Veterinary Medicine
Assist. Prof. Dr. Nur Banu BAL, Gazi University, Faculty of Pharmacy
Assist. Prof. Dr. Taygun GÖKDEMİR, Kafkas University, Faculty of Veterinary Medicine
Assist. Prof. Dr. Ahmet Cihat TUNÇ, Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine
Assist. Prof. Dr. Şemistan KIZILTEPE, Iğdır University, Tuzluca MYO

Kafkasya Journal of Health Sciences (KJOHS) is an international non-profit, full open access, double-blind peer-reviewed journal and publishes three issues per year.

KJHS welcomes article submissions and does not charge any article submission or processing charges.

Authors are completely responsible for the contents of their articles.

Address:

Kaptanpaşa Mah. Hal Cad. Ardahan AVM, A Blok, Kat:3, Daire:43 Merkez/Ardahan TÜRKİYE.

e-mail: editor@kafkasyajournal.com

Copyright © 2024 by Caucasus Veterinary Medical Association

All rights reserved.

No part of this publication cannot be reproduced, distributed, or transmitted in any form including photocopying, recording, other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher.

<http://www.kafkasyajournal.com>



KAFKASYA

Journal of Health Sciences

Publication Date: 26 June 2024

Review Article

- 1- Kalp ile ilişkili büyüme faktörleri
Ayhan AKGÜN.....1-5
- 2- Hücre Sinyalizasyonunda Biyokimyasal Mekanizmalar: İnterkinal Yolaklar ve İlaç Geliştirme
Ahmet İLHAN.....6-9
- 3- Ruminantlarda Sıklıkla Kullanılan Bazı Viral Aşılar
Mert SEZER, Yusuf Umut BATI, Enes AKYÜZ, Erdoğan UZLU.....10-13
- 4- Optogenetik ve Kasların Işıkla Kontrolü
Defne Meriç ULUÇAM.....14-17

Case Report

- 5- Clinical Evaluation and Treatment Process of a Cat with Splenic Lymphoma: Case Report
Abdulrahman ERGÜL.....18-20

Kalp ile İlişkili Büyüme Faktörleri

Ayhan AKGÜN¹ 

¹Iğdır Üniversitesi Tuzluca Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Iğdır-TÜRKİYE

ORCID: 0000-0001-6585-8655

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

ayhan.akgun@igdir.edu.tr

Başvuru/Submitted: 6/05/2024

1. Revizyon/1st Revised: 22/05/2024

Kabul/Accepted: 24/05/2024

Yayın/Online Published: 28/06/2024

Atıf/Citation: Akgün, A. (2014). Kalp ile ilişkili büyüme faktörleri, Kafkasya Journal of Health Sciences, 1(1); 1-5.

Doi: [10.5281/zenodo.12187863](https://doi.org/10.5281/zenodo.12187863)

Öz

Kalp büyüme faktörleri, kalp dokusunun büyümesi, yenilenmesi ve rejenerasyonu için gerekli olan sinyal molekülleridir. Kalp, sürekli olarak stres altında çalışan bir organdır ve hasar gördüğünde onarım süreci gerektirir. Büyüme faktörleri, kalp hücrelerinin hasar gördüğünde onarım sürecini başlatır ve sağlıklı hücrelerin çoğalmasını teşvik eder. Kalp dokusunun yenilenmesi ve rejenerasyonu, bu büyüme faktörlerinin doğru regülasyonu ile mümkün olur. Kalp ile büyüme faktörleri arasındaki ilişki, kalp dokusunun sağlığını korumak ve onarmak için önemlidir. Bu faktörlerin kontrolsüz regülasyonu veya eksikliği, kalp hastalıklarını tetikleyebilir. Bundan dolayı, bu alandaki araştırmalar ve tedavi yöntemleri, kalp sağlığını korumak ve hastalıkları tedavi etmek için önemlidir. Kalp ile ilişkili büyüme faktörleri IGF-1, VEGF, TGF- β ve FGF-2'lerdir. Bu derlemede kalbin büyüme faktörleri ile ne düzeyde ilişkili olduğu ortaya konulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalp, IGF-1, VEGF, TGF- β , FGF-2

Heart-related Growth Factors

Abstract

Heart-related growth factors are signaling molecules necessary for the growth, renewal and regeneration of heart tissue. The heart is an organ that constantly works under stress and requires a repair process when damaged. Growth factors initiate the repair process of heart cells when they are damaged and encourage the proliferation of healthy cells. Renewal and regeneration of heart tissue is possible with the correct regulation of these growth factors. The relationship between the heart and growth factors is important to maintain and repair the health of heart tissue. Uncontrolled regulation or deficiency of these factors can trigger serious conditions such as heart diseases. Therefore, research and treatment methods in this area are important for improving heart health and treating diseases. Heart-related growth factors are IGF-1, VEGF, TGF- β and FGF-2. In this review, it is revealed to what extent the heart is related to growth factors.

Keywords: Heart, FGF-2, IGF-1, VEGF, TGF- β

GİRİŞ

Kalp, hayati organlarından biridir. Canlı hayati boyunca sürekli çalışan bir yapıya sahiptir. Bu çalışmayı özel bir kas türü olan miyokardiyum sayesinde yapmaktadır. Kalp, dolaşım sistemi aracılığıyla tüm vücuda kan ve oksijen sağlar. Bundan dolayı kalp canlı organizması için önem kazanmaktadır. Kalp hastalıkları, kalbin bu önemli işlevlerini etkileyebilir ve sağlığı ciddi şekilde tehlikeye atabilir. Bu nedenle kalp sağlığına dikkat etmek ve risk faktörlerini azaltmak önemlidir. Ayrıca kalbin gelişimini ve çalışma mekanizmasında görevli olan büyüme faktörleri kalp sağlığı için önem kazanmaktadır (Maniar ve ark., 2005; Laustsen ve ark., 2007; Saltiel ve Kahn, 2001).

Bu derlemede kalp için önemli olan büyüme faktörleri ele alınmaktadır.

İnsülin ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1)

Kan şekeri seviyelerinin birincil düzenleyicisi olan insülin, yalnızca kas ve yağ dokusunda glikoz alımını değil aynı zamanda hepatik glukoneogenezi de kontrol eder. Ayrıca insülin, hücre büyümesini ve farklılaşmasını uyarır ve lipogenezi, glikojen ve protein sentezini uyararak yağ dokusu, karaciğer ve kasta substrat depolanmasına aracılık eder (Saltiel ve Kahn, 2001). İnsülin, glukoz metabolizmasını kontrol etmenin yanı sıra, protein sentezi yoluyla kalp kası üzerinde de çok yönlü etki göstermekle kalp kasılma metabolizmasında önemli etkileri vardır (Belke ve ark., 2002).

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, büyüme hormonunun düzenlenmesi altında sentezlenir ve etkilerine aracılık eder (Mathews ve ark., 1986). IGF-1 karaciğerde üretilir ancak kalp dahil diğer dokular tarafından da sentezlenebilir. Genel olarak IGF-1, embriyogenez sırasında büyüme ve gelişmeyi düzenler ve öncelikle farklılaşmış dokudaki mitojenik etkilere aracılık eder (Ren ve ark., 1999). Kalp, fizyolojik koşullar altında IGF-1, kardiyak protein sentezini uyarır, inotropiyi artırır ve kalsiyum kanallarını modüle eder (Maniar ve ark., 2005). Hipertrofik kardiyomiyopati hastalardan alınan kalp kası biyopsilerinde IGF-1 gen ekspresyonu artışı saptanmış ve bu durumun hastalıkla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Li ve ark., 1997).

İnsülin ve IGF reseptörleri yapısal ve işlevsel benzerliğe sahiptir (Humbel, 1990). Bunlar tetramerik transmembran glikoproteinlerdir. Her biri 2 alfa ve 2 beta alt biriminden oluşur. Sadece aminoasit dizisinde yalnızca küçük farklılıklar vardır (Janicot ve ark., 1991; Laustsen ve ark., 2007). Ayrıca bu reseptörlerin hem

IGF hem de insülin tarafından aktivasyona izin veren çeşitleri de vardır. Bir afin ligantına bağlandıktan sonra, bir hücrede çok sayıda metabolik ve mitojenik sinyali tetikleyebilirler (Janicot ve ark., 1991; Fuller ve ark., 1992; Lin ve ark., 2003a; Duerr ve ark., 1995). İnsülin/IGF-1 reseptör kinazlarının dokuz farklı hücre içi substratı bildirilmiştir (Saltiel ve Kahn, 2001).

Buerke ve ark. (1995), sıçanlarda iskemi sonrası reperfüzyonu takiben IGF-1'in miyokardiyal apoptoz üzerindeki etkisini araştırmışlardır. IGF uygulaması, reperfüzyonun neden olduğu apoptozu önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir. Ayrıca bu çalışmada neredeyse engellemiş olduğunu ifade etmektedirler. Lin ve ark. (2003a; 2003b) 1ng/ml ila 50ng/ml konsantrasyonlarında IGF için lens epitel hücreleri üzerindeki Cx43 ve hücreler arası bağlantılarının düzenlenmesi üzerinde etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir. Protein kinaz C'nin aracılık ettiği konneksin 43'ün fosforilasyonu, hücreler arası iletişimde bir azalmaya neden olduğunu gözlemlemişlerdir.

Li ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada ise, iskemik kardiyomiyopatiyi tedavi etmek için IGF-1'in kök hücrelerle birlikte terapötik kullanımına bakmışlardır. IGF-1 de dahil olmak üzere büyüme faktörlerinin aşırı ekspresyonu, konneksin 43'ü arttırdığını ve bu da kök hücreler ile kardiyomiyositler arası iletişimde artmasına neden olduğunu bildirmişlerdir

Aikawa ve ark. (2000), insülinin oksidatif stresin neden olduğu kardiyomiyositik apoptoz üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu ortaya koyan bir araştırma yapmışlardır. Bu etkiye fosfatidil-inositol-3 kinaz aracılık ettiği ve 0,1 µmol/l, 1 µmol/l ve 10 µmol/l insülin konsantrasyon seviyelerinde enzim aktivitesinde önemli değişiklikler gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Hem IGF-1 hem de insülinin kardiyomiyositik apoptoz üzerindeki etkisi, apoptozu indükleyen sinyal maddelerinin taşınmasında kısmen bir azalma ile değişen hücreler arası iletişime dayanabildiği bildirmişlerdir.

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelial büyüme faktörü, 45 kDa moleküler ağırlığa sahip bir homodimerik heparin bağlayıcı glikoproteindir (Leung ve ark., 1989). VEGF, diğer büyüme faktörlerine kıyasla, güçlü bir mitojenik faktör olarak in vivo ve in vitro arteriyel, venöz ve lenfatik endotel hücrelerinin bölünmesini uyarır (Connolly ve ark., 1989). Ayrıca hipoksiye yanıt olarak salgılanır (Seko ve ark., 1998). VEGF'nin konneksin 43 üzerindeki etkileri hücre ve dokuya özgüdür. Vasküler epitel hücrelerinde, VEGF'nin karşılık gelen reseptöre bağlanmasından sonra, ilişkili tirozin kinazın

aktivasyonu, konneksinin serin veya treonin kalıntılarında fosforilasyona aracılık eder. Bu durum hücreler arası iletişimde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (Suarez ve Ballmer-Hofer, 2001). Buna karşılık, yenidoğanların kardiyomiyositlerinde VEGF inkübasyonundan sonra ileti yayılımında önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (Pimentel ve ark., 2002).

Seko ve ark. (1999), yenidoğan sıçan kardiyomiyositlerinin mekanik gerilmesi altında kardiyak VEGF sekresyona uğradığını bildirmişlerdir. Aynı çalışma grubu, genellikle kulakçıkların genişlemesinin ardından gelen atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yüksek VEGF serum seviyelerini de tespit ettiklerini ifade etmişlerdir (Seko ve ark., 2000). Zhuang ve ark. (2000) neonatal sıçan kardiyomiyositlerinde konneksin 43'ün gerilmeyle indüklendiğini bildirmişlerdir.

Hashimoto ve ark. (1994), deneysel iskemi ve hipoksiden sonra kardiyomiyositlerde VEGF'nin indüklendiğini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, kalbin akut veya kronik oksijen eksikliğinde VEGF'nin otokrin ve parakrin etkisini göstermektedir. Hojo ve ark. (2000) bu soruna klinik açıdan yaklaşmışlar ve akut miyokard enfarktüsü sonrası hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde artan VEGF serum seviyelerinin olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca VEGF serum değerlerinin enfarktüsün boyutuyla pozitif korelasyonunun olduğunu ifade etmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda, kalp fonksiyonunu sürdürmek için VEGF stimülasyonunun önemini bildirmişlerdir (Leung ve ark., 1989; Seko ve ark., 1998; Pimentel ve ark., 2002; Seko ve ark., 1999). Giordano ve ark. (2001), kardiyomiyosite özgü VEGF geni silinen farelerde koroner damar yapısında önemli bir azalma, ventriküler duvarların incilmesi, pompa fonksiyonunda azalma ve beta-adrenerjik uyarılara anormal yanıt olduğunu gözlemlemişlerdir. He ve ark. (2006), insülin ve IGF-1 stimülasyonundan sonra kardiyomiyositlerin fosfatidil-inositol-3 kinaz aracılı VEGF'nin sentezlendiğini gözlemlemişlerdir.

Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β)

Transforme Edici Büyüme Faktörü- β ise çok işlevli bir protein olarak bilinir ve birçok pleiotropik etkiye sahiptir. Embriyonik gelişimde rol oynar, hücre büyümesini ve farklılaşmasını kontrol eder, çoğalmayı ve apoptozu etkiler, doku fibrozuna aracılık eder ve bağışıklık tepkilerini düzenler (Bujak ve Frangogiannis, 2007). Kalple ilgili olarak da TGF- β çok çeşitli düzenleyici etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Bazı araştırmacılar miyokard enfarktüsünden sonra TGF- β 'nin nötrofiller (Fava ve ark., 1991) ve monositler (Wahl ve ark., 1987) üzerindeki doğrudan kemotaktik etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesine ve

sonuçta kardiyak fibrozise TGF- β aracılık eder (Desmoulière ve ark., 1993).

Miyokardiyal iskemi ve enfarktüs bağlamında, TGF- β kardiyomiyositik apoptozu azaltarak koruyucu bir etki gösterir (Baxter ve ark., 2001). Gray ve ark. (1998), anjiyotensin II uygulamasından sonra yenidoğan sıçan kalp kası hücrelerinde hipertrofinin indüklendiğini bildirmişlerdir. "Anjiyotensin dönüştürücü enzim" inhibitörlerinin veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin uygulanması, hipertrofik ve enfarktüslü kalplerde TGF- β düzeylerini önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir (Kim ve ark., 1996; Yu ve ark., 2001). Dolayısıyla TGF- β , anjiyotensin II sinyalleşme zincirinin bir bileşeni olarak görünmektedir. Li ve ark. (1997) bu konuya klinik açıdan yaklaşarak hipertrofik kardiyomiyopati hastalarda kontrol gruplarına göre 2-3 kat daha yüksek TGF- β düzeyinde olduğunu gözlemlemişlerdir.

Pimentel ve ark. (2002) kardiyomiyosit üzerindeki VEGF etkisine ilişkin çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya göre yenidoğan sıçan kardiyomiyositlerini bir saat boyunca TGF- β ile inkübe ettikten sonra konneksin 43 ekspresyonunda önemli bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu etki anti-VEGF antikoları tarafından inhibe edildiğini gözlemlemişlerdir. Buda TGF- β 'nin düzenleyici etkisi VEGF ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2)

Yaygın olarak "bazik-FGF" olarak da adlandırılan FGF-2, FGF familyasının yapısal olarak benzer 23 polipeptit büyüme faktöründendir (FGF-1 - FGF-23) (Yamashita ve ark., 2000) FGF-2 çeşitli hücre dizileri tarafından, özellikle de kardiyomiyositler ve kalp endotelial hücreleri tarafından salgılanır (Cummins, 1993; Kardami ve ark., 1995). FGF-2'nin biyolojik fonksiyonlarına, tirozin kinaz ailesinden hücreye özgü yüzey reseptörleri aracılık eder (Szebenyi ve Fallon, 1999). Varlığı normal kalp gelişimi için gereklidir (Mima ve ark. 1995). FGF-2'nin miyokard üzerindeki çeşitli işlevleri iki kapsayıcı kategoride özetlenebilir. Kalpte meydana gelen hipertrofi, hiperplazi, iskemi ve reperfüzyon yaralanmalarına karşı koruyucu bir önlem taşımasıdır. Diğeri ise kalp kası gelişiminde rol oynamasıdır (Detillieux ve ark., 2003).

Padua ve ark. (1993), miyokardiyal hasar konusunda FGF-2'nin salgılandığını savunmaktadırlar. Aynı çalışma grubu, sıçan kalpleri ile yapılan deneysel bir iskemi-reperfüzyon modelinde, FGF-2 ile perfüzyon sonrasında artan direnç ve miyokardın artan fonksiyonel iyileşmesi açısından kardiyoprotektif bir etkisi olduğunu bildirmişlerdir (Padua ve ark., 1995). Clarke ve ark. (1995), adrenerjik stimülasyon sonucu FGF-2'nin negatif inotropik etkisinin olduğunu öne sürmektedirler. Bu durumun oksijen tüketiminde ve

kasılmaya bağlı miyokardiyal hasarda azalmaya sebep olduğunu düşünmektedirler. Pasumarthi ve ark. (1996), FGF stimülasyonundan sonra neonatal kardiyomiyositlerin çoğalma oranının arttığı ve lokal kalp progenitör hücrelerinin fonksiyonel kardiyomiyositlere farklılaşmasına da aracılık ettiğini bildirmişlerdir. Rosenblatt-Velin ve ark. (2005), deneysel yaklaşımda mezenkimal kök hücreler ile kardiyomiyoblastlar arasındaki hücreler arası iletişimi arttırmaktadır. Postiskemik rejenerasyonu artırmak için FGF-2 kullanılarak pluripotent kök hücrelerin kontraktil kardiyomiyositlere farklılaşır.

Doble ve ark. (1996) FGF-2'nin Cx43'ün fosforilasyonu üzerindeki etkileri ve bunun kardiyomiyositlerin hücreler arasındaki ilişkiyi gözlemlemişler. FGF-2'nin Cx43 proteini sentezi üzerindeki kısa vadeli etkileri analiz etmişlerdir. FGF-2'nin uygulanmasından sonraki 30 dakika içinde Cx43 fosforilasyonunun eş zamanlı artması hücreler arası iletişimde önemli bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Sakurai ve ark. (2013), tarafından yapılan bir çalışmada FGF-2'nin, serin kalıntılarındaki fosforilasyonun aracılık ettiği konneksin 43 homeostazis için gerekli olduğu ve dolayısıyla hücre-hücre ilişkilerinde önemli olduğu sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir.

Sonuç ve Öneriler

Kalbin gelişim ve çalışma mekanizmasında görevli olan büyüme faktörlerinin etki mekanizması ortaya konularak kalbin çeşitli fonksiyonel bozukluklarının patogenezi ortaya konulabilir. Yapılan çalışmalarda kalbin büyüme faktörleri ile önemli düzeyde ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Belke ve ark., 2002; Pimentel ve ark., 2002; Bujak ve Frangogiannis, 2007; Detillieux ve ark., 2003). Kalbin hasarlı durumlarında ekspresyona uğrayan büyüme faktörleri kalbi fizyolojik düzeyde tutmak. Kalp hastalıklarının bu büyüme faktörleri ile ilişkilendirmek kalp sağlığını kontrol altında tutabilir. Ayrıca farklı büyüme faktörleri hakkında yapılacak araştırmalar bahsedilen büyüme faktörleri ile ilişkilendirilerek kalbin çalışma mekanizması ve kalp hastalıklarının kontrol altına alınması konusunda büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

Aikawa, R., Nawano, M., Gu, Y., Katagiri, H., Asano, T., Zhu, W., ... & Komuro, I. (2000). Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt. *Circulation*, 102(23), 2873-2879.

Baxter, G. F., Mocanu, M. M., Brar, B. K., Latchman, D. S., & Yellon, D. M. (2001). Cardioprotective effects of transforming growth factor- β 1 during early reoxygenation or reperfusion are mediated by p42/p44 MAPK. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 38(6), 930-939.

Belke, D. D., Betuing, S., Tuttle, M. J., Graveleau, C., Young, M. E., Pham, M., ... & Abel, E. D. (2002). Insulin signaling coordinately regulates cardiac size, metabolism, and contractile protein

isoform expression. *The Journal of clinical investigation*, 109(5), 629-639.

Buerke, M., Murohara, T., Skurk, C., Nuss, C., Tomaselli, K., & Lefer, A. M. (1995). Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(17), 8031-8035.

Bujak, M., & Frangogiannis, N. G. (2007). The role of TGF- β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovascular research*, 74(2), 184-195.

Clarke, M. S., Caldwell, R. W., Chiao, H., Miyake, K., & McNeil, P. L. (1995). Contraction-induced cell wounding and release of fibroblast growth factor in heart. *Circulation research*, 76(6), 927-934.

Connolly, D. T., Olander, J. V., Heuvelman, D., Nelson, R., Monsell, R., Siegel, N., ... & Feder, J. (1989). Human vascular permeability factor: isolation from U937 cells. *Journal of Biological Chemistry*, 264(33), 20017-20024.

Cummins, P. (1993). Fibroblast and transforming growth factor expression in the cardiac myocyte. *Cardiovascular research*, 27(7), 1150-1154.

Desmoulière, A., Geinoz, A., Gabbiani, F., & Gabbiani, G. (1993). Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *The Journal of cell biology*, 122(1), 103-111.

Detillieux, K. A., Sheikh, F., Kardami, E., & Cattini, P. A. (2003). Biological activities of fibroblast growth factor-2 in the adult myocardium. *Cardiovascular research*, 57(1), 8-19.

Doble, B. W., Chen, Y., Bosc, D. G., Litchfield, D. W., & Kardami, E. (1996). Fibroblast growth factor-2 decreases metabolic coupling and stimulates phosphorylation as well as masking of connexin43 epitopes in cardiac myocytes. *Circulation research*, 79(4), 647-658.

Duerr, R. L., Huang, S., Miraliakbar, H. R., Clark, R., Chien, K. R., & Ross, J. (1995). Insulin-like growth factor-1 enhances ventricular hypertrophy and function during the onset of experimental cardiac failure. *The Journal of clinical investigation*, 95(2), 619-627.

Fava, R. A., Olsen, N. J., Postlethwaite, A. E., Broadley, K. N., Davidson, J. M., Nanney, L. B., ... & Townes, A. S. (1991). Transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) induced neutrophil recruitment to synovial tissues: implications for TGF-beta-driven synovial inflammation and hyperplasia. *The Journal of experimental medicine*, 173(5), 1121-1132.

Fuller, S. J., Mynett, J. R., & Sugden, P. H. (1992). Stimulation of cardiac protein synthesis by insulin-like growth factors. *Biochemical Journal*, 282(1), 85-90.

Giordano, F. J., Gerber, H. P., Williams, S. P., VanBruggen, N., Bunting, S., Ruiz-Lozano, P., ... & Ferrara, N. (2001). A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(10), 5780-5785.

Gray, M. O., Long, C. S., Kalinyak, J. E., Li, H. T., & Karliner, J. S. (1998). Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF- β 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovascular research*, 40(2), 352-363.

Hashimoto, E., Ogita, T., Nakaoka, T., Matsuoka, R., Takao, A., & Kira, Y. (1994). Rapid induction of vascular endothelial growth factor expression by transient ischemia in rat heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 267(5), H1948-H1954.

He, Z., Opland, D. M., Way, K. J., Ueki, K., Bodyak, N., Kang, P. M., ... & King, G. L. (2006). Regulation of vascular endothelial growth factor expression and vascularization in the myocardium by insulin receptor and PI3K/Akt pathways in insulin resistance

- and ischemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(4), 787-793.
- Hojo, Y., Ikeda, U., Zhu, Y., Okada, M., Ueno, S., Arakawa, H., ... & Shimada, K. (2000). Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(4), 968-973.
- Humbel, R. E. (1990). Review Insulin-Like Growth Factors I and II. *EJB Reviews* 1990, 109-126.
- Janicot, M., Flores-Riveros, J. R., & Lane, M. D. (1991). The insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor is responsible for mediating the effects of insulin, IGF-1, and IGF-2 in *Xenopus laevis* oocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 266(15), 9382-9391.
- Kardami, E., Liu, L., Kishore, S., Pasumarthi, B., Doble, B. W., & Cattini, P. A. (1995). Regulation of basic fibroblast growth factor (bFGF) and FGF receptors in the heart. *Annals of the New York Academy of Sciences-Paper Edition*, 752, 353-369.
- Kim, S., Ohta, K., Hamaguchi, A., Yukimura, T., Miura, K., & Iwao, H. (1996). Effects of an AT1 receptor antagonist, an ACE inhibitor and a calcium channel antagonist on cardiac gene expressions in hypertensive rats. *British journal of pharmacology*, 118(3), 549-556.
- Laustsen, P. G., Russell, S. J., Cui, L., Entingh-Pearsall, A., Holzenberger, M., Liao, R., & Kahn, C. R. (2007). Essential role of insulin and insulin-like growth factor 1 receptor signaling in cardiac development and function. *Molecular and cellular biology*, 27(5), 1649-1664.
- Leung, D. W., Cachianes, G., Kuang, W. J., Goeddel, D. V., & Ferrara, N. (1989). Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 246(4935), 1306-1309.
- Li, R. K., Li, G., Mickle, D. A., Weisel, R. D., Merante, F., Luss, H., ... & Williams, W. G. (1997). Overexpression of transforming growth factor- β 1 and insulin-like growth factor-I in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 96(3), 874-881.
- Li, N., Pasha, Z., & Ashraf, M. (2014). Reversal of ischemic cardiomyopathy with Sca-1+ stem cells modified with multiple growth factors. *PLoS One*, 9(4), e93645.
- Lin, D., Boyle, D. L., & Takemoto, D. J. (2003). IGF-I-induced phosphorylation of connexin 43 by PKC γ : regulation of gap junctions in rabbit lens epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44(3), 1160-1168.
- Lin, D., Zhou, J., Zelenka, P. S., & Takemoto, D. J. (2003). Protein kinase C γ regulation of gap junction activity through caveolin-1-containing lipid rafts. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44(12), 5259-5268.
- Maniar, R., Pecherskaya, A., Ila, R., & Solem, M. (2005). PKC alpha-dependent regulation of the IGF1 receptor in adult and embryonic rat cardiomyocytes. *Molecular and cellular biochemistry*, 275(1-2), 15-24.
- Mathews, L. S., Norstedt, G., & Palmiter, R. D. (1986). Regulation of insulin-like growth factor I gene expression by growth hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(24), 9343-9347.
- Mima, T., Ueno, H., Fischman, D. A., Williams, L. T., & Mikawa, T. (1995). Fibroblast growth factor receptor is required for in vivo cardiac myocyte proliferation at early embryonic stages of heart development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(2), 467-471.
- Padua, R. R., & Kardami, E. (1993). Increased basic fibroblast growth factor (bFGF) accumulation and distinct patterns of localization in isoproterenol-induced cardiomyocyte injury. *Growth Factors*, 8(4), 291-306.
- Padua, R. R., Sethi, R., Dhalla, N. S., & Kardami, E. (1995). Basic fibroblast growth factor is cardioprotective in ischemia-reperfusion injury. *Molecular and cellular biochemistry*, 143, 129-135.
- Pasumarthi, K. B., Kardami, E., & Cattini, P. A. (1996). High and low molecular weight fibroblast growth factor-2 increase proliferation of neonatal rat cardiac myocytes but have differential effects on binucleation and nuclear morphology: evidence for both paracrine and intracrine actions of fibroblast growth factor-2. *Circulation research*, 78(1), 126-136.
- Pimentel, R. C., Yamada, K. A., Kléber, A. G., & Saffitz, J. E. (2002). Autocrine regulation of myocyte Cx43 expression by VEGF. *Circulation research*, 90(6), 671-677.
- Ren, J., Samson, W. K., & Sowers, J. R. (1999). Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 31(11), 2049-2061.
- Rosenblatt-Velin, N., Lepore, M. G., Cartoni, C., Beermann, F., & Pedrazzini, T. (2005). FGF-2 controls the differentiation of resident cardiac precursors into functional cardiomyocytes. *The Journal of clinical investigation*, 115(7), 1724-1733.
- Sakurai, T., Tsuchida, M., Lampe, P. D., & Murakami, M. (2013). Cardiomyocyte FGF signaling is required for Cx43 phosphorylation and cardiac gap junction maintenance. *Experimental cell research*, 319(14), 2152-2165.
- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799-806.
- Seko, Y., Nishimura, H., Takahashi, N., Ashida, T., & Nagai, R. (2000). Serum levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- β 1 in patients with atrial fibrillation undergoing defibrillation therapy. *Japanese heart journal*, 41(1), 27-32.
- Seko, Y., Seko, Y., Takahashi, N., Shibuya, M., & Yazaki, Y. (1999). Pulsatile stretch stimulates vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion by cultured rat cardiac myocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 254(2), 462-465.
- Seko, Y., Takahashi, N., Tobe, K., Ueki, K., Kadowaki, T., & Yazaki, Y. (1998). Vascular endothelial growth factor (VEGF) activates Raf-1, mitogen-activated protein (MAP) kinases, and S6 kinase (p90 rsk) in cultured rat cardiac myocytes. *Journal of cellular physiology*, 175(3), 239-246.
- Suarez, S., & Ballmer-Hofer, K. (2001). VEGF transiently disrupts gap junctional communication in endothelial cells. *Journal of cell science*, 114(6), 1229-1235.
- Szebenyi, G., & Fallon, J. F. (1998). Fibroblast growth factors as multifunctional signaling factors. *International review of cytology*, 185, 45-106.
- Wahl, S. M., Hunt, D. A., Wakefield, L. M., McCartney-Francis, N., Wahl, L. M., Roberts, A. B., & Sporn, M. B. (1987). Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(16), 5788-5792.
- Yamashita, T., Yoshioka, M., & Itoh, N. (2000). Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochemical and biophysical research communications*, 277(2), 494-498.
- Yu, C. M., Tipoe, G. L., Wing-Hon Lai, K., & Lau, C. P. (2001). Effects of combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor antagonist on inflammatory cellular infiltration and myocardial interstitial fibrosis after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(4), 1207-1215.
- Zhuang, J., Yamada, K. A., Saffitz, J. E., & Kléber, A. G. (2000). Pulsatile stretch remodels cell-to-cell communication in cultured myocytes. *Circulation research*, 87(4), 316-322.



Hücre Sinyalizasyonunda Biyokimyasal Mekanizmalar: İnterkinal Yolaklar ve İlaç Geliştirme

Ahmet İLHAN¹

¹Cukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

ORCID: 0000-0003-2896-6280

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

dr.ahmetilhan.biyokimya@gmail.com

Başvuru/Submitted: 14/05/2024

1. Revizyon/1st Revised: 22/05/2024

Kabul/Accepted: 27/05/2024

Yayın/Online Published: 28/06/2024

Atıf/Citation: İlhan, A. (2024). Hücre Sinyalizasyonunda Biyokimyasal Mekanizmalar: İnterkinal Yolaklar ve İlaç Geliştirme. Kafkasya Journal of Health Sciences, 1(1); 6-9.

Doi: [10.5281/zenodo.12510601](https://doi.org/10.5281/zenodo.12510601)

Öz

Bu derleme çalışması, hücre sinyal yollarındaki biyomoleküler mekanizmaları ve hücreler arası iletişim yollarının ilaç geliştirme potansiyellerini incelemektedir. Çalışma, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi interkinal moleküllerin hücreler arası iletişimdeki rolünü vurgulamaktadır. Gözlemler, bu iletişim yollarının sağlıklı hücre fonksiyonları için kritik olduğunu ve dengesizliklerinin çeşitli hastalıklara yol açabileceğini göstermektedir. Çalışma, ilaç geliştirme süreçlerinde interkinal yolakların nasıl kullanılabileceğini örneklerle açıklamaktadır. Bunlar arasında anti-enflamatuar ilaçlar, bağışıklık sistemi modülatörleri, kanser tedavisi ve nörolojik hastalıkların tedavisi yer almaktadır. Bulgular, hücreler arası iletişim yollarının yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli bir hedef olduğunu ve çeşitli hastalıkların tedavisi için umut vadettiğini göstermektedir. Çalışma, hücre sinyal yollarında ve hücreler arası iletişim yollarında yer alan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasının, hastalıkların etkili tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesine yol açabileceğini vurgulamaktadır. Ancak, bu alandaki araştırmaların devam etmesi ve potansiyel sınırlamaların ve yan etkilerin anlaşılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Büyüme Faktörü, Kemokin, Sitokin, Sinyal iletimi.

Biochemical Mechanisms in Cell Signaling: Interquinal Pathways and Drug Development

Abstract

This review study examines the biomolecular mechanisms in cell signaling pathways and the drug development potential of intercellular communication pathways. The study highlights the role of interquinal molecules such as cytokines, chemokines, and growth factors in intercellular communication. Observations show that these communication pathways are critical for healthy cell functions, and their imbalance can lead to various diseases. The study explains with examples how interquinal pathways can be used in drug development processes. These include anti-inflammatory drugs, immune system modulators, cancer treatment and treatment of neurological diseases. The findings show that intercellular communication pathways are an important target in the development of new drugs and hold promise for the treatment of various diseases. The study highlights that a better understanding of the molecular mechanisms involved in cell signaling pathways and intercellular communication pathways may lead to the development of new strategies for the effective treatment of diseases. However, research in this area continues and more studies are needed to understand potential limitations and side effects.

Keywords: Cytokine, Chemokine, Growth Factor, Signal transduction.



GİRİŞ

Hücre sinyalizasyonu, hücreler arasında ve hücreler içinde olan iletişim mekanizmalarının karmaşık bir ağıdır. Bu süreçler, hücrelerin fizyolojik işlevlerini düzenlemek ve koordine etmek için çeşitli biyokimyasal mekanizmalarla gerçekleştirilir. Hücre sinyalizasyonu, hücrelerin çevreleriyle etkileşimde bulunarak büyüme, çoğalma, farklılaşma, metabolizma ve cevap verme gibi önemli işlevleri gerçekleştirmesini sağlar. Bu nedenle, hücre sinyalizasyonunun temel prensiplerini ve bu süreçlerin biyokimyasal mekanizmalarını anlamak, tıbbi biyokimyanın önemli bir alanı olan hücre sinyalizasyonunun önemi hakkında daha derin bir anlayışa sahip olmak için temeldir (Rudchenko ve ark., 2023; Fu ve Ma, 2023; Jo ve Kim, 2024; Kagohashi ve ark., 2024; Kuhn ve ark., 2024).

Hücre sinyalizasyonunda biyokimyasal mekanizmalar, hücreler arasında ve hücreler içinde olan iletişim yollarının temel prensiplerini ifade eder. Bu süreçler, hücrelerin çevresel sinyalleri algılaması, bu sinyallere yanıt vermesi ve hücre içindeki moleküler aktivasyonları içerir. Örneğin, hücre yüzeyinde bulunan reseptörler, dış ortamdan gelen sinyalleri algılar ve hücre içinde belirli sinyal transdüksiyon yollarını başlatır. Bu yollar, hücre içindeki hedef moleküllerin aktivasyonunu, gen ekspresyonunu ve hücrel tepkileri düzenleyerek çeşitli hücrel fonksiyonları kontrol eder (Rudchenko ve ark., 2023; Yin ve ark., 2024; Zhu ve ark., 2024).

Hücre sinyalizasyonunda biyokimyasal mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar, son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Özellikle, interkinal yolakların hücreler arası iletişimdeki rolü ve bu yolların hastalıkların gelişimindeki etkileri konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve diğer interkinal moleküller, hücre sinyalizasyonunda önemli rol oynarlar ve bu moleküllerin dengesiz aktivitesi birçok hastalığın temelinde yer alabilir. Örneğin, otoimmün hastalıklar, kanser, enfeksiyonlar ve inflamasyon gibi durumlar, interkinal yollardaki anormalliklerle ilişkilendirilmiştir (Adamska ve ark., 2024; Boyko, ve ark., 2024; Liu ve ark., 2024; Matsuoka ve ark., 2024).

Bu derlemenin temel amacı, hücre sinyalizasyonunda biyokimyasal mekanizmaların interkinal yolların hücreler arası iletişimdeki rolünü ve bu yolların hastalıkların gelişimindeki etkilerini incelemektir. Bu inceleme, interkinal yolların hücreler arası iletişimdeki rolü ve bu yolların hastalıkların gelişimindeki etkileri konusunda daha fazla araştırma yapmak önemlidir. Ayrıca, bu derleme, hücre sinyalizasyonunda biyokimyasal mekanizma-

ların ilaç geliştirme süreçlerindeki potansiyel uygulamalarını da ele almaktadır. Bu doğrultuda, interkinal yolların hedef alındığı ilaçların geliştirilmesi, birçok hastalığın tedavisinde önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır.

Araştırma Tasarımı ve Metodoloji

Bu çalışmanın araştırma tasarımı, hücreler arası sinyalleşme yolları ve ilaç geliştirmeye odaklanarak hücre sinyal yolları ve biyomoleküler mekanizmalar hakkındaki literatürün sistematik bir incelemesidir. Hücre sinyal yollarındaki biyokimyasal mekanizmaları anlamak ve ilaç geliştirme potansiyellerini değerlendirmek için, kapsamlı bir araştırma yöntemi izlendi.

Bu çalışmanın araştırma yöntemi, hücre sinyal yolları ve biyomoleküler mekanizmalar üzerine ilgili çalışmaları belirlemek için PubMed, ScienceDirect, Google Scholar gibi saygın bilimsel veri tabanlarının kapsamlı bir şekilde araştırılmasını içermektedir. Bu veri tabanları, güncel bilimsel yayınları içerdiği için güvenilir bir temel oluşturacak ve derlemenin içeriğinin kalitesini artırmaktadır.

Literatür taraması, hücreler arası sinyalleşme yolları ve ilaç gelişimine odaklanarak, hücre sinyal yolları ve biyomoleküler mekanizmalar hakkındaki bilgi durumuna kapsamlı bir genel bakış sağlamaktadır. Bu bakış açısı, derlemenin temelini oluşturacak ve okuyuculara konu hakkında geniş bir perspektif sunmaktadır.

Bu çalışmada, hücre sinyal yolları ve biyomoleküler mekanizmalar üzerine ilgili çalışmaları belirlemek için PubMed, ScienceDirect ve Google Scholar dahil olmak üzere ilgili bilimsel veri tabanlarının kapsamlı bir şekilde taranmıştır. Bu arama süreci, çalışmanın içeriğinin güvenilirliğini ve kalitesini sağlayacak temel verileri sağlamaktadır.

Veri analizi, hücreler arası sinyalleşme yolları ve ilaç geliştirmeye odaklanarak hücre sinyal yolları ve biyomoleküler mekanizmalar hakkındaki literatürün sistematik bir incelemesini içermektedir. Bu analiz, derlemenin temelini oluşturacak ve çalışmanın anahtar bulgularını vurgulamaktadır.

İnterkinal Yolaklar ve İlaç Geliştirme

Sitokinler: Sitokinler, bağışıklık sistemi hücreleri arasında iletişimi sağlayan proteinlerdir ve vücudun çeşitli savunma mekanizmalarında önemli rol oynarlar. Özellikle T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar

gibi bağışıklık hücreleri tarafından üretilirler ve hedef hücreler üzerinde çeşitli etkiler gösterirler. İnflamasyon sürecinde ve enfeksiyonlarla mücadelede sitokinlerin düzenleyici işlevi vardır. İlaç geliştirme çalışmalarında, inflamasyonu azaltıcı etki gösteren ve sitokin aktivitesini inhibe eden ilaçlar özellikle romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılır (Kinaci ve ark., 2024; Ruan ve ark., 2024; Yi ve ark., 2024).

Kemokinler: Kemokinler, bağışıklık hücrelerinin hedeflerine doğru migrasyonunu düzenleyen ve inflamasyon sırasında hücrelerin enfeksiyon bölgesine doğru yönlendirilmesini sağlayan küçük proteinlerdir. Kemokinler, lökositlerin ve diğer bağışıklık hücrelerinin dolaşım ve doku içinde hareketini düzenleyerek bağışıklık tepkilerini koordine ederler. İlaç geliştirme sürecinde, kemokinlerin aktivitesini modüle eden ilaçlar özellikle inflamasyonu kontrol altına almak ve immün hücrelerin doğru yerlere yönlendirilmesini sağlamak amacıyla kullanılır (Cutelle ve ark., 2024; Huang ve ark., 2024; Kinaci ve ark., 2024).

Büyüme Faktörleri: Büyüme faktörleri, hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması ve doku onarımı gibi süreçleri düzenleyen protein veya peptitlerdir. Vücutta birçok farklı büyüme faktörü bulunur ve hücreler arasında iletişim kurarak hücreSEL büyüme ve doku onarımını kontrol ederler. İlaç geliştirme çalışmalarında, büyüme faktörleri üzerinde etki gösteren ilaçlar özellikle kanser tedavisi ve doku yenilenmesi üzerinde odaklanır. Örneğin, epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptör inhibitörleri, belirli kanser tiplerinde büyümeyi engeller ve hücrelerin farklılaşmasını düzenler (Guevara-Aguirre ve ark., 2024; Li ve ark., 2024).

Bu interkinal moleküller, hücreler arasında iletişim kurarak bağışıklık sistemi tepkilerini, hücreSEL büyümeyi ve dokuların onarımını düzenlerler. İlaç geliştirme çalışmalarında, bu moleküllerin aktivitesini modüle eden ilaçlar birçok hastalığın tedavisinde hedeflenen önemli bir alanı temsil eder. Özellikle anti-inflamatuvar ilaçlar, bağışıklık sistemi modülatörleri, kanser tedavisi ve nörolojik hastalıkların tedavisinde interkinal yolaklar önemli bir hedef olarak görülür. Bu ilaçlar, interkinal yolak aktivitesini kontrol ederek hastalıkların seyrini etkileyebilir ve tedavi yöntemlerine yenilik getirebilir (Cutelle ve ark., 2024; Jia ve ark., 2024; Kinaci ve ark., 2024; Liao ve ark., 2024; Zeng ve ark., 2024).

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmanın amacı, hücre sinyal yolaklarındaki biyomoleküler mekanizmaların ve hücreler arası iletişim yollarının ilaç geliştirme alanındaki potansiyel uygulamalarına odaklanarak detaylı bir şekilde incelenmesini sağlamaktır. Elde edilen gözlemler, hücreler arası iletişim yollarının hücre sinyal

yolaklarında kritik bir rol oynadığını ve bu yolların bozulmasının çeşitli hastalıklara neden olabileceğini ortaya koymaktadır.

Mevcut bilgiler, hücre sinyal yolakları ve hücreler arası iletişim yollarının moleküler mekanizmalarını ve ilaç geliştirme potansiyellerini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Cao ve Peng, 2022; Dreo ve ark., 2024; Flori ve ark., 2024; Fukasawa ve ark., 2024). Bu konu, çeşitli hastalıkların anlaşılması ve etkili tedavilerin geliştirilmesi için temel bir içgörü sağlamaktadır.

Bu çalışma, hücre sinyal yolaklarında ve hücreler arası iletişim yollarında yer alan moleküler mekanizmaları, diğer sinyal yollarıyla (örneğin, endokrin ve otokrin sinyal yolakları) karşılaştırmaktadır. Elde edilen bulgular, hücreler arası iletişim yollarının yalnızca hücre-hücre sinyal yolaklarında değil, aynı zamanda ilaç geliştirmedeki potansiyel rollerinde de önemli olduğunu göstermektedir (Cao ve Peng, 2022; Love ve ark., 2024; Oyer ve ark., 2024; Sumneang ve ark., 2024).

Çalışmamızın bulguları, hücre sinyal yolaklarında ve hücreler arası iletişim yollarında yer alan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve çeşitli hastalıklar için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Ancak, bu bulguların doğrulanması ve ilaç geliştirmede hücreler arası iletişim yollarını hedeflemenin potansiyel sınırlamalarının ve yan etkilerinin anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bu çalışma hücre sinyal yolaklarındaki hücreler arası iletişim yollarının rolüne ve ilaç geliştirmedeki potansiyel uygulamalarına yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Elde edilen bulgular, yeni ilaçların geliştirilmesi ve çeşitli hastalıkların tedavisi için önemli bir temel oluşturmaktadır.




Kaynaklar

- Adamska, P., Pylińska-Dąbrowska, D., Stasiak, M., Kaczoruk-Wieremczuk, M., Kozłowska, E., Zedler, A., & Studniarek, M. (2024). Treatment of Odontogenic Maxillary Sinusitis with the Use of Growth Factors in Advanced Platelet-Rich Fibrin for Immediate Closure of Oro-Antral Communication: A Case Report. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4339. doi:10.3390/ijms25084339
- Boyko, A., Lange, B., Eckert, S., Mayorov, F., & Brinkmann, R. (2024). Signal Enhancement of a Differential Photoacoustic Cell by Connecting the Microphones via Capillaries. *Sensors*, 24(7), 2105. doi:10.3390/s24072105
- Cao, J., & Peng, Q. (2022). NLRP3 inhibitor tranilast attenuates gestational diabetes mellitus in a genetic mouse model. *Drugs in R&D*, 22(1), 105-112. doi:10.1007/s40268-022-00382-7
- Cutelle, C., De Lorenzo, A., Doneddu, P. E., Creta, M. F., Selmi, C., Liberatore, G., . . . Nobile-Orazio, E. (2024). Cytokines and chemokines in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and multifocal motor

- neuropathy: A systematic review. *J Peripher Nerv Syst*. doi:10.1111/jns.12622
- Dreo, B., Muralikrishnan, A. S., Husic, R., Lackner, A., Brugmann, T., Haudum, P., . . . Stradner, M. (2024). JAK/STAT signaling in rheumatoid arthritis leukocytes is uncoupled from serum cytokines in a subset of patients. *Clin Immunol*, 110238. doi:10.1016/j.clim.2024.110238
- Flori, E., Cavallo, A., Mosca, S., Kovacs, D., Cota, C., Zaccarini, M., ... & Cardinali, G. (2024). JAK/STAT Inhibition Normalizes Lipid Composition in 3D Human Epidermal Equivalents Challenged with Th2 Cytokines. *Cells*, 13(9), 760. doi:10.3390/cells13090760
- Fu, L., Yang, M., & Ma, Y. (2023). Regulatory mechanism of interaction between Y-box-binding protein 1 and heterogenous nuclear ribonucleoprotein K in cell division cycle 25a signal pathway and lung cancer metastasis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 69(14), 62-68. doi:10.14715/cmb/2023.69.14.10
- Fukasawa, T., Yoshizaki-Ogawa, A., Enomoto, A., Sato, S., & Yoshizaki, A. (2024). Apremilast Decreased Proinflammatory Cytokines and Subsequently Increased Inhibitory ones in Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*, 104, adv37555. doi:10.2340/actadv.v104.37555
- Guevara-Aguirre, J., Mishra, A., Canepa, M., Guevara, C., Villacres, A., Guevara, A., . . . Longo, V. D. (2024). Normal or improved cardiovascular risk factors in IGF-I-deficient adults with growth hormone receptor deficiency. *Med*. doi:10.1016/j.medj.2024.03.022
- Huang, C. G., Liu, Q., Zheng, S. T., Liu, T., Tan, Y. Y., Peng, T. Y., ... & Lu, X. M. (2024). Chemokines and Their Receptors: Predictors of Therapeutic Potential in Tumor Microenvironment on Esophageal Cancer. *Digestive Diseases and Sciences*, 1-9. doi:10.1007/s10620-024-08392-y
- Jia, Y., Jiao, X., Shi, W., Luo, Y., Xiang, H., Liang, J., & Gao, Y. (2024). Expression of 10 circulating cytokines/chemokines in HBV-related liver disease. *Infect Agent Cancer*, 19(1), 20. doi:10.1186/s13027-024-00580-9
- Jo, H., Hong, H., Hwang, H. J., Chang, W., & Kim, J. K. (2024). Density physics-informed neural networks reveal sources of cell heterogeneity in signal transduction. *Patterns (N Y)*, 5(2), 100899. doi:10.1016/j.patter.2023.100899
- Kagohashi, K., Sasaki, Y., Ozawa, K., Tsuchiya, T., Kawahara, S., Saitoh, K., . . . Matsuda, T. (2024). Role of Signal-Transducing Adaptor Protein-1 for T Cell Activation and Pathogenesis of Autoimmune Demyelination and Airway Inflammation. *J Immunol*, 212(6), 951-961. doi:10.4049/jimmunol.2300202
- Kinaci, E., Sevinc, M. M., Demir, A., Erdogan, E., Ahlatci, F. A., & Idiz, U. O. (2024). Changes in cytokines and chemokines in an acute pancreatitis model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 30(4), 229-235. doi:10.14744/tjtes.2024.18049
- Kuhn, J., Banerjee, P., Haye, A., Robinson, D. N., Iglesias, P. A., & Devreotes, P. N. (2024). Complementary Cytoskeletal Feedback Loops Control Signal Transduction Excitability and Cell Polarity. *bioRxiv*. doi:10.1101/2024.02.13.580131
- Li, Y., Chang, H. M., Zhu, H., Sun, Y. P., & Leung, P. C. K. (2024). EGF-like growth factors upregulate pentraxin 3 expression in human granulosa-lutein cells. *J Ovarian Res*, 17(1), 97. doi:10.1186/s13048-024-01404-5
- Liao, J., Yu, X., Huang, Z., He, Q., Yang, J., Zhang, Y., . . . Tao, Q. (2024). Chemokines and lymphocyte homing in Sjogren's syndrome. *Front Immunol*, 15, 1345381. doi:10.3389/fimmu.2024.1345381
- Liu, B., Si, W., Wei, B., Zhang, X., & Chen, P. (2024). Tumor Necrosis Factor alpha-Induced Protein 8-Like Protein 1 Binds to Protein Arginine Methyltransferase 1 To Suppress the Methylation of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 and Cell Growth in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Am J Pathol*. doi:10.1016/j.ajpath.2024.02.010
- Love, M., Behrens-Bradley, N., Ahmad, A., Wertheimer, A., Klotz, S., & Ahmad, N. (2024). Plasma Levels of Secreted Cytokines in Virologically Controlled HIV-Infected Aging Adult Individuals on Long-Term Antiretroviral Therapy. *Viral Immunol*, 37(4), 202-215. doi:10.1089/vim.2023.0123
- Matsuoka, S., Iwamoto, K., Shin, D. Y., & Ueda, M. (2024). Spontaneous signal generation by an excitable system for cell migration. *Front Cell Dev Biol*, 12, 1373609. doi:10.3389/fcell.2024.1373609
- Oyer, J. L., Croom-Perez, T. J., Hasan, M. F., Rivera-Huertas, J. A., Gitto, S. B., Mucha, J. M., . . . Copik, A. J. (2024). PM21-particle stimulation augmented with cytokines enhances NK cell expansion and confers memory-like characteristics with enhanced survival. *Front Immunol*, 15, 1383281. doi:10.3389/fimmu.2024.1383281
- Ruan, W., Zhou, X., Liu, H., Wang, T., Zhang, G., & Lin, K. (2024). Causal role of circulating inflammatory cytokines in cardiac diseases, structure and function. *Heart Lung*, 67, 70-79. doi:10.1016/j.hrtlng.2024.04.018
- Rudchenko, S., Taylor, S., Milosavic, N., Rudchenko, M., Wedderhoff Tissi, B., Mapara, M. Y., & Stojanovic, M. N. (2023). Amplification of Signal on Cell Surfaces in Molecular Cascades. *Cells*, 12(24), 2858. doi:10.3390/cells12242858
- Sumneang, N., Pintha, K., Kongkarnka, S., Suttajit, M., & Kangwan, N. (2024). Protective Effect of Perilla Seed Meal and Perilla Seed Extract against Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis through Suppressing Inflammatory Cytokines in Mice. *Molecules*, 29(9), 1940. doi:10.3390/molecules29091940
- Yi, X., Jia, W., Li, W., Jia, C., & Song, C. (2024). Diagnostic value of cytokines in severe childhood Mycoplasma pneumoniae pneumonia combined with Adenovirus infection. *Ital J Pediatr*, 50(1), 92. doi:10.1186/s13052-024-01661-6
- Yin, J. T., Zhang, M. R., Zhang, S., Yang, S. H., Li, J. P., Liu, Y., . . . Guo, J. M. (2024). Astragalus membranaceus Polysaccharide Regulates Small Intestinal Microbes and Activates IL-22 Signal Pathway to Promote Intestinal Stem Cell Regeneration in Aging Mice. *Am J Chin Med*, 52(2), 513-539. doi:10.1142/S0192415X24500228
- Zeng, Z., Yoshida, Y., Wang, D., Fujii, Y., Shen, M., Mimura, T., & Tanaka, Y. (2024). Inflammatory Cytokines and Chemokines Are Synergistically Induced in a ROS-Dependent Manner by a Co-Culture of Corneal Epithelial Cells and Neutrophil-like Cells in the Presence of Particulate Matter. *Antioxidants*, 13(4), 467. doi:10.3390/antiox13040467
- Zhu, B., Yang, Y., Wang, X., Sun, D., Yang, X., Zhu, X., ... & Yang, X. (2024). Blocking H1R signal aggravates atherosclerosis by promoting inflammation and foam cell formation. *Journal of Molecular Medicine*, 1-11. doi:10.1007/s00109-024-02453-5



Ruminantlarda Sıklıkla Kullanılan Bazı Viral Aşılar

Mert SEZER^{1a}  Yusuf Umut BATTI^{1b}  Enes AKYÜZ^{1c} 

Erdoğan UZLU^{2d} 

¹Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye.

²Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.

^aORCID: 0000-0003-1691-7764

^bORCID: 0000-0001-7528-4376

^cORCID: 0000-0002-0754-8699

^dORCID: 0000-0002-3064-6633

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

sezermert100@gmail.com

Başvuru/Submitted: 19/05/2024

1. Revizyon/1st Revised: 1/06/2024

Kabul/Accepted: 15/06/2024

Yayın/Online Published: 28/06/2024

Atıf/Citation: Sezer, M., Batı, Y. U., Akyüz, E., & Uzlu, E. (2024). Ruminantlarda sıklıkla kullanılan bazı viral aşılar. Kafkasya Journal of Health Sciences, 1(1); 10-13.

Doi: [10.5281/zenodo.12510686](https://doi.org/10.5281/zenodo.12510686)

Çıkar çatışması: Yazarlar hiçbir çatışan çıkarın mevcut olmadığını beyan etmiştir.

Yazar katkıları: Tüm yazarlar eşit oranda katkı sağlamıştır.

Öz

Viral hastalıklar, ruminant yetiştiriciliğinin yapıldığı işletmelerde dönem dönem ortaya çıkmakta yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir. Bu hastalıklardan en fazla genç hayvanlar etkilenmektedir. Bunun yanında erişkin damızlık hayvanların ise vücut direnci düşük olanlarında ölümler, geri kalanlarında ise önemli derecede verim kayıpları görülmektedir. Ruminantlarda görülen bu viral hastalıkların birçoğu aynı zamanda zoonoz olup insan sağlığını tehdit etmektedir. Viral kaynaklı hastalıkların birçoğunun spesifik tedavisi bulunmamakta sadece semptomatik ve destekleyici tedavi uygulamaları yapılmaktadır. Bu amaçla uygulanan ilaç maliyetleri ve kullanılan ilaçların et ve sütte kalıntı bırakması nedeniyle viral hastalıkların önemli ekonomik kayıplara yol açarak ülke ekonomisini tehdit ettiği görülmektedir. Son yıllarda ruminantlarda salgın hastalıkların mücadelesinde koruyucu hekimlik uygulamaları ön plana çıkmıştır. Bu amaçla yapılan uygulamalar arasında en önemli seçeneklerden birisi aşılamalardır. Sunulan bu çalışmada ülkemizde ruminant yetiştiriciliği sektöründe sıklıkla görülen ve aşı programlarına yer verilen viral hastalıklar hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aşı, ruminant, virüs, hastalık

Some Viral Vaccines Frequently Used in Ruminants

Abstract

Viral diseases occur from time to time in enterprises where ruminant breeding is carried out and are accompanied by high mortality and morbidity. Young animals are most affected by these diseases. In addition, deaths are observed in adult breeding animals with low body resistance, and significant productivity losses are observed in the remaining ones. Many of these viral diseases seen in ruminants are also zoonotic and threaten human health. There is no specific treatment for many viral-related diseases; only symptomatic and supportive treatments are provided. It is seen that viral diseases threaten the country's economy by causing significant economic losses due to the drug costs applied for this purpose and the residues of the drugs used in meat and milk. In recent years, preventive medicine practices have come to the fore in the fight against epidemic diseases in ruminants. One of the most important options among the applications made for this purpose is vaccinations. In this study, it is aimed to provide information about viral diseases that are frequently seen in the ruminant breeding sector in our country and are included in vaccination programs.

Keywords: Disease, ruminant, vaccine, virus.



GİRİŞ

Canlılarda hastalıklara neden olan patojenlerin hastalık yapma etkilerinden arındırılarak sağlıklı canlılara verilmesi için hazırlanan biyolojik maddelere aşı, yapılan işleme ise aşılama veya immunizasyon denilmektedir (Altuğ ve ark., 2013). Aşılama ilk kez 18. yüzyılda Edward Jenner'ın çiçek aşısını keşfiyle başlamıştır (Meeusen ve ark., 2007). Hastalıkların kontrolü ile eradikasyonunu hedefleyen aşı uygulamaları sayesinde hayvan sağlığının korunması amaçlanmaktadır (Tollis, 2006).

1. Kullanılan Viral Aşılar

1.1. Enterit Aşısı

Sığır yetiştiriciliğinin yapıldığı işletmelerde görülen en önemli sorunlardan birisi neonatal dönemde buzağı ishalleridir (Aytekin ve ark., 2011). İshale karşı koruyucu amaçla aşı uygulamalarına son yıllarda oldukça önem verilmiştir. *Escherichia coli* ve suşları ile inaktif rotavirus ve coronavirus antijenlerini içeren bu aşilar sağlıklı gebe ineklere doğuma 2 ay kala 3 hafta arayla 2 defa uygulanır ve böylece kolostrumda maternal antikör düzeyinin artırılması ile buzağıda pasif bağışıklık sağlanması hedeflenmektedir (Batmaz, 2010).

1.2. Şap Aşısı

Şap hastalığının etkeni picornaviridae ailesinden *aphthovirustur*. Etkenin SAT 1, SAT 2, SAT 3, A, O, C ve ASIA 1 olmak üzere 7 serotipi ve çok sayıda farklı altserotipi vardır. Hastalık hasta hayvanın tüm ekskret ve sekretleriyle saçılıp bulaşmaktadır. Erişkin hayvanlarda ağız, ayak ve memede veziküllere, 1 yaşın altındaki hayvanlarda ise akut miyokarditise yol açmaktadır. Morbidite oranı yüksek ve aynı zamanda zoonoz bir hastalıktır. Hem salgınlara yol açması hem de hayvanlarda ölüme ve verim kaybına yol açması bakımından ülke ekonomisine büyük ölçüde zarar veren bir hastalıktır. Bu açıdan bakıldığında mücadelenin ve aşılamanın önemi ortaya çıkmaktadır (Batmaz, 2010). Aşılama primer olarak bakanlık tarafından yürütülmektedir. Son 6 aylık zaman dilimi içerisinde şap aşısı yapılmamış hayvanlara sağlık raporu verilmemektedir. Aşılama sonrası 14 gün içerisinde şekillenen bağışıklık 6 ay kadar sürmektedir (Altuğ ve ark., 2013). Bu amaçla kullanılan aşilar monovalan, bivalan veya polivalan şeklindedir. Yağ, alüminyum hidroksit ve saponin adjuvantlı inaktif formda olan bu aşilar 2 aylıktan itibaren tüm hayvanlara uygulanmaktadır. İlk doz aşılama 1 ay sonra ikinci, ikinci doz aşılama 2 ay sonra üçüncü ve üçüncü doz aşılama 4 ay sonra da son aşılama yapılmaktadır. Bunu takiben hastalığın yoğun olarak görüldüğü bölgelerde 4 ayda bir aşının tekrarının yapılması önerilmektedir (İssi ve Gül, 2016).

1.3. Enfeksiyöz Bovine Rhinotracheitis (IBR) Aşısı

Hastalığın etkeni *Bovine herpes virüs tip-1'*dir. Bulaşması solunum ve genital yolla olmaktadır. Etkenin çevreye yayılmasında nazolakrimal akıntı, genital organlara ait salgılar, yavru zarları ve atık fötüs rol oynamaktadır. Oldukça yüksek morbidite oranına sahiptir. IBR hastalığının ruminantlarda 5 formu bulunmaktadır. Bu formlar arasında solunum formu, ensefalit, abortif, konjunktivit ve neonatal dönem viremi formu yer almaktadır. Görüldüğü üzere bu hastalığın birçok farklı komplikasyonunun olması, morbidite ve mortalite oranının yüksek olması, hayvanlarda önemli verim kaybına neden olması ve tedavi giderlerinin yüksek olmasından dolayı ekonomik açıdan ciddi kayıplara yol açmaktadır. IBR hastalığına karşı koruyucu amaçla kullanılan farklı firmalara ait içerisinde BVD tip1 ve tip2, parainfluenza, bovine respiratorik sinsityal virüs, haemophilus somnus, pasteurella multocida, mannheimia hemolytica tip A içeren alüminyum hidroksit adjuvantlı veya liyofilize formda inaktif kombine aşilar kullanılmaktadır. Bu aşilar 3 aylık yaştan itibaren 3 hafta arayla 2 doz şeklinde uygulanmaktadır. Bu aşiların koruyuculuk süresi ortalama 6 ay olup; yılda 2 defa tekrarlanması önerilmektedir (İssi ve Gül, 2016; Mamak ve ark., 2018).

1.4. Respiratorik Sinsityal Virus Enfeksiyonu (BRSV) Aşısı

Hastalığın etkeni *Respiratorik Sinsityal Virus subtip A* ve *B'*dir. Hastalık özellikle solunum yoluyla bulaşır ve yüksek morbidite oranına sahiptir. Solunum sistemi enfeksiyonlarının morbidite ve özellikle genç hayvanlarda mortalite oranı yüksek olduğu için sığır yetiştiriciliğinin yapıldığı işletmelerde önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu amaçla kullanılan farklı firmalara ait içerisinde BVD tip1 ve tip2, parainfluenza, bovine respiratorik sinsityal virüs, haemophilus somnus, pasteurella multocida, mannheimia hemolytica tip A içeren alüminyum hidroksit adjuvantlı veya liyofilize formda inaktif kombine aşilar kullanılmaktadır. Bu aşilar 3 aylık yaştan itibaren 3 hafta arayla 2 doz şeklinde uygulanmaktadır. Bu aşiların koruyuculuk süresi ortalama 6 ay olup; yılda 2 defa tekrarlanması önerilmektedir (İssi ve Gül, 2016; Mamak ve ark., 2018).

1.5. Bovine Viral Diarrhea (BVD) Aşısı

Hastalığın etkeni olan *bovine viral diarrhea virüs* flaviviridae ailesinden bir *pestivirus'*tur. Hasta hayvanların tüm ekskret ve sekretleri ile etkeni saçarlar. Yüksek oranda morbiditeye sahiptir. Bu hastalığın en önemli kaynağını persiste enfekte buzağular oluşturmaktadır. Başlıca bulaşma yolları arasında nazal, oral ve genital yollar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda hastalığın prevalansının Türkiye'de %50-%90 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu hastalık sığır ve koyunlarda abort ve infertilite, persiste

enfekte buzağı doğumlarına, konjenital anomalilere ve kronik enteritis tablosuna yol açmaktadır. Özel bir sağaltım yöntemi olmadığı için bu hastalıkla mücadelede en etkili yöntem aşılamadır (Batmaz, 2010). Tekli veya BVD tip1 ve tip2, parainfluenza, bovine respiratorik sinsityal virüs, haemophilus somnus, pasteurilla multocida, mannheimia hemolytica tip A içeren aliminyum hidroksit adjuvantlı veya liyofilize formda inaktif kombine aşular kullanılmaktadır. Bu aşular gebeliğin her döneminde uygulanabilir (Altuğ ve ark., 2013; İssi ve Gül, 2016; Mamak ve ark., 2018). Tekli olan aşı ise damızlık olarak kullanılacak dişi hayvana 8 aylıktan itibaren yapılır. Fötusu intrauterin BVD hastalığına karşı korumak amacıyla gebelikten 2 ay önce ve 1 ay sonrasında rapeli olacak şekilde 2 doz uygulama da yapılmaktadır. Bunun dışında bu aşının her gebelik döneminden 1 ay önce uygulanması tavsiye edilmektedir (İssi ve Gül, 2016; Mamak ve ark., 2018).

1.6. Sığır Vebası Aşısı

Hastalığın etkeni paramyxoviridae ailesinden morbillivirus'dur. Bu hastalık ülkemizde 1993-1994 yılları arasında Afyon ilinde görülmüştür. Her yaşta sığır hastalığına duyarlı olup; bu enfeksiyonun başlıca kaynağını hasta hayvanların tüm sekresyonları oluşturmaktadır. Sindirim sistemi ve deri yoluyla bulaşma meydana gelmektedir. Yaklaşık %100 oranında morbidite ve mortaliteye sahiptir. Sığır vebasının tedavisi yoktur ve aynı zamanda ihbarı mecburi bir hastalıktır (Batmaz, 2010). Şu anda Türkiye'de hastalık eradike edildiği için rutin bir aşılamaya yapılmamaktadır. Bu hastalıkla mücadelede canlı, attenüe ve liyofilize formda bir aşı kullanılmaktadır. Riskli ve hastalığın görüldüğü bölgelerde 1 günlük yaştan itibaren gebe hayvanlarda dahil olmak üzere tüm sürüye aşı uygulanmaktadır. Uygulama sonrası bağışıklık 3 hafta içerisinde oluşmakta ve 1 yıl kadar koruma sağlamaktadır (İssi ve Gül, 2016; Mamak ve ark., 2018).

1.7. Küçük Ruminant Vebası (PPR) Aşısı

Peste des Petits Ruminants hastalığının etkeni paramyxoviridae ailesinden bir morbillivirus'dur. Hastalık akut bir şekilde yüksek ateş, nazolakrimal akıntı, stomatit, enteritis ve pnömoni ile seyredir. Yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahiptir (Alçığır ve ark., 1996). Bu nedenle hastalığa karşı koruyucu amaçla canlı attenüe ve liyofilize formda olan aşular kullanılmaktadır. Aşılamaya her yaşta hayvana yapılmaktadır. Hastalığı atlatan hayvanlarda bağışıklık süresi en az 4 yıldır. Maternal antikolar doğan yavruyu koruduğu için 6 aylık yaştan itibaren 6 ay arayla yılda 2 doz aşı uygulaması önerilmektedir. Kullanılan aşı gebe hayvanlara da yapılabilir. Sonrasında ise aşuların yıllık olarak tekrarlanması gerekmektedir (Altuğ ve ark., 2013). Bu hastalıkla mücadele de yürütülen aşı çalışmaları bakanlık programı çerçevesince yürütülmektedir. PPR

aşısı olmayan hayvanlara veteriner sağlık raporu verilmemektedir (İssi ve Gül, 2016; Mamak ve ark., 2018).

1.8. Kuduz Aşısı

Kuduz hastalığının etkeni Rhabdoviridae ailesinden lyssa virus'tur. Kuduz karşı sıcakkanlı hayvanların tümü duyarlıdır. Hastalığın temel kaynağını karnivorlar ve yarasalar oluşturmaktadır. Salya bulaşmada önemli rol oynamaktadır. Ruminantlarda ısırılma yerine bağlı olarak kuduz hastalığının inkübasyon süresi 7-180 gün arasında değişiklik göstermektedir. Hastalığın mortalite oranı %100 olup; zoonoz ve aynı zamanda ihbarı mecburi bir hastalıktır. Bu açıdan bakıldığında hastalıkla mücadelede en etkili korunma yöntemi aşılamadır. Kuduz şüphesi olan bir hayvan tarafından ısırılan ruminantlara acilen en geç 5 gün içerisinde aşılamaya başlanmalı ve 1 hafta boyunca sabah akşam uygulanıp ardından 3 ay süre ile karantinaya alınmalıdır (Anonim, 2012; Batmaz, 2010). Türkiye'de kuduz hastalığına karşı semple ve kelev kuduz aşısı olmak üzere 2 çeşit aşı kullanılmaktadır. Bunlardan semple kuduz aşısı tedavi amacıyla uygulanmaktadır (İssi ve Gül, 2016). Hastalığın endemik olarak görüldüğü bölgelerde annesi aşı olan genç hayvanlara ortalama 120 günlükken aşılamaya başlanır ve hayvan 10 aylık olduğunda aşı tekrar uygulanır. Annesi aşı olan genç hayvanlara ise en erken 17 günlük yaştan itibaren aşı uygulanmalıdır (Radostits ve ark., 2007). Normal şartlarda kuduz hastalığına karşı koruyucu amaçla sığır ve koyunlara 90 günlük yaştan itibaren kuduz aşısı uygulanmalı ve yıllık olarak aşı tekrarlanmalıdır. Kullanılan bu aşuların kalıntı süresi 21 gün olduğu için bu duruma dikkat edilmelidir (İssi ve Gül, 2016; Mamak ve ark., 2018).

1.9. Ektima Aşısı

Ektima hastalığının etkeni poxviridae ailesinden parapoxvirus'tur. Ektima contagious pustuler dermatitis olarak da bilinmektedir. Hastalık tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de oldukça yaygın görülmektedir. Klinik olarak küçük ruminantlarda ağız, labium, merme, kulak, ayaklarda corona bölgesi, genital mukoza hatta iç organlarda da papül ve püstül şeklinde görülmektedir. Hayvanlarda önemli derecede verim kaybına yol açan yüksek oranda morbiditeye sahip olan zoonoz bir hastalıktır. Ektimaya daha çok yazın özellikle de kurak geçen yıllarda rastlanmaktadır (Batmaz, 2012). Bu hastalığa karşı koruyucu amaçla dana böbrek hücre kültürlerinden elde edilen liyofilize formda canlı ve attenüe aşular kullanılmaktadır. Kuzu ve oğlaklara 21-56 günlük yaştan itibaren uygulanmaktadır. Uygulama tekniği olarak arka bacağın iç kısmına 0,5-1 cm uzunluğunda çizgi şeklinde çizik atılıp 2-3 damla şeklinde buraya uygulanmaktadır. Uygulama sonrası 3 hafta içerisinde bağışıklık şekillenir ve elde edilen bağışıklık yaklaşık olarak 2 yıl kadar devam etmektedir. Ektima aşısı canlı

olduğu için gebeliğin son döneminde olan hayvanlara uygulanması önerilmemektedir (Altuğ ve ark., 2013; Radostits ve ark., 2007).

1.10. Nodüler Ekzantem (Lumpy Skin Disease; LSD) Aşısı

Bu hastalığın etkeni poxviridae ailesinden orthopoxvirus grubunda bulunan *Lumpy Skin Disease Virus* (LSDV)'dur. Hastalık normalde Afrika kökenli olmasına rağmen Türkiye ve çevre komşu ülkelerde de görülmektedir. LSD zoonoz ve morbidite oranı (%100) yüksek bir hastalıktır (Batmaz, 2010). Klinik olarak sığırlarda deri üzerinde sert, çeşitli büyüklüklerde nodüler tarzda yapılar dikkati çekmektedir. Hastalık akut seyirlidir ve önemli derecede ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Jarullah, 2015). Mücadelede en etkili yöntemlerin başında aşılama gelmektedir (Özgünlük, 2015). LSD'nin ihbarı mecburidir. Hastalığın önlenmesinde 2 çeşit aşı kullanılmaktadır. Bu aşıardan biri asıl LSD aşısı olup Neethling suşunu içeren attenue canlı aşısıdır. Ortalama 3 yıl kadar koruma sağlamaktadır. Diğer aşı ise liyofilize formda olan attenue canlı koyun-keçi çiçeği aşısıdır. Sığırlarda bu aşının dozu ise koyun ve keçilere uygulanan dozun 3-4 katı kadardır. Annesi aşıli olan buzağılara 6 aylık yaştan itibaren aşılama başlanılır. Fakat annesinin aşısı olmayan buzağılara ise 6 aylık yaştan önce mutlaka aşı yapılmalıdır. İleri gebe hayvanlara bu aşının uygulanması tavsiye edilmemektedir (Tuppurainen ve Oura, 2012).

1.11. Küçük Ruminant Çiçek Aşısı

Bu hastalığın etkeni poxviridae ailesinden *capripoxvirus*'tur. Ülkemizde ve dünyada koyun keçi yetiştiriciliğinin yapıldığı işletmelerde sıklıkla görülen hastalıklardan biridir. Yüksek oranda bulaşıcılığa sahip bu hastalık klinik olarak ağızda, solunum-sindirim ve genital sistem mukozasında, deride lezyonlara yol açmaktadır. Kuzu ve oğlaklarda yüksek oranda ölüme, damızlık hayvanlarda ise abort, mastitis, yapağı kalitesinde bozukluklara yol açmaktadır. Çiçek hastalığı direkt temasla, aerosol yolla ve sinekler aracılığıyla yayılmaktadır. Hastalığın morbidite oranı %75-100 iken; mortalite oranı %50 oranında seyretmektedir (Batmaz, 2012). Kuzu böbrek hücre kültürlerinden elde edilen liyofilize formda, canlı ve attenue aşı kullanılmaktadır. Doz olarak 3 aylıktan küçük yaştaki kuzu ve oğlaklara 0.2 ml, 3 aylıktan büyük yaştakilere ise 0.5 ml olarak subkutan yolla uygulanır. Bağışıklık aşı uygulamasından 21 gün sonra başlar ve en az 8 ay kadar koruyuculuk sürer. Bu aşının yıllık olarak tekrarlanması gerekmektedir (Altuğ ve ark., 2013).


Kaynaklar

Alçıgır G., Atalay SV., & Toplu N. (1996). Türkiye'de Kuzularda Peste Des Petits Ruminants Virüs Enfeksiyonunun

- Patomorfolojik ve İmmunhistolojik İlk Tanım. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 43(02), 181-189.
- Altuğ, N., Özdemir, R., & Cantekin, Z. (2013). Ruminantlarda koruyucu hekimlik: I. aşı uygulamaları. Erciyes üniversitesi veteriner fakültesi dergisi, 10(1): 33-44.
- Anonim (2012). Gıda, tarım ve hayvancılık bakanlığı, gıda kontrol genel müdürlüğü, hayvan hastalık ve zararlıları ile mücadele programı. Anıl Matbaacılık, Ankara.
- Aytekin, İ., Kalınbacak, A., & İşler, C. T. (2011). Ruminantlarda kullanılan aşilar ve önemi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 22(1), 59-64.
- Batmaz, H. (2010). Sığırların İç Hastalıkları, Semptomdan Tanıya, Tanıdan Sağaltıma. Genişletilmiş 2. Baskı, F Özsan Mat San ve Tic Ltd Şti, Bursa.
- Batmaz, H. (2012). Koyunların ve Keçilerin İç Hastalıkları, Semptomdan Tanıya, Tanıdan Sağaltıma, Genişletilmiş 2. Baskı, Alemkar Ofset-Topkapı, İstanbul.
- İssi, M., & Gül, Y. (2016). Aşilar. In: Gül Y. (Ed), Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları, 4. baskı. Medipres, Ankara, ss.583-603.
- Jarullah, B. A. (2015). Incidence of lumpy skin disease among Iraqi cattle in Waset Governorate, Iraq Republic. BA Jarullah Int J Adv Res, 3(4), 936-939.
- Mamak, N., Kale, M., & Yapıcı, O. (2018). Sığır yetiştiriciliğinde kullanılan aşilar ve önemi. Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi, 5(63), 61-66.
- Özgünlük, İ. (2015). Sığırların Nodüler Ekzantemi. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 4(2), 94-99.
- Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W., & Constable PD. (2007). Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, sheep, goats, pigs and horses. tenth ed. W.B. Saunders Comp, Philadelphia.
- Tollis, M. (2006). Standardization or tailorization of veterinary vaccines: a conscious endeavour against infectious disease of animals. Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, 42(4): 446-9.
- Tuppurainen, E. S. M., & Oura, C. A. L. (2012). lumpy skin disease: an emerging threat to Europe, the Middle East and Asia. Transboundary and emerging diseases, 59(1), 40-48.



Optogenetik ve Kasların Işıkla Kontrolü

Defne Meriç ULUÇAM¹ 

¹NEVU, Dentistry Faculty, Department of Dentistry, Nevşehir Turkey

ORCID: 0009-0009-9734-9367

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

dfnemericalucam@gmail.com

Başvuru/Submitted: 5/06/2024

1. Revizyon/1st Revised: 11/06/2024

Kabul/Accepted: 15/06/2024

Yayın/Online Published: 28/06/2024

Atıf/Citation: Uluçam, D. M. (2024). Optogenetik ve Kasların Işıkla Kontrolü. Kafkasya Journal of Health Sciences, 1(1); 14-17.

Doi: [10.5281/zenodo.12510731](https://doi.org/10.5281/zenodo.12510731)

Öz

Optogenetik, genetik ve optik araçlar kullanarak canlı hücrelerin, özellikle de nöronların aktivitelerini ışıkla kontrol eden bir tekniktir. Bu yöntem, belirli hücre gruplarının elektriksel aktivitelerini hassas bir şekilde modüle etmeyi sağlar. Optogenetik sadece sinir hücrelerinin değil, kas hücrelerinin de kontrolü için kullanılabilir. Bu süreç, genetik olarak modifiye edilmiş kas hücrelerinin ışığa duyarlı proteinler (örneğin, kanalrhodopsin-2 veya halorhodopsin) eksprese etmesiyle gerçekleştirilir. Işığa duyarlı proteinleri kodlayan genler, kas hücrelerine taşınır. Bu işlem genellikle viral vektörler aracılığıyla yapılır.

Anahtar Kelimeler: Canlı hücreler, ışığa duyarlı proteinler, kas, kontrol, optogenetik.

Optogenetics and Light Control of Muscles

Abstract

Optogenetics is a technique that uses genetic and optical tools to control the activities of living cells, particularly neurons, with light. This method allows for precise modulation of the electrical activities of specific cell groups. Optogenetics can be used not only to control nerve cells but also to control muscle cells. This process involves genetically modifying muscle cells to express light-sensitive proteins (e.g., channelrhodopsin-2 or halorhodopsin). Genes encoding light-sensitive proteins are introduced into muscle cells. This is typically done using viral vectors.

Keywords: Control, light sensitive proteins, living cells, muscle, optogenetics.



GİRİŞ

Optogenetik, sinirsel aktiviteyi ışıkla kontrol etmeye veya izlemeye yönelik bir tekniktir. Işığa duyarlı proteinlerin genetik olarak hücelere dahil edilmesiyle elde edilir (Govorunova, 2022; Adamantidis, 2007). Channelrhodopsin (ChR), halorhodopsin ve archaerhodopsin (Arch) gibi optogenetik aktivatörler nöronları kontrol etmek için kullanılırken nöronal aktivitenin izlenmesi, iyonlar (örn. kalsiyum) veya membran voltajı için genetik olarak kodlanmış sensörler ile gerçekleştirilebilir. Bu sistemdeki efektör, çoklu dalga boylarında ve konumlarda yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlükle çalışma avantajına sahip olan ışıktır (Häusser, 2014). Optogenetik teknolojinin gelişimindeki ilk adımlardan biri, 1971 yılında Oesterhelt ve Stoeckenius tarafından Halobacterium halobium'un mor zarından gelen, aydınlatma altında proton pompalayan rodopsin benzeri bir protein olan bakteriorhodopsinin keşfedilmesiydi. Büyük bir atılım, başka hiçbir bileşen içermeyen bir mikrobiyal opsin geninin dahil edilmesi üzerine nöronların ışığa duyarlı hale geldiğinin keşfiydi. İlk kez sinir biliminde kullanılmaya başlanan optogenetik, biyolojik fonksiyona bağlı bir fotoreseptif alan içeren doğal veya tasarlanmış proteinlerin eklenmesi yoluyla çeşitli karmaşık dokular içindeki seçilmiş hücrelerin optik modülasyonunu mümkün kılan çığır açan bir teknolojiyi temsil eder (Han, 2009).

Optogenetik teknolojileri

Optogenetik teknolojisi, öncelikle tek hücreli organizmalardan (örneğin, belirli algler ve bakteriler) özel genlerin alınmasıyla başlar. Bu genler, mikrobiyal opsinerler olarak bilinen ve ışığa duyarlı iyon kanalları veya pompaları işlev gören proteinler üretir, böylece hücrelerde elektrik akımı üretimini etkinleştirir veya inhibe eder (Häusser, 2014).

İkinci aşamada, opsin genlerinin belirli hücreleri hedef alması için gelişmiş genetik araçlar kullanılır. Bu sayede, gen ürünlerinin (opsin proteinleri) yalnızca belirli hücre türlerinde üretilmesi sağlanır ve hedeflenmeyen hücreler doğrudan ışığa tepkisiz kalır (Kishi, 2022).

Son olarak, gelişmiş optikler kullanılarak belirli doku bölgelerine veya hücelere hassas şekilde zamanlanmış ışık darbeleri gönderilir. Işık darbeleri, opsin genlerini uyararak hedeflenen hücrelerde elektrik akımı üretilmesine neden olur ve bu da hücreleri ya aktive eder ya da inhibe eder. Bu sayede araştırmacılar, hücrelerdeki spesifik elektriksel aktivitelerin davranışı nasıl etkilediğini belirleyebilirler (Schneider, 2015).

Opsinler

Opsinler önemli optogenetik araçlardır. Bunlar, opsin genleri tarafından kodlanan, retinaya bağlanan, yedi zardan geçen, ışığa duyarlı proteinlerden oluşan bir ailedir. Opsinler ışığa duyarlı iyon pompaları veya duyuşal reseptörler olarak işlev görür ve ökaryotlar ve bakteriler de dahil olmak üzere tüm organizmalarda her yerde bulunabilir (Häusser, 2014). Opsin genleri iki ayrı aileye ayrılır: mikrobiyal opsinerler ve hayvan opsinerleri.

Doğada birçok mikrobiyal opsin keşfedilmiştir ve bunlardan bazılarının laboratuvarında genetik mühendisliği yapılmıştır. Bilim adamları ayrıca yeni opsinerleri başarıyla sentezlediler. Tasarlanmış ve sentezlenmiş opsinerler, doğal olarak oluşan benzerlerinden daha hızlı veya daha yavaş olacak şekilde tasarlanmıştır ve farklı iyon iletkenlik özelliklerine veya farklı renk (ışık dalga boyu) duyarlılığına sahip olabilir. Doğal olarak oluşan bakteriorodopsinler (protonları hücrenin dışına taşıyan) ve doğal olarak oluşan halorhodopsinler (klorür iyonlarını hücrenin içine taşıyan) sinir sistemlerinde inhibitördür. Elektrik kontrolü yerine, biyokimyasal kontrol de mümkündür. 2009 yılından itibaren optogenetik, belirli biyokimyasal olayların kontrolünü kapsayacak şekilde genişletildi ve bu sayede her hücre tipinin optogenetik kontrolüne olanak sağlandı (Sineshchekov, 2017; Kuhne, 2019).

Bu opsinerlerin her ikisi de pompadır (iyonları kimyasal veya elektriksel değişimlere karşı hareket ettirmek için enerjiye ihtiyaç duyarlar) ve ürettikleri elektrik akımları nöronların ateşlenmesini zorlaştırır. Buna karşılık, doğal olarak oluşan kanalrodopsinler (adlarından da anlaşılacağı gibi, pozitif yüklü iyonların opsin gözeneklerinden serbestçe akmasına izin veren kanallardır) genellikle uyarıcıdır (Kishi, 2022).

İnhibitör opsin kanalları, ışık kontrolünün en hızlı ve en hassas yolu olduğundan, inhibitör bir kanalrodopsini bulmak veya yaratmak için yoğun çaba sarf edildi. Kanalrodopsinin yüksek çözünürlüklü kristal yapısının elde edilmesiyle 2012 yılında önemli bir atılım gerçekleşti; bu yapının bilgisi, bilim adamlarının opsin kanalı gözeneklerini, inhibitör klorür ileten bir kanal oluşturacak şekilde tasarlamalarına olanak sağladı (Kishi, 2022).

Optogenetik ile Kas Kontrolü

İşin aslına bakılırsa felç veya amputasyonu olan hastalar için elektrik akımı ile kas kasılmasını yapay olarak uyaran nöroprotetik sistemler, uzuvlarının fonksiyonlarını kazanmalarına yardımcı olabiliyor.

Ancak uzun yıllar boyunca üzerinde çalışılmasına rağmen geleneksel yöntem olan elektrik akımını temel alan bu protezler kasları hızlı yoruyor ve kas üzerinde tam bir hakimiyet sağlayamıyor. Bu sebeplerden dolayı Hugh Herr liderliğindeki Massachusetts Teknoloji Enstitüsü (MIT) araştırmacıları farklı bir yöntem bulmak istediler ve optogenetik tekniklere başvurdular. Hugh Herr bu konudaki düşüncelerini şöyle dile getiriyor: "İnsanlar kasların doğal olarak görevlendirilmesiyle elde edilen inanılmaz bir kontrol doğruluğuna sahiptirler, burada önce küçük motor birimleri sonra orta büyüklükteki motor birimleri daha sonra büyük motor birimleri sinyal gücü arttıkça devreye girer ancak kasları yapay elektrikle çalıştırdığınızda önce en büyük birimler devreye girer. Yani sinyali arttırdıkça başlangıçta hiç kuvvet elde edemiyorken daha sonra birdenbire çok fazla kuvvet elde edilir. Bu büyük kuvvet kas kontrolünü zorlaştırmakla kalmaz aynı zamanda kasları beş on dakika içinde yorar. Bundan dolayı bu arayüzü tamamen değiştirmek üzerine yoğunlaştık." (Mahn, 2018)

Fareleri bir hayvan modeli olarak kullanan MIT ekibi ışığa duyarlı opsin proteini olan ChR2'yi (kanalrodopsin-2) fare hücrelerinde sentezlediler. Daha sonra alt bacağın sinirlerini kontrol eden tibial sinirin yakınlıklarına küçük bir mavi ışık kaynağı yerleştirildi. Araştırmacılar ışık uyarımı miktarını kademeli olarak arttırırken kas kuvvetini ölçtüler. Optogenetik kontrolün kas kasılmasında istikrarlı ve kademeli bir artış ürettiğini buldular (Ben-Ari, 2002).

Yorulma Direnci

Araştırmacılar, bu deneylerden elde edilen verileri kullanarak optogenetik kas kontrolünün matematiksel bir modelini oluşturdular. Bu model, sisteme giren ışık miktarını kas çıktısıyla (ne kadar kuvvet üretildiği) ilişkilendirir. Bu matematiksel model, araştırmacıların kapalı çevrim bir kontrolör tasarlamasına olanak sağladı. Bu tip bir sistemde kontrolör uyarıcı bir sinyal iletir ve kas kasıldıktan sonra bir sensör kasın ne kadar kuvvet uyguladığını algılayabilir. Bu bilgi, istenen güce ulaşmak için ışık uyarımının ayarlanması gerekirken gerekeceğini ve ne kadar ayarlanması gerektiğini hesaplayan kontrol cihazına geri gönderilir. Bu tür bir kontrolü kullanan araştırmacılar, kasların yorulmadan bir saatten fazla uyarılabileceğini, elektriksel uyarımı kullanılarak ise kasların yalnızca 15 dakika sonra yorulduğunu buldu. Ancak bu yöntem günümüzde insanlar üzerinde kullanılamamaktadır çünkü opsinlerin insan vücuduna güvenli bir şekilde aktarılması sorun teşkil etmektedir. Opsinlerin farelerde vücuttaki proteinleri etkisiz hale getiren bağışıklık tepkisini tetikleyebildiği, kas atrofisine ve hücre ölümüne yol açabildiği bildirildi.

Optogenetiğin Kullanım Alanları

Optogenetik yöntemler, davranış ve fizyoloji alanındaki çeşitli konular hakkında bilgi sağlar. Bu konular arasında hareket, yön bulma, öğrenme, hafıza, metabolizma, açlık, susuzluk, solunum, uyku, kan basıncı, ödül, motivasyon, korku ve duyuşal işleme yer almaktadır. Ayrıca, optogenetik araştırmaları, epilepsi, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, felç, kronik ağrı, obsesif kompulsif bozukluk, uyuşturucu bağımlılığı, depresyon, sosyal işlev bozukluğu ve anksiyete gibi çeşitli durumlarla ilişkili hücresel aktivitelere ışık tutmaktadır. Örneğin, optogenetik teknikler, beyinde hangi hücrelerin ve bağlantıların kaygının farklı özelliklerini belirlemeye ve farklı davranışsal durumlara dönüştürmeye yardımcı olabilir, solunum hızı değişiklikleri ve riskten kaçınma gibi (Deisseroth, 2006; Oesterheld, 1971).

Sonuç ve Gelecekteki Beklentiler

Optogenetikten gelecekte büyük beklentiler vardır ve bu beklentiler, çeşitli alanlarda önemli ilerlemeler kaydedileceği yönündedir:

1. Hassas Tedavi Yöntemleri:

- Nörolojik ve Psikiyatrik Bozukluklar: Optogenetik, belirli nöron gruplarını hedefleyerek Parkinson, Alzheimer, epilepsi ve depresyon gibi hastalıkların tedavisinde daha hassas ve etkili yöntemler sunabilir (Herlitze, 2007).

- Ağrı Yönetimi: Kronik ağrıların tedavisinde, ağrı yollarını spesifik olarak hedefleyerek daha etkili ve yan etkisiz ağrı kesici yöntemler geliştirilebilir (Herlitze, 2007).

2. Beyin Araştırmalarında İlerlemeler:

- Beyin Fonksiyonlarının Anlaşılması: Optogenetik, beyin aktivitelerinin anlık ve kesin kontrolünü sağlayarak, beynin nasıl çalıştığını ve çeşitli beyin fonksiyonlarının nasıl düzenlendiğini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir (Sineshchekov, 2017).

- Hafıza ve Öğrenme: Hafıza ve öğrenme süreçlerinin mekanizmalarını çözerek, bu süreçleri iyileştirmeye yönelik terapiler geliştirilebilir (Sineshchekov, 2017).

3. Görme ve İşitme Bozuklukları:

- Görme Rehabilitasyonu: Retina hücrelerinin ışığa duyarlı hale getirilmesiyle, görme yetisini kaybetmiş bireylerde görme fonksiyonu geri kazandırılabilir (Häusser, 2014).

- İşitme Bozuklukları: Benzer şekilde, işitme kaybı olan bireyler için işitme fonksiyonunu geri getirecek çözümler geliştirilebilir (Häusser, 2014).

4. Genetik Hastalıkların Tedavisi:

- Hedefe Yönelik Tedaviler: Genetik mutasyonların neden olduğu hastalıkların tedavisinde, belirli hücrelerin faaliyetlerini kontrol ederek semptomları hafifletmek veya hastalığın ilerlemesini durdurmak mümkün olabilir (Ben-Ari, 2002).

5. Kas ve Hareket Bozukluklar:

- Motor Fonksiyonların Geliştirilmesi: ALS, spinal kord yaralanmaları ve diğer motor nöron hastalıklarının tedavisinde kas aktivitesini kontrol ederek hareket fonksiyonlarını iyileştirmek mümkün olabilir (Govorunova, 2022).

6. Sentetik Biyoloji ve Biyomühendislik:

- Yeni Fonksiyonlar Tasarımı: Canlı organizmalarda yeni işlevler ve özellikler tasarlamak için kullanılabilir, örneğin biyoyakıt üretimi, ilaç sentezi veya çevre temizleme süreçlerinde etkili biyolojik sistemler oluşturulabilir (Mahn, 2018).

7. Hücresel Araştırmalar ve İmmünoloji:

- Bağışıklık Sistemi Kontrolü: Bağışıklık hücrelerinin aktivitesini kontrol ederek, otoimmün hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirmek mümkün olabilir.

Optogenetik, biyoteknoloji ve tıp alanında birçok yeniliğin kapısını aralayabilecek bir teknoloji olarak görülüyor (Sugiyama, 1984). Bu nedenle, gelecekte bu alandaki araştırmaların ve uygulamaların artması bekleniyor. Ne yazık ki şu an tek sorun opsin proteinlerinin insan vücudunda hasara yol açma ihtimali bulunmaktadır. Uzmanlar bu konu üzerine çalışmalarını sürdürüyorlar ve en kısa sürede çözüme kavuşturacaklarını umuyorlar.


Kaynaklar

- Adamantidis, A. R., Zhang, F., Aravanis, A. M., Deisseroth, K., & De Lecea, L. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*, 450(7168), 420-424.
- Ben-Ari, Y. (2002). Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(9), 728-739.
- Deisseroth, K., Feng, G., Majewska, A. K., Miesenböck, G., Ting, A., & Schnitzer, M. J. (2006). Next-generation optical technologies for illuminating genetically targeted brain circuits. *Journal of Neuroscience*, 26(41), 10380-10386.
- Govorunova, E. G., Gou, Y., Sineshchekov, O. A., Li, H., Lu, X., Wang, Y., ... & Spudich, J. L. (2022). Kalium channelrhodopsins are natural light-gated potassium channels that mediate optogenetic inhibition. *Nature neuroscience*, 25(7), 967-974.
- Han, X., Qian, X., Bernstein, J. G., Zhou, H. H., Franzesi, G. T., Stern, P., ... & Boyden, E. S. (2009). Millisecond-timescale optical control of neural dynamics in the nonhuman primate brain. *Neuron*, 62(2), 191-198.

- Häusser, M. (2014). Optogenetics: the age of light. *Nature methods*, 11(10), 1012-1014.
- Herlitze, S., & Landmesser, L. T. (2007). New optical tools for controlling neuronal activity. *Current opinion in neurobiology*, 17(1), 87-94.
- Kishi, K. E., Kim, Y. S., Fukuda, M., Inoue, M., Kusakizako, T., Wang, P. Y., ... & Kato, H. E. (2022). Structural basis for channel conduction in the pump-like channelrhodopsin ChRmine. *Cell*, 185(4), 672-689.
- Kuhne, J., Vierock, J., Tennigkeit, S. A., Dreier, M. A., Wietek, J., Petersen, D., ... & Gerwert, K. (2019). Unifying photocycle model for light adaptation and temporal evolution of cation conductance in channelrhodopsin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(19), 9380-9389.
- Mahn, M., Gibor, L., Patil, P., Cohen-Kashi Malina, K., Oring, S., Printz, Y., ... & Yizhar, O. (2018). High-efficiency optogenetic silencing with soma-targeted anion-conducting channelrhodopsins. *Nature communications*, 9(1), 4125.
- Oesterhelt, D., & Stoerkenius, W. (1971). Rhodopsin-like protein from the purple membrane of Halobacterium halobium. *Nature new biology*, 233(39), 149-152.
- Ronzitti, E., Ventalon, C., Canepari, M., Forget, B. C., Papagiakoumou, E., & Emiliani, V. (2017). Recent advances in patterned photostimulation for optogenetics. *Journal of Optics*, 19(11), 113001.
- Schneider, F., Grimm, C., & Hegemann, P. (2015). Biophysics of channelrhodopsin. *Annual review of biophysics*, 44, 167-186.
- Sineshchekov, O. A., Govorunova, E. G., Li, H., & Spudich, J. L. (2017). Bacteriorhodopsin-like channelrhodopsins: Alternative mechanism for control of cation conductance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(45), E9512-E9519.
- Sugiyama, Y., & Mukohata, Y. (1984). Isolation and characterization of halorhodopsin from Halobacterium halobium. *The Journal of Biochemistry*, 96(2), 413-420.



Splenik Lenfomalı Bir Kedinin Klinik Değerlendirmesi ve Tedavi Süreci: Olgu Sunumu

Abdulrahman ERGÜL¹ 

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye.

ORCID: 0000-0002-8966-9952

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

vetergun54@gmail.com

Başvuru/Submitted: 7/05/2024

1. Revizyon/ 1th Revised: 22/05/2024

Kabul/Accepted: 20/06/2024

Yayın/Online Published: 28/06/2024

Atıf/Citation: Ergül, A. (2024). Clinical Evaluation and Treatment Process of a Cat with Splenic Lymphoma: Case Report. Kafkasya Journal of Health Sciences, 1(1); 18-20.

Doi: [10.5281/zenodo.12510847](https://doi.org/10.5281/zenodo.12510847)

Öz

Splenik lenfoma kedilerde nadir görülen ve önemli bir neoplazmadır. Bu olgu sunumu, 15 gün boyunca artan hareketsizlik, kusma, sürekli uyku ve karın şişliği şikayetiyle kliniğimize gelen, travma öyküsü olmayan, 14 aylık, dişi, aşıları tam, British Shorthair bir kedir. Klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme tekniklerinin desteğiyle kediye splenik lenfoma tanısı konularak tedaviye başlandı. Tedavi kapsamında öncelikle cerrahi splenektomi operasyonu gerçekleştirildi. Ameliyat sonrası dönemde demir takviyesi, B12 vitamini enjeksiyonları, NSAID'ler, opioidler ve geniş spektrumlu antibiyotikler kullanıldı. Ayrıca hastanın beslenme durumunun iyileştirilmesi amacıyla yüksek kalorili gıda ve takviye vitaminler verildi. Sonuç olarak; Başarılı bir splenektomi sonrasında hastanın genel sağlık durumunda belirgin bir iyileşme gözlenirken, tedavi sürecinde uygulanan destek tedavilerinin komplikasyonları önlemede ve iyileşmeyi hızlandırmada önemli rol oynadığı gözlemlendi. Kedilerde splenik lenfomanın tanısı ve etkin tedavisi için erken teşhis ve uygun cerrahi müdahaleler, veteriner hekimlerin bu hastaları kapsamlı bir şekilde değerlendirmesine ve doğru teşhis ve tedavi planı oluşturmaya bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: British shorthair, dalak, kedi, lenfoma.

Clinical Evaluation and Treatment Process of a Cat with Splenic Lymphoma: Case Report

Abstract

Splenic lymphoma is a rare and important neoplasm in cats. This case report is a 14-month-old, female, fully vaccinated, British Short hair cat with no history of trauma that came to our clinic with complaints of increasing inactivity, vomiting, constant sleeping and abdominal swelling for 15 days. With the support of clinical findings, laboratory results and imaging techniques, the cat was diagnosed with splenic lymphoma and treatment was started. As part of the treatment, firstly a surgical splenectomy operation was performed. In the post-operative period, iron supplements, Vitamin B12 injections, NSAIDs, opioids, and broad-spectrum antibiotics were used. In addition, high-calorie food and supplementary vitamins were given in order to improve the patient's nutritional status. As a result; after a successful splenectomy, a significant improvement was observed in the patient's general health status, and it was observed that the supportive treatments applied during the treatment process played an important role in preventing complications and accelerating recovery. Early diagnosis and appropriate surgical interventions for the diagnosis and effective treatment of splenic lymphoma in cats depend on veterinarians performing a comprehensive evaluation of these patients and creating an accurate diagnosis and treatment plan.

Keywords: British shorthair, cat, lymphoma, spleen.



Introduction

Lymphoma, when evaluated with all its subtypes, is one of the most common malignant tumors identified in cats, and digestive lymphoma is the most common form of the disease (Ettinger 2003). However, Splenic lymphoma is an important neoplasm rarely encountered in cats. Lymphoma is defined as a malignant proliferation of lymphocytes and can affect various organs. Splenic lymphoma is a type of lymphoma that specifically affects the spleen and usually occurs as part of a systemic disease.

The prevalence of lymphoma in cats may vary depending on factors such as age, breed and gender. In general, lymphoma is more common in older cats, but it has been reported that it can occur at any age. In addition, genetic predisposition has been observed in certain breeds such as the British Shorthair, but the exact causes are not fully understood. Splenic lymphoma usually presents with nonspecific symptoms (immobility, lethargy, difficulty breathing, weight loss due to loss of appetite, vomiting, diarrhea, a mass felt by palpation in the abdomen, anemia).

These symptoms may vary depending on the degree of progression of the disease and the presence of metastasis. In the diagnosis of splenic lymphoma; physical examination (detection of splenic enlargement by palpation in the abdominal region), laboratory tests (complete blood count (CBC), biochemical panel, etc. are performed. As a result of these tests, anemia, hypoproteinemia, and elevated liver enzymes may be observed. Imaging techniques (Radiography, Ultrasonography) and biopsy (fine needle aspiration biopsy) are used in the diagnosis.

Depending on the stage of the disease and the general health status of the cat, surgery, chemotherapy, and supportive treatment options can be applied for treatment in splenic lymphoma. This case report aims to evaluate the clinical and treatment process of a cat diagnosed with splenic lymphoma in detail and to contribute positively to the literature.

Case Presentation

On 25.04.2024; A 15-month-old, female, fully vaccinated, British Short Hair breed cat with no history of trauma was brought to our clinic with complaints of increasing inactivity, vomiting, constant sleeping and abdominal swelling for 15 days. In the patient's first physical examination, its general condition was evaluated as lethargic. Its body condition score was determined as 4/9. A significant swelling and hardness were detected in the abdominal region during palpation. The mucous membranes were pale and the capillary refill time was prolonged (>2 seconds), which

was evaluated as compatible with anemia. Systemic physical examination revealed no significant abnormalities in other organs.

Biochemical analyses revealed anemia, mild thrombocytopenia, a slight increase in GLOB levels, and a significant increase in fSAA levels (Table 1). X-rays imaging performed for imaging revealed enlargement in the abdominal region, especially in the spleen (Figure 1).

Table 1. Biochemical changes before and after surgery

Parameters	Pre-operative	Post-operative
WBC (10 ⁹ /L)	5.56	17.93
RBC (10 ¹² /L)	2.80	4.04
HGB (g/L)	53	69
HCT (%)	18.0	22.9
MCV (fL)	64.1	56.6
MCH (pg)	18.9	17
MCHC (g/L)	295	300
PLT (10 ⁹ /L)	26	265
fSAA (ug/mL)	113.4	5
GLO (g/L)	58.4	35.6
TP (g/L)	86.1	78,6
ALB (g/L)	27.7	34.1
ALT (U/L)	28	72
AST (U/L)	10	28
GGT (U/L)	0.9	1,3
BUN (mmol/L)	8.1	9.47
CRE (umol/L)	66	76
GLU (mmol/L)	5.11	6.9

Abbreviations: WBC (White Blood Count), RBC (Red Blood Cells), HGB (Hemoglobin), HCT (Hematocrit), MCV (Mean Corpuscular Volume), MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin), MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration), PLT (Platelets), fSAA (Cat Serum Amyloid A Protein), GLOB (Globulin), TP (Total Protein), ALB (Albumin), ALT (Alanine Aminotransferase), AST (Aspartate Aminotransferase), GGT (Gamma Glutamyl Transferase), BUN (Urea), CRE (Creatine), GLU (Glucose).

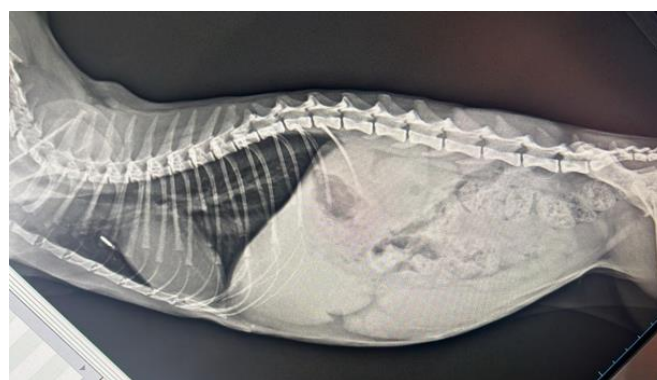


Figure 1. Abdominal Lateral X-ray of the Case

Ultrasonography revealed splenomegaly and a heterogeneous tissue structure in the spleen (Figure 2). No other organ involvement was observed in the evaluation of other organs in the abdominal cavity with suspicion of metastasis. With the support of clinical findings, laboratory results, and imaging techniques, the cat was diagnosed with splenic lymphoma and treatment was initiated.

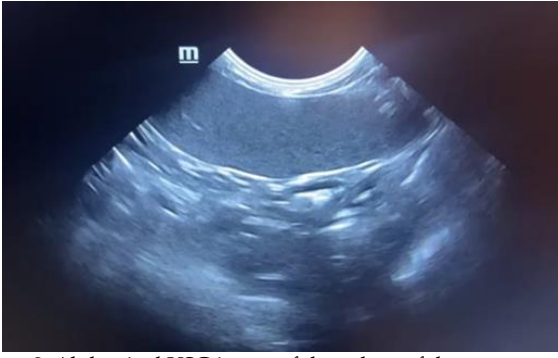


Figure 2. Abdominal USG image of the spleen of the case.

As part of the treatment, a surgical splenectomy was performed first. Postoperatively, iron supplements, Vitamin B12 injections, NSAIDs, opioids, and broad-spectrum antibiotics were administered.



Figure 3. Postoperative spleen specimen image of the case

In addition, high-calorie food and supplementary vitamins were given to increase appetite and improve nutritional status. As a result of the splenectomy operation, a 300-gram, 32-cm-long spleen was removed from the patient and sent for pathological examination for definitive diagnosis (Figure 3). The diagnosis of splenic lymphoma was confirmed as a result of the histopathological examination conducted by Kastamonu University Veterinary Pathology Diagnosis and Analysis Laboratory with report number N24/2066.

Discussion and Conclusion

Early diagnosis and rapid intervention in the treatment of malignant neoplasms such as lymphoma positively affect the prognosis. This case report demonstrates the importance of veterinarians considering splenic lymphoma in patients presenting

with similar clinical symptoms. In complete blood counts of cats and dogs with lymphoma, nonregenerative anemia and leukocytosis are frequently encountered abnormalities (Gavazza, Lubas et al. 2008, Günay Uçmak, Koenhemi et al. 2021, Alan, Bilgin et al. 2022).

Studies on cats and dogs with lymphoma report a decrease in RBC, MCHC, HCT, HGB, WBC, and MCH levels (Alan, Bilgin et al. 2022, Phillips, Naskou et al. 2022). In parallel with the literature, our study confirmed the presence of anemia by observing a decrease in red blood cell (RBC), Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), hematocrit test (HCT), hemoglobin test (HGB), white blood cells (WBCs), and mean corpuscular hemoglobin (MCH) levels. Thrombocytopenia has also been reported in cats and dogs with lymphoma (Grindem, Breitschwerdt et al. 1994, Graff, Spangler et al. 2014). In our study, similar to the literature, a mild thrombocytopenia was detected in our patient cat.

As a result; After the successful splenectomy performed on the patient, a significant improvement in general health status was observed. It has been observed that supportive treatments applied during the treatment process play an important role in preventing complications and accelerating recovery. Emphasizing the importance of early diagnosis and appropriate intervention in order to diagnose and effectively treat splenic lymphoma in cats, it is thought to be vital for veterinarians to make a comprehensive assessment and create a correct diagnosis and treatment plan in similar cases.

References

- Alan, E. M., Bilgin, Z., & Koenhemi, L. (2022). Mycoplasma spp. ile Enfekte Kedilerde Trombosit Sayısı ve Trombosit İndekslerinin İncelenmesi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(1), 43-48.
- Ettinger, S. N. (2003). Principles of treatment for canine lymphoma. *Clinical techniques in small animal practice*, 18(2), 92-97.
- Gavazza, A., Lubas, G., Valori, E., & Gugliucci, B. (2008). Retrospective survey of malignant lymphoma cases in the dog: clinical, therapeutical and prognostic features. *Veterinary research communications*, 32, 291-293.
- Graff, E. C., Spangler, E. A., Smith, A., Denhere, M., & Brauss, M. (2014). Hematologic findings predictive of bone marrow disease in dogs with multicentric large-cell lymphoma. *Veterinary Clinical Pathology*, 43(4), 505-512.
- Grindem, C. B., Breitschwerdt, E. B., Corbett, W. T., Page, R. L., & Jans, H. E. (1994). Thrombocytopenia associated with neoplasia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(6), 400-405.
- Uçmak, Z. G., Koenhemi, L., Uçmak, M., Or, M. E., Bamaç, Ö. E., Gürgen, H. Ö., & Yaramış, Ç. P. (2021). Evaluation of platelet indices and complete blood count in canine mammary tumors. *Acta Scientiae Veterinariae*, 49.
- Phillips, C., Naskou, M. C., & Spangler, E. (2022). Investigation of platelet measurands in dogs with hematologic neoplasia. *Veterinary Clinical Pathology*, 51(2), 216-224.