
FİZYOLOJİDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Hilal ADİL

FİZYOLOJİDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Hilal ADİL

yaz
yayınları

2024

FİZYOLOJİDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Hilal ADİL

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5547-35-4

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Pathophysiologic Aspects of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy	1
<i>Damla AYKORA</i>	
Kanser Tedavisinde Yeni Bir Hedef: Büyüme Faktörü Reseptörleri.....	7
<i>Ziad JOHA, Ayşegül ÖZTÜRK</i>	
Tiroit Hormonları ve Beyin Gelişimi.....	28
<i>Erhan Caner AKKAYA</i>	
Yaşlanma Sürecinin İki Yüzü: Sarkopeni ve Kırılganlık.....	45
<i>Meva Nur SEZEN, Seher NASIRCILAR ÜLKER</i>	

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

PATHOPHYSIOLOGIC ASPECTS OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Damla AYKORA¹

1. HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) is the lack of oxygen, glucose, and blood flow to the brain that accounts for neurological disorders in newborns. The incidence of perinatal hypoxia can be classified as follows; antepartum 20%, intrapartum 35%, postnatal 10%. Following birth, the infant tries to inspire one or two times and primary apnea occurs. After that, the infant tries to make a second inspiration, and it goes on for 5 or 10 min until terminal apnea occurs. If effective resuscitation is not performed at this stage neurological dysfunctions begin to shape (KAMACI et al., 1996). Cerebrovascular autoregulation provides the functionality of the brain and regulates the vascular contractions and dilatation for the maintenance of the blood supply, Arterial blood pressure abnormalities damage the blood flow to the brain. Before asphyxia, the hypertension response is presented by the regulatory systems. While the asphyxia continues, due to lacking carbohydrate storage in the heart, hypotension occurs. The term infants born with asphyxia showed the dysfunction of cerebrovascular autoregulation. Moreover, an increase in venous pressure, PaCO₂, and prematurity also triggers the dysfunctionality of cerebrovascular autoregulation. The mentioned factors are all presented in the main pathological mechanisms of HIE.

HIE corresponds to physiological, cellular, and molecular dysfunctions and may lead to mortality (Allen & Brandon, 2011). While in developed countries, 1-8 of 1000 births result in HIE, in developing countries HIE is the leading cause of 15-20% mortality. The hypoxic conditions during the neonatal period are the main crucial reason for HIE. Infants with HIE mostly die following birth, while survivors suffer from neurological disorders during their lifespans including cerebral palsy, learning disabilities, and visual, and auditory disabilities (Park et al., 2023). Due to the devastating results of HIE, the main underlying mechanisms have not yet been elucidated, and a gold-standard treatment method does not exist. Here, the pathophysiological aspects and treatment options will be summarized.

¹ Öğretim Görevlisi, Bitlis Eren Üniversitesi, SHMYO, Tıbbi Teknik Hizmetler, İlk ve Acil Yardım, damlaykora@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6094-4754.

2. PATHOPHYSIOLOGY OF HIE

The main underlying pathological mechanism is claimed as the inadequate oxygen and glucose supply to the brain cells. This unexpected condition occurs during the intrapartum period of gestation and lowers placental blood flow called asphyxia. Mainly, HIE pathophysiology is based on mitochondrial ATP production failure, oxidative stress, apoptosis, and acidosis-triggered glutamate cytotoxicity.

Infants are unprotected against oxidative stress, and antioxidant protection is still lacking. Due to this, HIE leads to oxidative stress and the production of reactive oxygen species (ROS). ROS damages to nucleic acids, proteins, lipids, and DNA degeneration. On the other hand, cellular calcium metabolism is one of the most important contributors to cellular maintenance. During the HIE process, calcium influx or efflux disrupts and probably attenuates neurodegeneration over NMDA receptors. The deficiency of oxygen and glucose supply during HIE conditions triggers the over-release of glutamate that stimulates NMDA channels and stimulates increased influx of calcium into neurons. As long been known mitochondria is one of the most important cellular components which is responsible for cell energy production and cycle. HIE causes alteration in mitochondrial functions including energy-producing failure, intracellular calcium accumulation, and decreased ROS scavenging ability. Glutamate excitotoxicity is generally used to identify excessive activation of excitatory receptors. These receptors increase glutamate excitatory effects and elevate membrane depolarization leading to ion channel abnormality and over influx of calcium into the neurons. Overall, underlying pathological mechanisms of HIE have devastating effects on fetal or infant brain function and produce innate immune responses.

The symptoms may be subscripted as acute and seconder presented symptoms which show up following hypoxic exposure. The acute symptoms include consuming adenosine triphosphate (ATP) resources, and the lack of ATP supply triggers the inactivation of ion pumps, lactic acid overdeposition, and dysfunction of the cellular cycle. As a result, the striking result of the acute stage symptoms is neuronal death (Wheaton & Chandel, 2010). Hypoxic adaptive response is a main mechanism related to the acute stage. Mechanisms. The activation of hypoxic adaptive response is induced by hypoxia-inducible factors (HIF). The inadequate oxygen flow to cells triggers HIF translation and other

signaling pathways to provide cellular viability. There are mainly three HIFs which are HIF-1, HIF-2, and HIF-3 presented in the human body for oxygen-related responses. While HIF-1 is presented in all tissues, HIF-2 presentation is limited in endothelial cells, type II pneumocytes, cardiomyocytes, interstitial cells, renal fibroblasts, and hepatocytes (Shimoda et al., 2019). HIF-1 stimulates the up-regulation of genes which activate oxygen supply to tissues. HIF-1 also corresponds to the transcriptional activation of phosphofructokinase (PFK) and lactate dehydrogenase A (LDHA) like enzymes which have key roles in the glycolytic pathway. The HIF family is the main regulator of apoptosis-inducing and endothelial homeostasis. HIF-1 and HIF-2 both target vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), glucose transporter-1 (GLUT-1) and erythropoietin (EPO) activation (Cui et al., 2017; Oladipupo et al., 2011). The second stage in HIE is the reperfusion phase which could be triggered either in the uterus or after birth. During this phase the blood flow to the brain is re-started and oxygen supply to the neurons begins. In this stage, some brain functions and pH regulation have been provided but required energy sources can also be maintained until 48 hours. That means neuronal death is ongoing. The lack of energy sources in this stage has devastating effects on the neuronal development of infants until 1 to 4 years of life (Greco et al., 2020).

3. CONVENTIONAL THERAPIES FOR HIE

At present HIE treatment involves symptomatic approaches, anticonvulsive targets, EPO, and hypothermia application. Preventing seizures, body fluid maintenance, and supporting vascular and hematologic disorders are urgent for promising outcomes. HIE requires multidisciplinary collaborating including a well-experienced hospital team and diagnostic tools for long-term positive outcomes (Nair & Kumar, 2018).

Hypothermia is the most common treatment approach for HIE. Hypothermia is reported as protective and provides neurodegeneration in humans and animals. Hypothermia application procedure within the first 6 postnatal hours to reduce neurological impairment and or the risk of death. moderate to severe. Hypothermia includes a cooling cap or whole-body process at 33.5 °C for 72 h, after in which the newborn is cooled for three days and slowly re-warmed to the normal body temperature. Different medicinal agents are combined with hypothermia such as calcium channel inhibitors, glutamate receptors, EPO, or phenobarbital. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is one of

the propositions for HI treatment. Date, there is no improved treatment method other than hypothermia for HIE. Despite the availability and positive outcomes, 40%of hypothermia treated infants die or survive with neurological disabilities. Other therapies involve neurological improvement in the following years of life. Behavioral and emotional therapies, sensory integration, speech and language therapies, and occupational and massage therapies are widely applied to the survivors.

From the experimental bench, there are various research aimed at developing a novel therapy method for those not so far from birth. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is one of the most preferred methods for experimental studies. HBOT indicated promising results in most of the experimental studies. HBOT prevented neuronal loss and maintained brain total weight, improved neurological dysfunction, and neuronal survival. HBOT has started to apply in some countries. Previous studies indicated that HBOT also has lower side effects such as retinopathy at <3.0 ATA and improved neurological dysfunction (Mielecki et al., 2024). However, there is still a lack of knowledge of the main effects of HBOT (Gong et al., 2022). HBOT therapy alleviates brain edema, provides vascular growth, decreases inflammatory responses, and enhances neuron survival. In a study established on stroke patients, HBOT application increased cell numbers and decreased apoptosis in different brain areas (Sankaran et al., 2019). In a previous study based on neonates, HBOT in different pressures protected myelin injury suppressed reactivation of astrocytes and microglia, inhibited neuroinflammation, and balanced oxidative and antioxidant capacity (Xue et al., 2023). Based on preliminary results, HBOT provides promising effects and seems to be an alternative or a good choice for combination with hypothermia treatment. It was suggested that various drugs such as ephedrine may produce maintained results. Further studies are still required to elucidate the effectiveness of HBOT application preferences.

REFERENCES

- Allen, K. A., & Brandon, D. H. (2011). Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn and Infant Nursing Reviews : NAINR*, 11(3), 125. <https://doi.org/10.1053/J.NAINR.2011.07.004>
- Cui, X. G., Han, Z. T., He, S. H., Wu, X. Da, Chen, T. R., Shao, C. H., Chen, D. L., Su, N., Chen, Y. M., Wang, T., Wang, J., Song, D. W., Yan, W. J., Yang, X. H., Liu, T., Wei, H. F., & Xiao, J. (2017). HIF1/2 α mediates hypoxia-induced LDHA expression in human pancreatic cancer cells. *Oncotarget*, 8(15), 24840. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.15266>
- Gong, X. B., Feng, R. H., Dong, H. M., Liu, W. H., Gu, Y. N., Jiang, X. Y., Lou, Y. H., Xu, J., & Dou, Q. L. (2022). Efficacy and Prognosis of Hyperbaric Oxygen as Adjuvant Therapy for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis Study. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 707136. <https://doi.org/10.3389/FPED.2022.707136>
- Greco, P., Nencini, G., Piva, I., Scioscia, M., Volta, C. A., Spadaro, S., Neri, M., Bonaccorsi, G., Greco, F., Cocco, I., Sorrentino, F., D'Antonio, F., & Nappi, L. (2020). Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica*, 120(2), 277–288. <https://doi.org/10.1007/S13760-020-01308-3>
- Kamacı, R., Ökten, A., & Mocan, H. (1996). Hipoksik İskemik Ensefalopati. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*, 5(4), 158–164. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-hipoksik-skemik-ensefalopati-51302.html>
- Mielecki, D., Godlewski, J., & Salinska, E. (2024). Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of hypoxic/ischemic injury upon perinatal asphyxia—are we there yet? *Frontiers in Neurology*, 15, 1386695. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2024.1386695/BIBTEX>
- Nair, J., & Kumar, V. H. S. (2018). Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children (Basel, Switzerland)*, 5(7). <https://doi.org/10.3390/CHILDREN5070099>

Oladipupo, S., Hu, S., Kovalski, J., Yao, J., Santeford, A., Sohn, R. E., Shohet, R., Maslov, K., Wang, L. V., & Arbeit, J. M. (2011). VEGF is essential for hypoxia-inducible factor-mediated neovascularization but dispensable for endothelial sprouting. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(32), 13264–13269. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1101321108/-DCSUPPLEMENTAL>

Park, J., Park, S. H., Kim, C., Yoon, S. J., Lim, J. H., Han, J. H., Shin, J. E., Eun, H. S., Park, M. S., & Lee, S. M. (2023). Growth and developmental outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Scientific Reports* 2024 13:1, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50187-0>

Sankaran, R., Radhakrishnan, K., & Sundaram, K. R. (2019). Hyperbaric oxygen therapy in patients with hypoxic ischemic encephalopathy. *Neurology India*, 67(3), 728–731. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.263236>

Shimoda, L. A., Yun, X., & Sikka, G. (2019). Revisiting the role of hypoxia-inducible factors in pulmonary hypertension. *Current Opinion in Physiology*, 7, 33–40. <https://doi.org/10.1016/J.COPHYS.2018.12.003>

Wheaton, W. W., & Chandel, N. S. (2010). Hypoxia. 2. Hypoxia regulates cellular metabolism. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 300(3), C385. <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.00485.2010>

Xue, R., Pan, S., & Guo, D. (2023). Effect of Hyperbaric oxygen on myelin injury and repair after hypoxic-ischemic brain damage in adult rat. *Neuroscience Letters*, 794, 137015. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2022.137015>

KANSER TEDAVİSİNDE YENİ BİR HEDEF: BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRLERİ

Ziad JOHA¹

Ayşegül ÖZTÜRK²

1. GİRİŞ

Kanser, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve 2020 yılında tahmini 10 milyon ölümle ikinci önde gelen ölüm nedenidir (Siegel, Miller, & Jemal, 2020). Kanser ölümlerinin büyük çoğunluğu, lokal nüks ve/veya uzak organ/doku metastazından kaynaklanmaktadır (Mahvi, Liu, Grinstaff, Colson, & Raut, 2018). Kanser tedavisinin başarısızlığının başlıca nedenlerinden biri, tümör mikroçevresi (TME) antitümör tedavinin geliştirilmesinde tamamen veya kısmen göz ardı edilmesidir (Fang & DeClerck, 2013). Kanser progresyonu TME'nin fizyolojik durumu ile yakından ilişkili olduğundan, tümör progresyonuna önemli ölçüde katkıda bulunan neoplazik olmayan stromal bileşenleri hedeflemek kanser tedavisi için düşünülmektedir (Wu vd., 2021)cancers greatly depend on their surrounding tumor microenvironment (TME. Kanser heterojen doğası, sürekli klonal genişleme ve mutasyona uğramış hücrelerin kontrolsüz büyümesi, kan ve lenf damarlarına invazyon ve ekstrasvazyon, disseminasyon ve son olarak uzak organlara metastaz ile karakterizedir. Tümör mikroçevresinde, hücrelere, anjiyogenez süreciyle oluşan düzensiz ve sızdıran kan damarları yoluyla besin maddeleri sağlanır (Dai, Zhou, Chen, Xu, & Chen, 2019). Sürücü mutasyonlar tarafından başlatılan premalign epitel hücreleri, ek onkojenik mutasyonlar biriktirebilir, ancak genişlemeleri ve metastatik karsinomlara ilerlemesi, esas olarak GF'ler tarafından düzenlenen çok adımlı bir sürece bağlıdır. Büyüme faktörleri, kinaz aktivitesine sahip transmembran reseptörlere bağlanan ve hücre içi sinyal yollarını (örneğin MAPK, PI3K, PLC- γ) aktive ederek STAT ve SMAD gibi transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonunu ve hedef genlerin transkripsiyonunu indükleyen polipeptitlerdir.

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

² Departments of Therapy and Rehabilitation, Vocational School of Health Services, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

Tümörün büyümesi ve yayılması sürecinde, hücrelerin aktifleşmesini sağlayan moleküler mekanizmalar ve bu mekanizmaları tetikleyen büyüme faktörleri sürekli olarak etkileşimde bulunur (Witsch, Sela, & Yarden, 2010) Hücre zarlarında veya sitoplazmada eksprese edilen büyüme faktörü reseptörleri (GFR'ler), hücre büyümesi, hayatta kalması, anjiyogenez ve metastazda önemli roller oynar. GFR'lerin amplifikasyonu, klasik kemoterapilere ve hedeflenen moleküllere karşı doğal ve edinilmiş direnç oluşturur. Artartacak büyüme sinyalleri, programlanmış hücre ölümü olan apoptozu inhibe etmek için ölüm sinyalleri ile farklı şekilde etkileşime girer. Buna göre, GFR'ler tarafından aracılık edilen sinyaller, tümör mikroçevresinin karmaşıklığını artırmak için işbirliği içinde çalışır (Dai vd., 2019). Bu metinde, farklı büyüme faktörü reseptörlerinin (GFR'ler) kanser gelişimindeki önemi ve bu reseptörleri hedef alan yeni tedavi yöntemleri üzerine odaklandık.

2. EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), hücre dışı ligand bağlama alanı ve sitoplazmatik tirozin kinaz alanından oluşan bir trans-membran glikoproteinidir. EGFR, dört ilişkili reseptör tirozin kinazdan oluşan bir aileye aittir ve hücre proliferasyonu, apoptoz, anjiyogenez ve metastatik yayılmayı içeren hücre sinyal yollarında anahtar bir aracı olarak görev yapar (Ayati vd., 2020). EGFR ailesi, EGFR (HER1/ErbB1), ErbB2 (HER2/neu), ErbB3 (HER3) ve ErbB4 (HER4) dahil olmak üzere ortak yapısal elementlere sahip dört farklı üyeyi içerir (Ayati vd., 2020). EGFR ailesinin her bir üyesi normal hücre büyümesi ve gelişiminin güçlü aracısıdır {Formatting Citation}. Reseptörlerin hücre içi tirozin kinaz alanının aktivasyonu ve oto-fosforilasyonu, RAS/RAF/MEK, STAT ve PI3K/AKT/mTOR gibi birkaç aşağı yönlü sinyal yolunu başlatır. Daha sonra sitoplazmada birden fazla olayın meydana gelmesi hücre çoğalmasına, hayatta kalmasına ve apoptozun inhibisyonuna yol açar (Schwartz & Murray, 2011). Hücre sinyalleme yollarındaki kritik rolü nedeniyle EGFR, kanser tedavisinde birincil hedef haline gelmektedir. Baş, boyun, meme, akciğer, kolonorektal, prostat, böbrek, pankreas, yumurtalık ve beyin kanserleri gibi çeşitli insan tümörlerindeki EGFR aşırı ekspresyonu, hormonal tedaviye, sitotoksik ajanlara ve radyoterapiye direnç göstererek tedavi sonuçlarını hayal kırıklığına uğratmaktadır (Ayati vd., 2020). Buna göre, uluslararası kılavuzlar, daha yüksek etkinlik ve güvenlik nedeniyle standart kemoterapiye göre bu ajanların tercih edilmesi nedeniyle, EGFR mutasyonu olan ileri evre hastalarda birinci basamak tedavi olarak anti-EGFR ajanlarını önermektedir (Masters vd., 2015).

2.1. EGF Reseptörünü Hedeflemek

Monoklonal antikolar ve küçük molekül tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler), anti-EGFR tedavilerinde iki önemli klinik farmakolojik yaklaşımdır (Martinelli, De Palma, Orditura, De Vita, & Ciardiello, 2009). Anti-EGFR monoklonal antikoları, EGFR reseptörlerinin inaktif ekstrasellüler alanına seçici bağlanma için bir rakip olarak hareket eder ve ligand indüklenmiş EGFR tirozin kinaz aktivasyonunu bloke eder. Küçük molekül EGFR TKI'leri, EGFR'nin hücre içi tirozin kinaz alanına bağlanmak için adenosin 5' trifosfat (ATP) ile rekabet eder ve böylece EGFR oto-fosforilasyonunu ve aşağı akış sinyallesini inhibe eder (Toolabi vd., 2020). Bugüne kadar, bir dizi monoklonal antikor ve küçük molekül EGFR inhibitörü klinik kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, içsel (primer) ve edinilmiş (sekonder) olarak sınıflandırılan kemoresistans, anti-EGFR tedavisinin yanıt oranlarını düşürmektedir (Ayati vd., 2020). Kanser tedavisinde EGFR'ı hedef alan ilaçlar (anti-EGFR terapileri) geliştirildiğinden beri, EGFR'in tirozin kinaz aktivitesini engelleyen yüzlerce küçük molekül (EGFR TKI'leri) üretildi ve bu ilaçlar, etkinliklerine göre birinci, ikinci ve üçüncü nesil olarak sınıflandırıldı. Bu ilaçlara karşı en sık görülen direnç mekanizmalarından biri, EGFR geninde T790M adı verilen bir mutasyonun ortaya çıkmasıdır. Bu mutasyon, birinci ve ikinci nesil EGFR TKI'lerinin etkisini azaltır (Ayati vd., 2020). Bu nedenle, T790M mutasyonunu hedef alan üçüncü nesil EGFR TKI'leri geliştirildi. Ancak, bu yeni ilaçlara karşı da C797S adı verilen başka bir mutasyonun gelişmesiyle direnç oluştu. Bu durum üzerine, C797S mutasyonunu da hedef alabilecek dördüncü nesil EGFR TKI'leri geliştirilmeye başlandı ve şu anda bu ilaçların etkinliği klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir (Ohashi vd., 2013) EGFR, ALK, MET, IGF-1R, BRAF, PI3K, and MEK.

- EGFR geni L858R ve del19 mutasyonlarına karşı birinci nesil EGFR TKI'ler

Epidermal büyüme faktör reseptör tirozin kinaz inhibitörleri (EGFR TKI) olarak bilinen yüzlerce küçük molekül sentezlenmiş ve in vitro/in vivo çalışmalarda etkinlikleri değerlendirilmiştir. Bu bileşiklerin çoğunluğu, tirozin kinazın ATP bağlanma bölgesine reversibel olarak bağlanarak enzimin aktivitesini inhibe ederler (Rosell vd., 2012). Klinik çalışmalar, bu moleküllerin platin bazlı kemoterapötik ajanlara kıyasla daha iyi tolerabilite ve etkinlik profiline sahip olduğunu göstermiştir. Gefitinib ve erlotinib gibi EGFR-TKI'ler,

spesifik EGFR gen mutasyonları olan, özellikle ekzon 19'daki delesyonlar ve ekson 21'deki L858R mutasyonu olan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hastalarının tedavisinde etkili olmuştur (Ayati vd., 2020; Soria vd., 2015). Bununla birlikte, çoğunlukla T790M mutasyonuna bağlı olarak direnç gelişimi bunların uzun vadeli etkinliğini sınırlar. Bu mutasyon, EGFR'nin ATP bağlama cebini değiştirerek birinci nesil TKI'lerin afinitesini azaltır ve onları etkisiz hale getirir. Bu direnç mekanizmalarını anlamak, ilaç direncinin üstesinden gelmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için yeni hedefe yönelik tedaviler geliştirmek açısından çok önemlidir (Ayati vd., 2020).

- EGFR geni T790M mutasyonuna karşı ikinci nesil EGFR TKI'ler

İkinci nesil EGFR TKI'ler, afatinib, dacomitinib, neratinib, canertinib ve pelitinib gibi, T790M mutasyonunun neden olduğu birinci nesil TKI'lere direnci aşmak için tasarlanmıştır (Ou, 2012). Bu ilaçlar, hem wild-type hem de mutant formları hedefleyerek EGFR proteinine kovalent olarak bağlanır. Afatinib, umut verici klinik sonuçlar göstermiş ve kullanım için onaylanmıştır, ancak diğer ikinci nesil TKI'ler şiddetli yan etkiler ve düşük klinik etkinlik ile sınırlıdır (Ayati vd., 2020).

- Üçüncü nesil EGFR TKI'ler

Birinci ve ikinci nesil EGFR TKI'lerine dirençli, non-küçük hücreli akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında, üçüncü nesil mutant-seçici EGFR TKI'ler umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu ilaçlar, çoğunlukla aminopirimidin yapısına sahip olup, EGFR proteinindeki Cys797 adlı bir amino aside kovalent bağlanarak çalışır ve özellikle T790M mutasyonunu taşıyan EGFR'yi hedefler (Cheng, Nair, & Murray, 2016). Bugüne kadar birçok üçüncü nesil EGFR TKI geliştirilmiş olsa da, yüksek etkinliği ve düşük yan etkileriyle osimertinib, T790M mutasyonlu NSCLC hastalarında onaylanan tek ilaçtır. Buna ek olarak, olmutinib, ilk olarak 2016 yılında Kore'de lokal olarak ilerlemiş veya metastatik EGFR T790M pozitif NSCLC hastalarının tedavisi için piyasaya sürülen bir diğer T790M-seçici EGFR-TKI'dir (Ayati vd., 2020).

- Dördüncü nesil EGFR TKI'ler

Dördüncü nesil EGFR inhibitörleri, özellikle EGFR C797S mutasyonunu aşmak için tasarlanmıştır. Bu ilaçlar, hedef proteinin ATP bağlama bölgesine

değil, farklı bir bölgeye bağlanarak etki gösterirler. EAI001 ve EAI045 gibi bileşikler, bu yeni yaklaşımın örnekleridir. EAI001, T790M mutasyonuna sahip EGFR'yi oldukça seçici bir şekilde inhibe ederken, EAI045 ise hem T790M hem de C797S mutasyonlarına karşı etkilidir. Ancak, EAI045'in klinik çalışmalardaki performansı, EGFR dimerizasyonunu engelleyen bir antikorla birlikte kullanıldığında daha iyi sonuçlar vermiştir. Bu, allosterik inhibitörlerin, diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında daha etkili olabileceğini göstermektedir (Jia vd., 2016). EAI045, is reported that is selective for certain drug-resistant EGFR mutants, but spares the wild-type receptor; combination therapy of EAI045 with EGFR-dimerization-blocking antibodies is effective in mouse models of lung cancer driven by mutant versions of EGFR that are resistant to all previously developed inhibitors. Currently available small-molecule inhibitors targeting epidermal growth factor receptor (EGFR).

3. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ

IGF-IR, hücre büyümesinde ve hayatta kalmasında rol oynayan bir reseptör tirozin kinazdır. A ve β alt birimlerinden oluşur ve ikincisi tirozin kinaz alanını içerir [3]. Ligand bağlandıktan sonra, reseptör, PI3K/Akt/mTOR ve Raf/MEK/ERK dahil olmak üzere aşağı yönlü sinyalleme yollarını aktive eder. Ek olarak, IGF-IR, nükleusa taşınabilir, transkripsiyonel bir ko-aktivasör olarak hareket edebilir ve hücre döngüsü ilerlemesini teşvik edebilir. Nükleer IGF-IR, kolorektal karsinom dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde ileri evre hastalık ve tedavi direnci ile ilişkilendirilmiştir. IGF-IR ve ligandlarının aşırı ekspresyonu, akciğer, meme, kolon, prostat, glioblastoma ve melanom gibi çeşitli malignitelerde sıklıkla gözlemlenmektedir (Michely Chen, Qi, Perrino, Hashimoto, & Brodt, 2020). Yüksek serum IGF-I seviyeleri, birçok kanser türü için prognostik bir belirteç olarak kabul edilmekte olup, tümörögenizde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Shanmugalingam, Bosco, Ridley, & Van Hemelrijck, 2016). Hayvan modellerinde IGF-I seviyelerindeki düşüş, tümör insidansını ve progresyonunu azaltarak, IGF-I'in kanser gelişimindeki kritik önemini desteklemektedir (Chhabra, Waters, & Brooks, 2011). Ek olarak, hem hayvan modellerinde hem de insan çalışmalarında doku IGF-I düzeylerinin tümör oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (W. Y. Kim vd., 2009). Ancak, IGF-I'in kesin kaynağı ve dolaşım ve lokal IGF-I seviyelerinin malign progresyona göreli katkısı hala belirsizdir. IGF ligandları, biyolojik etkinliklerini belirleyen IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler) ile sıkı kompleksler oluşturur. Bu bağlanma, IGF'lerin dolaşımdaki miktarını ve hedef hücrelere ulaşımını

etkileyerek, biyolojik aktivitelerini düzenler. Çalışmalar, kan dolaşımındaki IGFBP seviyelerinin düşük olmasının, çeşitli kanser türlerinde görülme riskini artırdığını göstermiştir. IGF-IR eksenini hedeflemek, kanser tedavisinde umut verici bir strateji olarak ortaya çıkmıştır ve reseptörü hedeflemek veya ligand biyoyararlığını azaltmak için çeşitli inhibitörler geliştirilmektedir (Michely Chen vd., 2020).

3.1. IGF-I Reseptörünü Hedeflemek

Birçok insanlaştırılmış veya tamamen insan anti-IGF-IR antikoru, cixutumumab, figitumumab, dalotuzumab, ganitumab, teprotumumab, robatumumab, istiratumab, BIIB022 ve AVE1642 dahil olmak üzere klinik çalışmalara girmiştir (Pollak, 2012). Ancak, bu ilaçların çoğu, insülin direnci, hiperinsülinemi, hafif hiperglisemi ve hayal kırıklığı yaratan tedavi yanıtları gibi engeller nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (Pollak, 2012). Potansiyel direncin üstesinden gelmek ve etkinliği artırmak için, kemoterapi veya diğer RTK inhibitörleri ile kombinasyon tedavisi (Michely Chen vd., 2020; Ramalingam vd., 2011) ve XGFR ve Istiratumab gibi birden fazla kinazı hedefleyen bispesifik antikorların geliştirilmesi gibi çeşitli stratejiler araştırılmıştır (Kundrandra vd., 2020; Schanzer vd., 2016) providing a strong rationale for the combined inhibition of IGF-1R and EGFR signaling in cancer therapy. We describe the design, affinity maturation, in vitro and in vivo characterization of the bispecific anti-IGF-1R/EGFR antibody XGFR*. XGFR* is based on the bispecific IgG antibody XGFR, which enabled heterodimerization of an IGF-1R binding scFab heavy chain with an EGFR-binding light and heavy chain by the “knobs-into-holes” technology. XGFR* is optimized for monovalent binding of human EGFR and IGF-1R with increased binding affinity for IGF-1R due to affinity maturation and highly improved protein stability to oxidative and thermal stress. It bears an afucosylated Fc-portion for optimal induction of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). Antikora ek olarak, Masoprocol, Linsitinib, BMS-754807, AXL1717 ve XL-228 gibi IGF-IR’ı hedefleyen küçük molekül tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu inhibitörler, potansiyel olarak hem IGF-IR hem de insülin reseptörü (IR-A) sinyallemesini inhibe ederek avantaj sağlayabilirken, aynı zamanda insülin sinyallemesini bozma ve metabolik yan etkiler riskini taşımaktadır (Buck vd., 2010) we asked whether IR is tumorigenic and whether IR-AKT signaling contributes to resistance to IGF-1R inhibition. Both IGF-1R and IR(A).

3.2. IGF-Ligandlarını Hedeflemek

IGF-IR sinyallemesini bloke etmenin alternatif bir yaklaşımı, ligandları hedefleyerek reseptöre biyoyararlıklarını azaltmaktır. Bu yaklaşım, insülin aracılı metabolik fonksiyonları doğrudan etkilemeden IGF-IR ve IR-A kaynaklı mitogenik sinyallemeyi inhibe edebilir (de Bono vd., 2020; Michely Chen vd., 2020). İki ikili IGF-I/IGF-II nötralize edici antikör olan Dusigtumab ve Xentuzumab, Faz I klinik çalışmalarına girmiş ve minimal yan etkiler göstermiştir. Ancak, etkinlikleri kanser hücrelerindeki IGF-IR'ın hücre yüzeyi ekspresyon seviyeleriyle sınırlı olabilir (Tian & Kreeger, 2014)the IGF system is complex with two receptors (IGF1R, IGF2R).

4. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ

Anjiyogenez, yeni kan damarlarının oluşumu, hem embriyonik gelişimde hem de yaraların iyileşmesinde hayati öneme sahip, sıkı bir şekilde düzenlenen bir süreçtir. Ne yazık ki, tümörler de bu doğal süreci kendi avantajlarına kullanarak hızlı büyüme ve vücudun farklı bölgelerine yayılma (metastaz) için gerekli olan yeni kan damarlarını oluşturur (Folkman, 2007) Bu süreçte, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve onun reseptörü VEGFR-2 oldukça önemli bir rol oynar. Bu nedenle, kanser tedavisinde VEGF/VEGFR yolunu hedef alan ilaçlar geliştirilmiştir ve bu ilaçlar hasta sağlığı üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Ancak, tümör hücreleri bu tedavilere karşı direnç geliştirebilir ve farklı büyüme faktörlerini (örneğin PDGF ve FGF) kullanarak yeni damar oluşumunu devam ettirebilir. Bu durum, kanser tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılar. Bu bağlamda, birden fazla büyüme faktörünü aynı anda hedefleyen kombinasyon tedavileri, kanser tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Zhao & Adjei, 2015) (VEGF. VEGF-A, hem hipoksiye bağlı transkripsiyonel düzenlemeler hem de diğer sinyal yolları aracılığıyla tümörlerde aşırı ifade edilen güçlü bir anjiyojenik büyüme faktörüdür. Hipoksiye yanıt olarak hipoksi-indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α) stabilize olur ve doğrudan VEGF-A transkripsiyonunu teşvik eder (George & Kaelin, 2003). VHL (von Hippel-Lindau) genindeki genomik değişiklikler, böbrek hücreli karsinomda sıklıkla görülen, HIF yolunu ve VEGF-A sekresyonunu düzensizleştirebilir. Ek olarak, EGFR gibi reseptör tirozin kinazlarının aktivasyonu, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde, normoksik koşullarda bile HIF-1 α seviyelerini artırabilir ve VEGF-A üretimini teşvik edebilir. Bu durum, bazı kanserlerde VEGF-A'yı hedef alan tedavilerin

daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (Patel vd., 2023). VEGF-A, biyolojik etkilerini tümör endotelyumundaki VEGFR-2'ye bağlanarak gösterir (Patel vd., 2023). Ligand bağlanması, VEGFR-2 otofosforilasyonunu ve hücre proliferasyonu, hayatta kalma, migrasyon ve geçirgenliği teşvik eden PI3K, Akt ve MAPK gibi aşağı yönlü sinyalleme yollarının aktivasyonunu tetikler (Kawasaki vd., 2008). VEGF, kısmen endotel hücrelerinin filizlenmesini, mitozunu ve göçünü uyarak tümör içinde yeni kan damarlarının oluşumunu yönlendirir. VEGF sadece kanser hücreleri tarafından değil, aynı zamanda endotel hücreleri ve fibroblastlar da dahil olmak üzere stromal hücreler tarafından da üretilir. VEGFR-1 çoğunlukla myeloid hücrelerde, VEGFR-2 öncelikle endotel hücrelerinde ve bazen tümör hücrelerinde, VEGFR-3 ise öncelikle lenfatik endotel hücrelerinde eksprese edilir (Patel vd., 2023).

4.1. VEGF/VEGFR hedefleme ajanları

VEGF/VEGFR yolunun ilk terapötik hedeflenmesi, VEGF-A'ya karşı bir monoklonal antikor kullanılarak gerçekleştirildi (K. J. Kim vd., 1993). VEGF blokajı, tümör damarlarında bir azalmaya neden oldu ve tümör büyüme inhibisyonunun altında yatan mekanizmanın tümör anjiyogenez inhibisyonu ve ardından tümör perfüzyonundaki azalma olduğu hipotezini destekledi. VEGF-A, doğrudan tümör hücresi invazyonunu ve hareketliliğini destekler (Oommen, Gupta, & Vlahakis, 2011) ve bağışıklık yanıtını baskılar (Lee, Yang, Chon, & Kim, 2020). VEGF, endotel hücre proliferasyonu, migrasyon ve geçirgenliğini uyarır. Ayrıca, VEGF-A, dolaşım endotel progenitor hücrelerinin ve olgun endotel hücrelerinin toplanmasını indükler, bu da tümör anjiyogenezine katkıda bulunur (Patel vd., 2023). VEGF'yi hedefleyen ajanlar, kanser tedavisinde önemli bir etki yaratmıştır. VEGF-A'ya karşı bir monoklonal antikor olan Bevacizumab, çeşitli kanserlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. VEGFR2'yi hedefleyen Ramucirumab, mide ve akciğer kanserlerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Patel vd., 2023). Sunitinib, sorafenib ve pazopanib gibi çoklu kinaz inhibitörleri, VEGFR, PDGFR ve c-kit gibi birden fazla büyüme faktörü reseptörünü hedefleyerek tümör büyümesini yavaşlatır (Nakagawa vd., 2019). Sunitinib, sorafenib ve pazopanib gibi çoklu kinaz inhibitörleri, VEGFR, PDGFR ve c-kit gibi birden fazla büyüme faktörü reseptörünü hedefleyerek tümör büyümesini yavaşlatır (Van Cutsem vd., 2012). VEGF inhibitörleri tek başlarına kullanılabilirken, genellikle kemoterapi, immünoterapi ve diğer hedefli tedavilerle birlikte daha etkili sonuçlar verir. Böylece, tümör büyümesi farklı yönlerden engellenerek tedavi başarısı artırılmaya çalışılır (Hosaka vd., 2020; Le

vd., 2021). VEGF/VEGFR sinyalleşmesinin tümör büyümesi ve ilerlemesindeki önemi göz önüne alındığında, çok sayıda yeni terapi geliştirilmektedir. VEGFR'ler, FGFR1 ve CSF1R'yi (koloni stimüle edici faktör 1 Reseptörü) hedefleyen çoklu hedefli bir inhibitör olan Sulfatinib, klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir (Xu vd., 2020). VEGF-A ve c-MET'i hedefleyen kombinasyon terapileri, VEGF/VEGFR inhibisyonuna direnci aşmak için araştırılmaktadır. DLL4 ((Delta benzeri ligand 4) ve VEGF-A'yı hedefleyen bispesifik antikolar gibi CTX-009, klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. VEGFR1/2/3 inhibitörü Fruquintinib de klinik çalışmalarda araştırılmaktadır (Patel vd., 2023).

5. FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ

Fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler), hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak çeşitli hücresel süreçleri tetikler. Bu faktörler, vücudun normal gelişiminde ve işleyişinde hayati öneme sahiptir. Ancak, FGF sinyalleşmesindeki bozulmalar, birçok kanser türünün oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, FGF sinyal yolunu hedef alan tedaviler, kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Arnedos, Andre, Soria, & Dieci, 2013). Fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR'ler), hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli rol oynayan bir protein ailesidir. Çeşitli kanser türlerinde FGFR'lerde görülen genetik değişiklikler, bu reseptörleri kanser tedavisi için potansiyel bir hedef haline getirmiştir. Bu nedenle, FGFR'leri inhibe eden farklı ilaçlar (örneğin, küçük molekül inhibitörler, antikolar) geliştirilmekte ve klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. İlk çalışmalar, FGFR'lere ek olarak diğer büyüme faktörü reseptörlerini de inhibe eden çok amaçlı ilaçları kullanmıştır (Krook vd., 2020). Örneğin, ponatinib, dovitinib ve nintedanib gibi ilaçlar, hem FGFR'leri hem de diğer birçok kinazı inhibe ederek tümör büyümesini yavaşlatabilir (Sharma vd., 2019). Dovitinib gibi seçici olmayan inhibitörlerin yaygın bir yan etkisi olan toksisite, klinik uygulamalarını sınırlamaktadır. Ancak, bu tür inhibitörler, tedaviye dirençli klonların ortaya çıkmasına neden olabilecek ikincil mutasyonların önlenmesinde potansiyel bir avantaja sahiptir (Sharma vd., 2019). Örneğin, ponatinib, kronik myeloid lösemi hastalarında imatinibe direnç kazandıran BCR-ABL T315I kapıcı mutasyonuna karşı etkinlik göstermiştir ve şu anda bu hasta popülasyonunun tedavisi için onaylanmıştır (Gainor & Chabner, 2015). Şu anda FGFR-mutasyonlu kanserler için klinik çalışmalarda incelenen diğer seçici olmayan tirozin kinaz inhibitörleri arasında nintedanib, regorafenib,

derazantinib, zotatifin, anlotinib, MAX40279, ve sunitinib yer almaktadır (Krook vd., 2020; Mazzaferro vd., 2018). Seçici olmayan FGFR inhibitörlerinin geniş hedef spektrumu, klinik uygulamalarda toksisite riskini artırır. Bu nedenle, FGFR ailesindeki tüm üyeleri (pan-FGFR) hedefleyen geri dönüşümlü tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Ancak, LY287445 ve erdafitinib gibi birkaç istisna dışında, bu inhibitörlerin FGFR4'e afiniteleri düşüktür. (Perera vd., 2017) Alofanib ise, FGFR2'yi allosterik bir bağlanma mekanizmasıyla inhibe eden seçici bir inhibitördür (Tsimafeyeu vd., 2016). Pan-FGFR inhibitörlerinin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri iyileştirmek amacıyla, kovalent bağlanma mekanizmasına sahip geri dönüşümsüz inhibitörler üzerine yoğunlaşmıştır. Klinik geliştirme aşamasındaki futibatnib gibi pan-FGFR kovalent inhibitörler, hedef proteinle kovalent adüktler oluşturarak uzun süreli inhibisyon sağlar (Kalyukina vd., 2019). Fisogatinib gibi diğer kovalent inhibitörler ise FGFR4 izoformuna yüksek seçicilik gösterir (Krook vd., 2020). Monoklonal antikorlar, FGFR reseptörlerini hedef alan biyolojik ajanlar olarak kanser tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Bu antikorlar, reseptörün ligand bağlanma bölgesini bloke ederek sinyali kesintiye uğratabilir veya doğrudan tümör hücresine toksik bir yük taşıyabilir. GP369 ve BAY 1187982 gibi erken dönem monoklonal antikorlar bu prensibe dayalı olarak geliştirilmiştir, ancak BAY 1187982'nin klinik kullanımında bazı yan etkiler gözlemlenmiştir (S. B. Kim vd., 2019). FGFR-2 hedefli tedavilerde, özellikle bemarituzumab dikkat çekmektedir. Bu ilaç, FGFR2-IIIb'yi hedefler ve ADCC (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) mekanizmasını kullanır. Gastrik kanser için Faz 3 klinik çalışmalarda incelenmektedir (Catenacci vd., 2019). FGFR-3 hedefli tedavilerde ise MFGR1877S öne çıkmaktadır. Bu ilaç, hem normal hem de mutasyona uğramış FGFR3 proteinlerini hedefler ve ADCC'yi indükler. Faz 1 klinik çalışmalarını tamamlamıştır (Qing vd., 2009; Trudel vd., 2012). Vofatamab, FGFR3 reseptörünü hedefleyen bir monoklonal antikor olarak ürotelyal hücreli karsinoma tedavisinde incelenmektedir. Klinik çalışmalarda, docetaxel ile kombinasyon halinde kullanıldığında iyi tolere edildiği gözlemlenmiştir. İlk bulgular, pembrolizumab ile birlikte kullanıldığında, FGFR3 mutasyonu olmayan hastalarda bile tedaviye yanıt verme potansiyeli olduğunu düşündürmektedir (Krook vd., 2020).

6. TROMBOSİT TÜREMİŞ BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ (PDGFR)

Trombositten türemiş büyüme faktörleri (PDGF'ler) ve PDGF reseptörleri (PDGFR'ler) çeşitli tümörlerde eksprese edilir. PDGF/PDGFR sinyalleme yolunun aktivasyonu, fosfatidilinositol 3 kinaz/protein kinaz B yolu ve mitojenle aktive edilen protein kinaz/ekstrasellüler sinyalle düzenlenen kinaz yolu dahil olmak üzere çoklu aşağı akım yollarını modüle ederek kanser proliferasyonu, metastaz, invazyon ve anjiyogenez ile ilişkilidir. Bu nedenle, PDGF/PDGFR sinyalleme yolunu hedeflemek, kanser tedavisi için etkili bir strateji olarak gösterilmiştir ve buna göre, son birkaç on yılda bu alanda büyük ilerleme kaydedilmiştir (Zou vd., 2022).

6.1. Kanser Tedavisinde PDGF/PDGFR Hedefleme

PDGF ligandlarını hedeflemek, tüm PDGF/PDGFR sinyallesini inhibe etmek için etkili bir yaklaşımdır. Örneğin, MOR8457, spesifik olarak PDGF-BB'ye bağlanan ve onu nötralize eden bir PDGF antikorudur. Mekanistik olarak, PDGF-BB dimeri, iki MOR8457 molekülü ile bağlandıktan sonra bükülür, bu da PDGFR β bağlanma epitopunu uzaysal olarak maskeler ve PDGF/PDGFR yolunu bloke eder (Kuai vd., 2015). PDGF-CC sinyallesini kesmek de umut verici bir tedavi yöntemidir. Örneğin, yüksek afiniteli monoklonal antikor 6B3, PDGF-CC indüklenmiş PDGFR α fosforilasyonunu ve aktivasyonunu etkili bir şekilde nötralize edebilirken iyi bir güvenlik profiline sahiptir (Li vd., 2018). Aptamerler, belirli hedeflere yüksek afinite ve özgüllük ile bağlanan tek zincirli DNA veya RNA oligonükleotidlerdir. PDGF'yi hedefleyen aptamerler, sinyal yollarını aşağı regüle edebilir. Örneğin, bir PDGF-BB aptameri, Ras/Raf/MEK/ERK yolunu bloke ederek tümör hücresi çoğalmasını engeller (Zou vd., 2022). AX102, bir başka aptamer, PDGF-B eylemlerini bloke eder ve tümör damarlarının perisit kapsamını azaltır (Falcon vd., 2011). Monoklonal antikorlar PDGFR'leri hedefleyebilir ve inaktive edebilir. Olaratumab, PDGFR α 'ya yüksek afinite ile bağlanan tam insan IgG1 monoklonal antikorudur. Son çalışmalar, olaratumab'ın tek başına veya gemsitabin ve dosetaksel ile kombinasyon halinde, PDGFR α eksprese eden tümörlerin büyümesini inhibe edebileceğini göstermiştir. Ligand stimülasyonundan önce, olaratumab PDGFR α fosforilasyonunu bloke eder ve PDGF ile uyarılan AKT ve ERK1/2 aktivasyonunu inhibe eder (Lowery vd., 2018). CP-673451, PDGF reseptörlerini hedefleyen ve hem doğrudan hem de kan damarı oluşumunu azaltarak tümör büyümesini inhibe eden yeni bir ilaçtır.

PDGF tarafından aktive edilen sinyal yollarını bloke ederek çalışır (Yang vd., 2018). İmatinib ve Sorafenib, diğer hedeflerin yanı sıra PDGF reseptörlerini de hedefleyen daha eski ilaçlardır. Lösemi ve karaciğer kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılmışlardır(Zou vd., 2022).

7. SONUÇ

Büyüme faktörü reseptörleri, kanser gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu reseptörleri hedefleyen tedaviler, kanser tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır. Ancak, bu tedavilerin etkinliği ve güvenliği ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Özellikle, kanser hücrelerinin bu tedavilere karşı direnç geliştirme mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Ayrıca, farklı kanser türlerindeki GFR ekspresyon düzeyleri ve mutasyon durumları arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

Arnedos, M., Andre, F., Soria, J. C., & Dieci, M. V. (2013). Fibroblast growth factor receptor inhibitors as a cancer treatment: From a biologic rationale to medical perspectives. *Cancer Discovery*, 3(3), 264–279. Retrieved from <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0362/32381/P/FIBROBLAST-GROWTH-FACTOR-RECEPTOR-INHIBITORS-AS-A>

Ayati, A., Moghimi, S., Salarinejad, S., Safavi, M., Pouramiri, B., & Foroumadi, A. (2020). A review on progression of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors as an efficient approach in cancer targeted therapy. *Bioorganic Chemistry*, 99, 103811. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2020.103811>

Buck, E., Gokhale, P. C., Koujak, S., Brown, E., Eyzaguirre, A., Tao, N., ... Miglarese, M. R. (2010). Compensatory insulin receptor (IR) activation on inhibition of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R): rationale for cotargeting IGF-1R and IR in cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(10), 2652–2664. Retrieved from <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0318>

Catenacci, D. V. T., Tesfaye, A., Tejani, M., Cheung, E., Eisenberg, P., Scott, A. J., ... Wainberg, Z. (2019). Bemarituzumab With Modified Folfox6 For Advanced Fgfr2-Positive Gastroesophageal Cancer: Fight Phase Iii Study Design. *Future Oncology*, 15(18), 2073–2082. Retrieved from <https://doi.org/10.2217/FON-2019-0141>

Cheng, H., Nair, S. K., & Murray, B. W. (2016). Recent progress on third generation covalent EGFR inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(8), 1861–1868. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2016.02.067>

Chhabra, Y., Waters, M. J., & Brooks, A. J. (2011). Role of the growth hormone–IGF-1 axis in cancer. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 6(1), 71–84. Retrieved from <https://doi.org/10.1586/EEM.10.73>

Dai, S., Zhou, Z., Chen, Z., Xu, G., & Chen, Y. (2019). Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs): Structures and Small Molecule Inhibitors. *Cells* 2019, Vol. 8, Page 614, 8(6), 614. Retrieved 23 November 2024 from <https://doi.org/10.3390/CELLS8060614>

de Bono, J., Lin, C. C., Chen, L. T., Corral, J., Michalarea, V., Rihawi, K., ... Cheng, A. L. (2020). Two first-in-human studies of xentuzumab, a humanised insulin-like growth factor (IGF)-neutralising antibody, in patients with advanced solid tumours. *British Journal of Cancer*, 122(9), 1324–1332. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/S41416-020-0774-1>

Falcon, B. L., Pietras, K., Chou, J., Chen, D., Sennino, B., Hanahan, D., & McDonald, D. M. (2011). Increased Vascular Delivery and Efficacy of Chemotherapy after Inhibition of Platelet-Derived Growth Factor-B. *The American Journal of Pathology*, 178(6), 2920–2930. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.AJPAT.2011.02.019>

Fang, H., & DeClerck, Y. A. (2013). Targeting the tumor microenvironment: from understanding pathways to effective clinical trials. *Cancer Research*, 73(16), 4965–4977. Retrieved from <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-0661>

Folkman, J. (2007). Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nature Reviews. Drug Discovery*, 6(4), 273–286. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/NRD2115>

Gainor, J. F., & Chabner, B. A. (2015). Ponatinib: Accelerated Disapproval. *The Oncologist*, 20(8), 847–848. Retrieved from <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2015-0253>

George, D. J., & Kaelin, W. G. (2003). The von Hippel-Lindau protein, vascular endothelial growth factor, and kidney cancer. *The New England Journal of Medicine*, 349(5), 419–421. Retrieved from <https://doi.org/10.1056/NEJMP030061>

Hosaka, K., Yang, Y., Seki, T., Du, Q., Jing, X., He, X., ... Cao, Y. (2020). Therapeutic paradigm of dual targeting VEGF and PDGF for effectively treating FGF-2 off-target tumors. *Nature Communications*, 11(1). Retrieved from <https://doi.org/10.1038/S41467-020-17525-6>

Jia, Y., Yun, C. H., Park, E., Ercan, D., Manuia, M., Juarez, J., ... Eck, M. J. (2016). Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors. *Nature* 2016 534:7605, 534(7605), 129–

132. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/nature17960>

Kalyukina, M., Yosaatmadja, Y., Middleditch, M. J., Patterson, A. V., Smaill, J. B., & Squire, C. J. (2019). TAS-120 Cancer Target Binding: Defining Reactivity and Revealing the First Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) Irreversible Structure. *ChemMedChem*, 14(4), 494–500. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/CMDC.201800719>

Kawasaki, K., Watabe, T., Sase, H., Hirashima, M., Koide, H., Morishita, Y., ... Miyazawa, K. (2008). Ras signaling directs endothelial specification of VEGFR2⁺ vascular progenitor cells. *The Journal of Cell Biology*, 181(1), 131–141. Retrieved from <https://doi.org/10.1083/JCB.200709127>

Kim, K. J., Li, B., Winer, J., Armanini, M., Gillett, N., Phillips, H. S., & Ferrara, N. (1993). Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature*, 362(6423), 841–844. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/362841A0>

Kim, S. B., Meric-Bernstam, F., Kalyan, A., Babich, A., Liu, R., Tanigawa, T., ... Berlin, J. (2019). First-in-Human Phase I Study of Aprutumab Ixadotin, a Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Antibody–Drug Conjugate (BAY 1187982) in Patients with Advanced Cancer. *Targeted Oncology*, 14(5), 591–601. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/S11523-019-00670-4/FIGURES/3>

Kim, W. Y., Jin, Q., Oh, S. H., Kim, E. S., Youn, J. Y., Dong, H. L., ... Lee, H. Y. (2009). Elevated epithelial insulin-like growth factor expression is a risk factor for lung cancer development. *Cancer Research*, 69(18), 7439–7448. Retrieved from <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3792.654864/P/ELEVATED-EPITHELIAL-INSULIN-LIKE-GROWTH-FACTOR>

Krook, M. A., Reeser, J. W., Ernst, G., Barker, H., Wilberding, M., Li, G., ... Roychowdhury, S. (2020). Fibroblast growth factor receptors in cancer: genetic alterations, diagnostics, therapeutic targets and mechanisms of resistance. *British Journal of Cancer* 2020 124:5, 124(5), 880–892. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01157-0>

Kuai, J., Mosyak, L., Brooks, J., Cain, M., Carven, G. J., Ogawa, S., ... Pullen, N. (2015). Characterization of Binding Mode of Action of a Blocking Anti-

Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)-B Monoclonal Antibody, MOR8457, Reveals Conformational Flexibility and Avidity Needed for PDGF-BB to Bind PDGF Receptor- β . *Biochemistry*, 54(10), 1918–1929. Retrieved from https://doi.org/10.1021/BI5015425/SUPPL_FILE/BI5015425_SI_001.PDF

Kundrandu, M., Gracian, A. C., Zafar, S. F., Meiri, E., Bendell, J., Algül, H., ... Ko, A. H. (2020). Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of istiratumab (MM-141) plus nab-paclitaxel and gemcitabine versus nab-paclitaxel and gemcitabine in front-line metastatic pancreatic cancer (CARRIE). *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(1), 79–87. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2019.09.004>

Le, X., Nilsson, M., Goldman, J., Reck, M., Nakagawa, K., Kato, T., ... Garon, E. B. (2021). Dual EGFR-VEGF Pathway Inhibition: A Promising Strategy for Patients With EGFR-Mutant NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology : Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 16(2), 205–215. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2020.10.006>

Lee, W. S., Yang, H., Chon, H. J., & Kim, C. (2020). Combination of anti-angiogenic therapy and immune checkpoint blockade normalizes vascular-immune crosstalk to potentiate cancer immunity. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(9), 1475–1485. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/S12276-020-00500-Y>

Li, H., Zeitelhofer, M., Nilsson, I., Liu, X., Allan, L., Gloria, B., ... Eriksson, U. (2018). Development of monoclonal anti-PDGF-CC antibodies as tools for investigating human tissue expression and for blocking PDGF-CC induced PDGFR α signalling in vivo. *PLOS ONE*, 13(7), e0201089. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.020108>

Lowery, C. D., Blosser, W., Dowless, M., Knoche, S., Stephens, J., Li, H., ... Stancato, L. (2018). Olaratumab exerts antitumor activity in preclinical models of pediatric bone and soft tissue tumors through inhibition of platelet-Derived growth factor receptor α . *Clinical Cancer Research*, 24(4), 847–857. Retrieved from <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1258/116684/AM/OLARATUMAB-EXERTS-ANTI-TUMOR-ACTIVITY-IN>

Mahvi, D. A., Liu, R., Grinstaff, M. W., Colson, Y. L., & Raut, C. P. (2018). Local Cancer Recurrence: The Realities, Challenges, and Opportunities for New Therapies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 488. Retrieved from <https://doi.org/10.3322/CAAC.21498>

Martinelli, E., De Palma, R., Orditura, M., De Vita, F., & Ciardiello, F. (2009). Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer therapy. *Clinical and Experimental Immunology*, 158(1), 1–9. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/J.1365-2249.2009.03992.X>

Masters, G. A., Temin, S., Azzoli, C. G., Giaccone, G., Baker, S., Brahmer, J. R., ... Johnson, D. H. (2015). Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 33(30), 3488–3515. Retrieved from https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1342/SUPPL_FILE/Z1342-MASTERS-ADDENDUM-TEXT.XHTML

Mazzaferro, V., El-Rayes, B. F., Droz dit Busset, M., Cotsoglou, C., Harris, W. P., Damjanov, N., ... Shaib, W. L. (2018). Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *British Journal of Cancer* 2018 120:2, 120(2), 165–171. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0334-0>

Michely Chen, Y., Qi, S., Perrino, S., Hashimoto, M., & Brodt, P. (2020). Targeting the IGF-Axis for Cancer Therapy: Development and Validation of an IGF-Trap as a Potential Drug. *Cells* 2020, Vol. 9, Page 1098, 9(5), 1098. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/CELLS9051098>

Nakagawa, K., Garon, E. B., Seto, T., Nishio, M., Ponce Aix, S., Paz-Ares, L., ... Dakhil, S. (2019). Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 20(12), 1655–1669. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30634-5)

Ohashi, K., Sequist, L. V., Arcila, M. E., Lovly, C. M., Chen, X., Rudin, C. M., ... Pao, W. (2013). Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. *Clinical Cancer Research*, 19(9), 2584–2591. Retrieved from <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3173/85822/AM/CHARACTERISTICS-OF-LUNG-CANCERS-HARBORING-NRAS>

Oommen, S., Gupta, S. K., & Vlahakis, N. E. (2011). Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) induces endothelial and cancer cell migration through direct binding to integrin $\alpha_9\beta_1$: identification of a specific $\alpha_9\beta_1$ binding site. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(2), 1083–1092. Retrieved from <https://doi.org/10.1074/JBC.M110.175158>

Ou, S. H. I. (2012). Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): A better mousetrap? A review of the clinical evidence. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 83(3), 407–421. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2011.11.010>

Passaro, A., Guerini-Rocco, E., Pochesci, A., Vacirca, D., Spitaleri, G., Catania, C. M., ... de Marinis, F. (2017). Targeting EGFR T790M mutation in NSCLC: From biology to evaluation and treatment. *Pharmacological Research*, 117, 406–415. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2017.01.003>

Patel, S. A., Nilsson, M. B., Le, X., Cascone, T., Jain, R. K., & Heymach, J. V. (2023). Molecular Mechanisms and Future Implications of VEGF/VEGFR in Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 29(1), 30. Retrieved from <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1366>

Perera, T. P. S., Jovcheva, E., Mevellec, L., Vialard, J., De Lange, D., Verhulst, T., ... Lorenzi, M. V. (2017). Discovery & pharmacological characterization of JNJ-42756493 (Erdafitinib), a functionally selective small-molecule FGFR family inhibitor. *Molecular Cancer Therapeutics*, 16(6), 1010–1020. Retrieved from [https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0589/86986/AM/](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0589/86986/AM/DISCOVERY-AND-PHARMACOLOGICAL-CHARACTERIZATION-OF)

Pollak, M. (2012). The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nature Reviews. Cancer*, 12(3), 159–169. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/NRC3215>

Qing, J., Du, X., Chen, Y., Chan, P., Li, H., Wu, P., ... Ashkenazi, A. (2009). Antibody-based targeting of FGFR3 in bladder carcinoma and t(4;14)-positive multiple myeloma in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(5), 1216–1229. Retrieved from <https://doi.org/10.1172/JCI38017>

Ramalingam, S. S., Spigel, D. R., Chen, D., Steins, M. B., Engelman, J. A., Schneider, C. P., ... Reck, M. (2011). Randomized phase II study of erlotinib in combination with placebo or R1507, a monoclonal antibody to insulin-like growth factor-1 receptor, for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(34), 4574–4580. Retrieved from <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.6799>

Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., ... Paz-Ares, L. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 13(3), 239–246. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)

Schanzer, J. M., Wartha, K., Moessner, E., Hosse, R. J., Moser, S., Croasdale, R., ... Klein, C. (2016). XGFR*, a novel affinity-matured bispecific antibody targeting IGF-1R and EGFR with combined signaling inhibition and enhanced immune activation for the treatment of pancreatic cancer. *MAbs*, 8(4), 811–827. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1160989>

Schwartz, P. A., & Murray, B. W. (2011). Protein kinase biochemistry and drug discovery. *Bioorganic Chemistry*, 39(5–6), 192–210. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2011.07.004>

Shanmugalingam, T., Bosco, C., Ridley, A. J., & Van Hemelrijck, M. (2016). Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers? *Cancer Medicine*, 5(11), 3353–3367. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/CAM4.871>

Sharma, M., Schilero, C., Peereboom, D. M., Hobbs, B. P., Elson, P., Stevens, G. H. J., ... Ahluwalia, M. S. (2019). Phase II study of Dovitinib in recurrent glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 144(2), 359–368. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/S11060-019-03236-6/METRICS>

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7–30. Retrieved from <https://doi.org/10.3322/CAAC.21590>

Soria, J. C., Wu, Y. L., Nakagawa, K., Kim, S. W., Yang, J. J., Ahn, M. J., ... Mok, T. S. K. (2015). Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): A phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*, 16(8), 990–998. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00121-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00121-7)

Tian, D., & Kreeger, P. K. (2014). Analysis of the quantitative balance between insulin-like growth factor (IGF)-1 ligand, receptor, and binding protein levels to predict cell sensitivity and therapeutic efficacy. *BMC Systems Biology*, 8(1). Retrieved from <https://doi.org/10.1186/S12918-014-0098-Y>

Toolabi, M., Moghimi, S., Bakhshaiesh, T. O., Salarinejad, S., Aghcheli, A., Hasanvand, Z., ... Foroumadi, A. (2020). 6-Cinnamoyl-4-arylaminothienopyrimidines as highly potent cytotoxic agents: Design, synthesis and structure-activity relationship studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 185, 111786. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2019.111786>

Trudel, S., Bergsagel, P. L., Singhal, S., Niesvizky, R., Comenzo, R. L., Bensinger, W. I., ... Stewart, K. (2012). A Phase I Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of MFGR1877S, a Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory t(4;14)-Positive Multiple Myeloma. *Blood*, 120(21), 4029. Retrieved from <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V120.21.4029.4029>

Tsimafeyeu, I., Ludes-Meyers, J., Stepanova, E., Daeyaert, F., Kochenkov, D., Joose, J. B., ... Tjulandin, S. (2016). Targeting FGFR2 with alofanib (RPT835) shows potent activity in tumour models. *European Journal of Cancer*, 61, 20–28. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2016.03.068>

Van Cutsem, E., Tabernero, J., Lakomy, R., Prenen, H., Prausová, J., Macarulla, T., ... Allegra, C. (2012). Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(28), 3499–3506. Retrieved from <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201>

Witsch, E., Sela, M., & Yarden, Y. (2010). Roles for Growth Factors in Cancer Progression. *Physiology*, 25(2), 85–101. Retrieved from <https://doi.org/10.1152/PHYSIOL.00045.2009/ASSET/IMAGES/LARGE/PHY0021000080004.JPEG>

Wu, F., Yang, J., Liu, J., Wang, Y., Mu, J., Zeng, Q., ... Zhou, H. (2021). Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021 6:1, 6(1), 1–35. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00641-0>

Xu, J., Shen, L., Zhou, Z., Li, J., Bai, C., Chi, Y., ... Su, W. (2020). Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet. Oncology*, 21(11), 1500–1512. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30496-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30496-4)

Yang, Y., Deng, Y., Chen, X., Zhang, J., Chen, Y., Li, H., ... Liu, B. (2018). Inhibition of PDGFR by CP-673451 induces apoptosis and increases cisplatin cytotoxicity in NSCLC cells via inhibiting the Nrf2-mediated defense mechanism. *Toxicology Letters*, 295, 88–98. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.TOXLET.2018.05.033>

Zhao, Y., & Adjei, A. A. (2015). Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy: Moving Beyond Vascular Endothelial Growth Factor. *The Oncologist*, 20(6), 660–673. Retrieved from <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2014-0465>

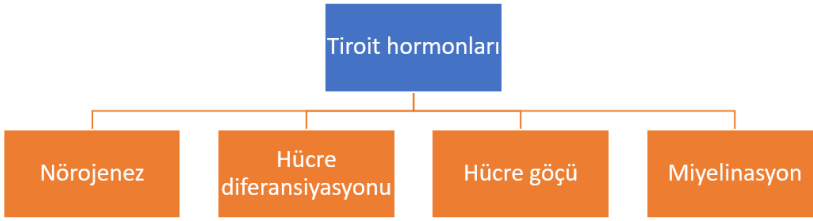
Zou, X., Tang, X. Y., Qu, Z. Y., Sun, Z. W., Ji, C. F., Li, Y. J., & Guo, S. D. (2022). Targeting the PDGF/PDGFR signaling pathway for cancer therapy: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 202, 539–557. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2022.01.113>

TİROİT HORMONLARI VE BEYİN GELİŞİMİ

Erhan Caner AKKAYA¹

1. GİRİŞ

Tiroit hormonları hem fetal ve postnatal dönemde beyin gelişimi için hem de yaşamın her döneminde beyin fonksiyonlarının sağlıklı olabilmesi için kritik öneme sahiptir. Tiroit hormonlarının; nörojenez, hücre diferansiyasyonu, miyelinasyon ve hücre göçü gibi beyin gelişimini yakından ilgilendiren birçok konuda önemli etkileri bulunmaktadır. Fetal ve postnatal dönemde görülen tiroit hormon eksikliği, kalıcı nöral defisitlere ve kognitif fonksiyonların gelişiminde önemli bozulmalara yol açmaktadır. Yetişkinlerde görülen tiroit hormon eksikliği ise duygudurum bozuklukları ve bilişsel işlev kaybı ile ilişkilendirilmiştir (1).



Şekil 1 Tiroit hormonlarının beyin gelişimindeki rolleri

Tiroit hormon eksikliğinin beyin gelişimi açısından oluş-turduğu sonuçlar birçok faktöre bağlıdır. Eksikliğin şiddeti, süre-si ve en önemlisi de başlangıç zamanı oluşacak beyin hasarının şiddetiyle yakından ilişkilidir (2).

2. TİROİT HORMONLARI

Tiroit bezi, larinksin hemen altında, trakeanın önünde bulunan kelebek şeklinde bir bezdir. Tiroit bezinde kalsitonin adı verilen kalsiyum düzenleyici bir hormon salgılayan C hücreleri ve tiroit hormonlarını salgılayan foliküler hücreler bulunmaktadır (3).

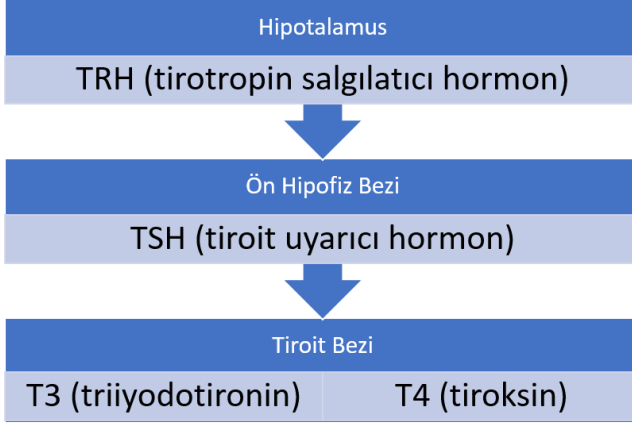
Tiroit hormonları, tirozin amino asidinden türetilen amin yapıda hormonlardır ve iyot elementi içerirler. Tiroit hormonlarının sentezi, duvarları

¹ Öğretim Görevlisi Doktor, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, erhan.akkaya@usak.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5265-5672.

tek katlı epitel hücrelerden oluşan küresel yapılar olan tiroit foliküllerinde gerçekleşir. Her folikülün merkezi kolloid adı verilen bir glikoprotein içerir. Kolloidi çevreleyen foliküler hücreler, tiroglobulin adı verilen bir glikoprotein ve tiroit hormonu sentezi için çeşitli enzimler içerir. Bu proteinler folikülün merkezine salgılanır. Foliküler hücreler kandaki iyodürü sodyum-iyodür simporter (NIS) ile hücre içine alır ve pendrin olarak bilinen bir anyon taşıyıcısı ile kolloide salgılar. İyodür kolloide girdiğinde, tiroit peroksidaz enzimi iyodür iyonundan bir elektron koparır ve tiroglobulin molekülündeki tirozine iyot ekler. Tirozine bir iyot eklenmesi monoiyodotirozin (MIT) oluşturur. İkinci bir iyot eklenmesi diiyodotirozin (DIT) oluşturur. Daha sonra MIT ve DIT birleşme reaksiyonlarına girer. Bir MIT ve bir DIT birleşerek triiyodotironini (T3); iki DIT birleşerek tetraiyodotironini (T4, tiroksin) oluşturur. Bu aşamada hormonlar hala tiroglobuline bağlıdır. Tiroglobulin-T3/T4 kompleksi foliküler hücrelere geri alınır. Hücre içi enzimler, T3 ve T4 hormonlarını tiroglobulin proteininden ayırır ve tiroit hormonları (T3 ve T4) kana salınır (3).

T3 ve T4, lipofilik moleküller oldukları için plazmada sınırlı çözünürlüğe sahiptir. Dolayısıyla, tiroit hormonları tiroit bağlayıcı globulin (TBG) gibi bazı plazma proteinlerine bağlanır. Plazmadaki tiroit hormonunun çoğu T4 formundadır ancak T3 biyolojik olarak üç ila beş kat daha aktif bir hormondur. Hedef dokular, T4'ten iyot koparmak için deiyodinaz adı verilen enzimleri kullanarak aktif T3'ün yaklaşık %85'ini üretirler. Birden fazla izoforma sahip tiroit reseptörleri, hedef hücrelerin çekirdeğindedir. Hormon bağlanması; yeni proteinlerin transkripsiyonunu, translasyonunu ve sentezini uyarır (4).

Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), tiroit uyarıcı hormon (TSH) olarak da bilinen ön hipofiz hormonunun salgılanmasını uyarır. TSH ise tiroit hormon sentezi ve salgılanması için tiroit bezini uyarır. Yetişkinlerde tiroit hormonlarının temel işlevi oksidatif metabolizma için substrat sağlamaktır. Tiroit hormonları termojeniktir ve çoğu dokuda oksijen tüketimini artırır. Tiroit hormonları ayrıca protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasını düzenlemek için diğer hormonlarla karmaşık ve dokuya özgü bir şekilde etkileşime girer (4).



Şekil 2 Hipotalamus-Hipofiz-Tiroit Bezi aksı

3. MATERNAL VE FETAL TİROİT HORMONLARI

T3 ve T4 hormonları plasentayı geçebilen hormonlardır. Kemirgenlerde implantasyondan birkaç gün sonra henüz fetal tiroit hormon sentezi başlamadan önce embriyoda tiroit hormonu tespit edilmiştir. Bu hormon maternal kaynaklı olup fetal tiroit hormonu sentezi başlayana kadar tek kaynaktır (5, 6). Sıçanlarda fetal tiroit hormonu sentezi başlayana kadarki dönemde beyin dokularında tiroit hormonu seviyeleri düşük tespit edilmiştir. E18'de fetal tiroit bezinde T3 ve T4 sentezinin başlamasıyla birlikte doğuma kadar beyin dokularında tiroit hormonu seviyelerinin hızla birkaç kat arttığı gösterilmiştir (7). Sıçanlarda gebe annelere tiroidektomi yapıp embriyolar için maternal tiroit hormonunun fetal beyin dokuları için önemi araştırılmıştır. Bu maternal hipotiroidizm modelinde doğum sonrasında serebral korteksteki tiroit hormon seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir. Ayrıca gebe annelere metimazol verilerek hem fetal hem maternal hipotiroidizm oluşturulduğunda ise doğum sonrasında beyindeki T3 ve T4 seviyeleri belirgin olarak düşmüştür. Bu sonuçlar doğumda sıçanlarda beyin T3 ve T4 seviyelerinin fetal tiroit bezinin baskın kontrolü altında olduğunu göstermektedir (8).

İnsanlarda fetal tiroit hormon sentezi 11. Gebelik haftasında başlar. Ancak tiroglobulin, tiroit peroksidaz ve TSH reseptör gen ekspresyonlarının 7. Haftada başladığı gösterilmiştir (9). 11. Haftadan itibaren serum toplam ve serbest T4 ve T3 zamanla artar. 11. Haftaya kadar fetüs için tiroit hormonunun

tek kaynağı maternaldir. 36. Haftada fetal serumda tiroit hormonları maksimum seviyeye ulaşır. Ancak bunun ne kadarının maternal kaynaklı olduğu günümüzde belirsizliğini korumaktadır (10, 11).

Her ne kadar fetal tiroit bezindeki gelişimsel anomalilere bağlı olarak ortaya çıkan konjenital hipotiroidizmin beyin gelişiminde ve fonksiyonlarında ciddi bozukluklara yol açtığı bilinse de ilk 11 haftadaki maternal hipotiroidizmin fetal beyin gelişimini nasıl etkilediğine dair veriler çelişkilidir (24). Ayrıca fetal tiroit hormon sentezi başladıktan sonrası için de maternal tiroit hormonlarının fetal beyin gelişiminde ne derecede önemli olduğu belirsizliğini korumaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda maternal hipotiroidizmin, fetal tiroit fonksiyonları normal olsa bile fetal beyin gelişimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (12, 13). İyot eksikliği olan bölgelerde gebeliğin erken dönemlerinde maternal hipotiroidizme sahip annelerin çocuklarında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu prevelansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (27). Maternal hipotiroidizmin fetal beyin gelişimi üzerinde etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur ancak bu durum özellikle ikinci trimesterin başından itibaren ortaya çıkan maternal hipotiroidizm için geçerlidir. İlk trimesterde fetal beyin sadece maternal kaynaklı tiroit hormonu etkisi altındayken görülen maternal hipotiroidizmin özellikle nörojenez süreçlerini olumsuz etkilediği bilinmektedir (14, 34).

Maternal tiroit hormonlarının özellikle fetal sentezin yetersiz olduğu durumlardaki koruyucu etkisi son derece önemlidir. Fetal tiroit hormonu sentezinin yetersiz olduğu konjenital hipotiroidizm durumlarında maternal kaynaklı hormonlar koruyucu etki gösterir. Bu nedenle doğumdan sonra konjenital hipotiroidizmin erken tespiti ve tedavisi ile beyin hasarının kalıcı olmasını önemli ölçüde önlenabilmektedir. Ancak hem fetal hem de maternal hipotiroidizm durumunda tedaviye erken bile başlansa beyin hasarı kalıcı olmaktadır (25).

4. TİROİT HORMONLARININ BEYİN DOKULARINA GEÇİŞİ

Tiroit hormonlarının kan-beyin bariyerini geçip beyin parankimindeki hücrelere girişinde bazı taşıyıcı proteinler görev almaktadır. MCT8 (Monocarboxylate Transporter 8) ve OATP1C1 (Organic Anion Transporting Polypeptide 1C1), tiroit hormonlarının taşınmasında görevli olan iki önemli taşıyıcı proteindir. MCT8, T4 ve T3; OATP1C1 ise T4 ve rT3 taşınmasında

görevlidir. Bu taşıyıcılar, tiroit hormonlarının hücre membranından geçmesini sağlayarak hormonların biyolojik etkilerini göstermesine olanak tanır. Bu iki taşıyıcının da farelerin kan-beyin bariyerinde bulunduğu gösterilmiştir. İnsanların kan-beyin bariyeri endotelinde MCT8 varlığı gösterilmiş olup OATP1C1 varlığı tartışmalıdır. Ancak beyin endotelinde OATP1C1 varlığı tartışmalı olsa da insan beyinde özellikle nöronlarda ve astrositlerde her iki taşıyıcı proteinin de yoğun şekilde eksprese edildiği bilinmektedir (15).

Tablo 1 Beyin dokularında tiroit hormon taşıyıcıları

	MCT8	OATP1C1
Bulunduğu hücreler	Nöron, Endotel, Astrosit, Oligodentrosit	Nöron, Astrosit, Oligodentrosit
Taşıdığı molekül	T4 ve T3	T4 ve rT3

Kemirgenlerde yapılan çalışmalar MCT8 knockout fare modellerinde farelerin ciddi nörolojik bozukluklar göstermediğini ortaya koymuştur. Bu modellerde OATP1C1 proteinlerinin ekspresyonunda gerçekleşen artış sayesinde yeterli miktarda tiroit hormonu beyin dokularına geçebilmektedir (16). Ancak insanlarda MCT8 mutasyonu durumunda Allan-Herndon-Dudley sendromu olarak bilinen ve mental retardasyon ile seyreden bir hastalık gelişmektedir. MCT8'in disfonksiyonu tiroit hormonunun beyin dokularına taşınmasının bozulmasına yol açar. Etkilenen bireyler genellikle ciddi mental retardasyon ve zayıf motor koordinasyonu gösterir. Ayrıca hastalarda; sosyal davranış bozuklukları ve tekrarlayan davranışlar dâhil olmak üzere otizm spektrum bozukluğu özellikleri görülür. Gecikmiş konuşma ve sınırlı iletişim yetenekleri yaygındır (17).

MCT8 mutasyonu olan 30 haftalık bir erkek etüs ve 11 yaşında solunum yetmezliğinden ölen bir erkek çocuğun beyin dokularının incelendiği bir çalışmada ikisinde de diffüz beyin hasarı tespit edilmiştir. Fetal beyinde kortikal ve serebellar gelişim geriliği, bozulmuş akson maturasyonu, hipomiyelinasyon ve bir sinaptogenez belirteci olan sinaptofizin ekspresyonunda yetersizlik tespit edilmiştir. 11 yaşındaki çocuğun beyinde de hipomiyelinasyon ve yetersiz sinaptogenez bulgularına ek olarak kortikal ve serebellar yapıda bozukluklar tespit edilmiştir (22). MCT8 mutasyonuna bağlı olarak fetal dönemde başlayan beyinde yetersiz tiroit hormon etkisine bağlı gelişen yapısal bozukluklar çocukluk döneminde de varlığını korumuştur (22). Bu bulgular tiroit hormonlarının beyin gelişimindeki önemi dair önemli verileri sunmaktadır.

5. BEYİNDE BULUNAN DEİYODİNAZLAR

Beyinde bulunan deiyodinazlar Dio2 ve Dio3'tür. Dio2, tiroit hormonlarının aktif formu olan T3'ü sentezlemek için gerekli olan bir enzimdir. Dio2 ekspresyonu çoğu beyin bölgesinde meydana gelir. Özellikle glial hücreler ve bazı nöronlar Dio2 eksprese eder (18). Glial hücreler olan astrositler beyindeki nöron sayısının yaklaşık on katı kadardır ve içerdiği Dio2 sayesinde T4'ten T3 sentezleyerek nöronların tiroit hormon ihtiyacını karşılamaktadır (19).

Dio3, tiroit hormonlarını inaktive eden bir enzimdir ve T3'ü T2'ye ve T4'ü rT3'e dönüştürür. Farelerde Dio3 eksikliği oluşturulan modellerde, beyinde yükselen tiroit hormonu seviyelerinin bir dizi nörogelişimsel ve davranışsal anormallığe yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum, Dio3'ün beyindeki tiroit hormonu etkilerinin düzenlenmesindeki kritik rolünü göstermektedir. Dio3, hem gelişmekte olan beyin dokularını hem de yetişkin beynini zamansız veya aşırı T3 etkisinden korur (20).

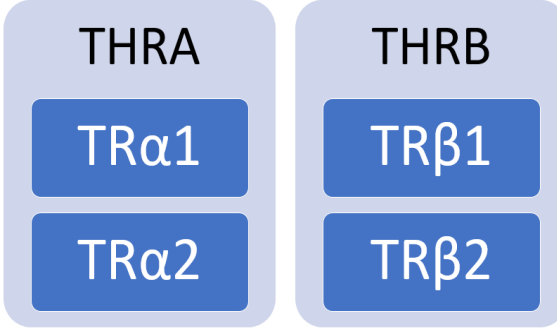
Tablo 2 Vücudumuzdaki deiyodinazlar ve fonksiyonları

Deiyodinaz Türü	Bulunduğu Dokular	Fonksiyon
Dio1	Karaciğer, böbrek, tiroit bezi	Sistemik T3 üretimi
Dio2	Beyin, hipofiz, kas, kahverengi yağ dokusu	Lokal T3 üretimi
Dio3	Beyin, plasenta, deri	Tiroit hormonlarının inaktivasyonu

Gelişen insan serebral korteksinde, Dio2 mRNA ve aktivitesi 7. Gebelik haftasında başlar. Dio2 ve Dio3'ün göreceli ekspresyonu, gelişim ilerledikçe T3 konsantrasyonlarının önemli bir belirleyicisidir. Bu göreceli ekspresyon hem farklı beyin gelişimi aşamalarında hem de farklı beyin bölgelerinde değişkenlik göstermektedir. 12-20 haftalık fetuslarda yapılan bir çalışmada kortekste T3 seviyeleri ve Dio2 aktivitesi yüksek; Dio3 aktivitesi ise çok düşük saptanmıştır. Serebellum, bazal ganglionlar, mezensefalon ve hipokampüste ise Dio3 aktivitesi yüksek, T3 seviyeleri ise düşük saptanmıştır (21). Bu bulgular beyinde Dio2 ve Dio3 aktivitelerinin zamansal ve bölgesel değişim gösterdiğini ve bu sayede tiroit hormonu seviyelerinin beyinde yerel olarak kontrol edildiğini göstermektedir.

6. BEYİNDE TİROİT HORMON RESEPTÖRLERİ

Vücudumuzda iki farklı gen olan THRA ve THRB, sırasıyla alfa ($TR\alpha 1$) ve beta ($TR\beta 1$, $TR\beta 2$) olmak üzere iki tiroit hormon reseptör tipini kodlar. THRA ayrıca T3'e bağlanmayan ve bir T3 reseptörü olmayan $TR\alpha 2$ 'yi kodlar (23).



Şekil 3 Tiroit hormonlarının reseptör genleri ve izoformları

Bu reseptörler hedef genlerdeki regülatuar bölgelerle etkileşime girerek gen ifadesini etkileyen nükleer reseptörler olup tiroit hormon reseptörlerinin (TR) beyinde en çok bulunan alt formu $TR\alpha 1$ 'dir (25). DNA'ya bağlı olarak bulunan TR'lere hormon bağlanması, reseptörün konformasyonel değişimini indükleyerek, ko-aktivatörlerin bağlanmasını ve transkripsiyonun uyarılmasını sağlar. Günümüzde tiroit hormonlarının bu genomik etkilerinin dışında hücre membranı ve sitoplazmadaki bazı reseptörler üzerinden non-genomik etkilerinin olduğu bilinse de T3 ve T4 etkilerini temel olarak gen ifadesini değiştirerek protein sentezi üzerinden sağlamaktadır (25).

İnsan fetüslerinde TR, yaklaşık 8-10 gebelik haftasından sonra tüm beyinden alınan hücre çekirdeklerinde protein düzeyinde tespit edilebilir seviyeye ulaşmaktadır. Sonraki haftalarda, reseptör konsantrasyonu beyinde hızla artar. Bu durum tiroit hormonlarının; ikinci trimester başında başlayıp devam eden nörojenez, hücre göçü, hücre diferansiyasyonu, hücre iskeletinin gelişimi, miyelinasyon ve sinaptogenez gibi gelişimsel süreçlerde birçok farklı gen ifadesini ve protein sentezini etkileyerek önemli bir rol oynadığı göstermektedir (26).

Erişkin beyinde bulunan tüm TR izoformlarının yaklaşık %70-80'ini TR α 1 oluşturmaktadır. Bu izoformlar beyin gelişim aşamalarında bölgesel ve zamansal olarak değişkenlik göstermektedir. Ayrıca bu izoformlar fonksiyonel anlamda da birbirinden farklılık göstermektedir. Örneğin; T3'ün serebellar granül hücre göçü ve gen ifadesi üzerindeki etkileri TR α 1 tarafından sağlanırken, Purkinje hücre farklılaşması üzerindeki etkiler hem TR α 1 hem de TR β izoformları tarafından sağlanır (28).

İzoformların bu fonksiyonel farklılıkları, farklı beyin bölgelerindeki farklı seviyedeki ekspresyonlarından veya TR izoformlarının efektörlerle spesifik etkileşiminden kaynaklanıyor olabilir. Serebellumda, reseptör alt tiplerinin farklı rolleri muhtemelen bölgesel olarak farklı ifade kalıplarından kaynaklanmaktadır, çünkü granüler hücre katmanında TR α 1 baskın olarak eksprese edilirken, purkinje hücreleri baskın olarak TR β 1 eksprese eder (29). TR β 2'nin hipofizde, retinada ve hipotalamusta yüksek seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (30). Bu reseptörlerin farklı beyin bölgelerindeki farklı seviyelerdeki ekspresyonuna ek olarak alfa ve beta izoformlarının hedef genleri farklı şekilde etkileyebildiği de bilinmektedir (30).

7. NÖROJENEZ VE HÜCRE DİFERANSİYASYONU

Nörojenez, nöronların oluşum sürecidir. Bu süreç, fetal dönemde yoğun bir şekilde gerçekleşirken, yetişkinlerde belirli beyin bölgelerinde sınırlı ölçüde devam eder. Nörojenez, insanlarda beşinci gebelik haftası civarında başlar ve büyük kısmı 25. Gebelik haftasına kadar gerçekleşir. Erişkin dönemde beyinde hipokampüste ve lateral ventrikül etrafında görülmeye devam eder (1).

Nörojenezin başlangıcında, nöroepitelyal hücreler Pax6, Neurog1/2 ve NeuroD gibi bazı genlerin ekspresyonunda artış görülür. NeuroD gen ifadesinin TR α 1 reseptör aktivasyonuna duyarlı olduğu gösterilmiştir (31). TR α 1 reseptör mutasyonunda nörojenez ile ilgili gen ifadelerindeki bozulmalara bağlı olarak insan korteks projenitör hücrelerinde anormal çoğalma tespit edilmiştir (32). Kortekste ortaya çıkan ilk nöronlar olan Cajal-Retzius hücrelerinin, kemirgenlerde ve insanlarda tiroit hormonlarına duyarlı olduğu gösterilmiştir (22, 33). İlk trimesterde gerçekleşen nörojenez açısından henüz fetal tiroit hormon sentezi başlamadığı için maternal tiroit hormonlarının önemli olduğu düşünülmektedir. Deney hayvanlarında yapılan bir maternal hipotiroidizm modelinde kortekste gerçekleşen nörojenezde önemli rolleri olan ara projenitör

hücrelerin sayısında azalma olduğu ve kontrole göre korteks kalınlığının düşük olduğu ortaya konmuştur (35).

Erişkin dönemde beyinde nörojenez bazı bölgelerde sınırlı şekilde gerçekleşir. Yetişkin beyinde nörojenez, lateral ventriküllerin yüzeyinin altında bulunan subventriküler bölge ve hipokampal dentat girusun granüler tabakasına bitişik olan subgranüler bölgede görülmeye devam eder. Hipotiroidizmin kemirgenlerin subventriküler ve hipokampal subgranüler bölgesinde nörojenezini sınırladığı gösterilmiştir. Bu durumun erişkin dönemde hipotiroidizme bağlı olarak ortaya çıkan duygudurum bozuklukları ve kognitif fonksiyon kayıpları ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (36, 37).

Tiroit hormonları; p53 ve siklinler gibi bazı hücre döngüsü düzenleyicileri, bazı hücre iskeleti proteinleri ve hücre dışı matris proteinleri gibi terminal hücre farklılaşmasında rol oynayan birçok genin ekspresyonunda önemli rol oynar. Nöronların hücre iskeletindeki mikrotübüllerin yapısında bulunan bazı tübülünler ve MAP (mikrotübül ilişkili protein) molekülleri doğrudan tiroit hormon kontrolü altındadır (38). Tiroit hormonları, hücre farklılaşmasında rol oynayan NGF (sinir büyüme faktörü) ve BDNF (beyin-türevli nörotrofik faktör) gibi bazı nörotrofinlerin kemirgen korteks ve serebellumundaki seviyelerini etkilemektedir (39, 40).

Santral sinir sisteminde bulunan oligodentrositler miyelin sentezinden sorumludur. Tiroit hormonları, oligodendrosit farklılaşması üzerindeki etkileriyle miyelinasyonu doğrudan etkilediği gibi ve ayrıca aksonal olgunlaşmayı uyarak miyelinasyon üzerinde dolaylı etkilere de sahiptir (41, 42). MCT8 mutasyonunda tiroit hormonlarının beyin dokusuna yetersiz geçişi nedeniyle beyinde diffüz olarak hipomiyelinasyon görülmektedir (22).

8. HÜCRE GÖÇÜ

Tiroit hormonlarının; serebral korteks, hipokampus ve serebellumdaki hücre göçü üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Kortikal gelişim sırasında tiroit hormonu eksikliği, kortikal katmanların gelişiminde bozulmalara yol açar (43). Tiroit hormonları ayrıca, serebral korteks ve hipokampüste hücre göçünün gerçekleştiği yol olan radyal glianın olgunlaşmasını etkiler (34).

Cajal-Retzius hücreleri, gelişmekte olan beyin korteksinin organizasyonunda kritik rol oynayan özel bir hücre türüdür. Salgıladığı reelin adlı protein, gelişmekte olan kortekste nöronların düzenli bir şekilde tabakalanmasını sağlar ve nöronların doğru katmanlara göç etmesine rehberlik eder. Reelin ve reelin sinyal yolağındaki bazı moleküllerin sentezi tiroit hormonlarının kontrolü altındadır (44). Sıçan yavrularında oluşturulan perinatal hipotiroidizm modelinde ve mutasyona uğramış MCT8'li insan embriyosunda Cajal-Retzius hücre sayılarının düşük olduğu ve hücre göçünün defektif olduğu tespit edilmiştir (22, 45).

Tiroit hormonlarının hücre göçündeki doğrudan etkileri dışında hücre dışı matris proteinlerin sentezi üzerinden hücre göçünde dolaylı etkileri de bulunmaktadır. Bu ekstraselüler matris proteinleri arasında; laminin, fibronektin, kollajen, çeşitli adhezyon molekülleri ve proteoglikanlar bulunmaktadır (46, 47).

9. SONUÇ

Tiroit hormon taşıyıcıları olan MCT8 ve OATP1C1, T3 ve T4'ün kan-beyin bariyerini aşarak hedef dokulara ulaşmasında kritik rol oynar. Taşıyıcılardaki fonksiyon bozuklukları, beyindeki tiroit hormon seviyelerini doğrudan etkileyerek nörogelişimsel sorunlara neden olabilir. Beyinde bulunan deiyodinazlar, lokal olarak tiroit hormon düzeylerini hassas bir şekilde ayarlar. Bu enzimler, gelişimsel süreçlerin doğru zamanda ve bölgede ilerlemesini sağlar. Bu bağlamda, beyin gelişimi sırasında tiroit hormonlarının sadece dolaşımdaki seviyelerinin değil, aynı zamanda deiyodinazların, tiroit hormon taşıyıcı ve reseptörlerin normal fonksiyonlarıyla belirlenen lokal düzenlemelerin de son derece önemli olduğu görülmektedir.

Tiroit hormonları, özellikle fetal ve erken postnatal dönemde, normal beyin gelişimi için hayati bir role sahiptir. Bu hormonlar; nörojenez, akson ve dendrit gelişimi, sinaptik plastisite, hücre göçü ve miyelinasyon gibi birçok nörolojik süreci düzenler. Gebelik sırasında tiroit hormonlarının yeterli düzeyde olması, fetüsün merkezi sinir sisteminin sağlıklı bir şekilde şekillenmesi için kritik öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

Bernal, J. (2022). Thyroid Hormones in Brain Development and Function. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., Endotext. MDText.com, Inc.

Morreale de Escobar, G., Obregon, M. J., & Escobar del Rey, F. (2004). Role of thyroid hormone during early brain development. *European journal of endocrinology*, 151 Suppl 3, U25–U37. <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u025>

Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>

Brent G. A. (2012). Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation*, 122(9), 3035–3043. <https://doi.org/10.1172/JCI60047>

Woods, R. J., Sinha, A. K., & Ekins, R. P. (1984). Uptake and metabolism of thyroid hormones by the rat foetus in early pregnancy. *Clinical science (London, England : 1979)*, 67(3), 359–363. <https://doi.org/10.1042/cs0670359>

Morreale de Escobar, G., Calvo, R., Obregon, M. J., & Escobar Del Rey, F. (1990). Contribution of maternal thyroxine to fetal thyroxine pools in normal rats near term. *Endocrinology*, 126(5), 2765–2767. <https://doi.org/10.1210/endo-126-5-2765>

Obregón, M. J., Ruiz de Oña, C., Calvo, R., Escobar del Rey, F., & Morreale de Escobar, G. (1991). Outer ring iodothyronine deiodinases and thyroid hormone economy: responses to iodine deficiency in the rat fetus and neonate. *Endocrinology*, 129(5), 2663–2673. <https://doi.org/10.1210/endo-129-5-2663>

Morte, B., Díez, D., Ausó, E., Belinchón, M. M., Gil-Ibáñez, P., Grijota-Martínez, C., Navarro, D., de Escobar, G. M., Berbel, P., & Bernal, J. (2010). Thyroid hormone regulation of gene expression in the developing rat fetal cerebral cortex: prominent role of the Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV pathway. *Endocrinology*, 151(2), 810–820. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0958>

Szinnai, G., Lacroix, L., Carré, A., Guimiot, F., Talbot, M., Martinovic, J., Delezoide, A. L., Vekemans, M., Michiels, S., Caillou, B., Schlumberger, M., Bidart, J. M., & Polak, M. (2007). Sodium/iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(1), 70–76. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1450>

Calvo, R. M., Jauniaux, E., Gulbis, B., Asunción, M., Gervy, C., Contempré, B., & Morreale de Escobar, G. (2002). Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(4), 1768–1777. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8434>

Thorpe-Beeston, J. G., & Nicolaides, K. H. (1993). Fetal thyroid function. Fetal diagnosis and therapy, 8(1), 60–72. <https://doi.org/10.1159/000263749>

Berbel, P., Mestre, J. L., Santamaría, A., Palazón, I., Franco, A., Graells, M., González-Torga, A., & de Escobar, G. M. (2009). Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 19(5), 511–519. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0341>

Ghassabian, A., El Marroun, H., Peeters, R. P., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Verhulst, F. C., Tiemeier, H., & White, T. (2014). Downstream effects of maternal hypothyroxinemia in early pregnancy: nonverbal IQ and brain morphology in school-age children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(7), 2383–2390. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4281>

Momotani, N., Iwama, S., & Momotani, K. (2012). Neurodevelopment in children born to hypothyroid mothers restored to normal thyroxine (T₄) concentration by late pregnancy in Japan: no apparent influence of maternal T₄ deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(4), 1104–1108. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2797>

Roberts, L. M., Woodford, K., Zhou, M., Black, D. S., Haggerty, J. E., Tate, E. H., Grindstaff, K. K., Mengesha, W., Raman, C., & Zerangue, N. (2008). Expression of the thyroid hormone transporters monocarboxylate transporter-8

(SLC16A2) and organic ion transporter-14 (SLCO1C1) at the blood-brain barrier. *Endocrinology*, 149(12), 6251–6261. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0378>

Wirth, E. K., Roth, S., Blechschmidt, C., Hölter, S. M., Becker, L., Racz, I., Zimmer, A., Klopstock, T., Gailus-Durner, V., Fuchs, H., Wurst, W., Naumann, T., Bräuer, A., de Angelis, M. H., Köhrle, J., Grüters, A., & Schweizer, U. (2009). Neuronal 3',3,5-triiodothyronine (T3) uptake and behavioral phenotype of mice deficient in Mct8, the neuronal T3 transporter mutated in Allan-Herndon-Dudley syndrome. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(30), 9439–9449. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6055-08.2009>

Sarret, C., Oliver Petit, I., & Tonduti, D. (2010). Allan-Herndon-Dudley Syndrome. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.

Gereben, B., Zavacki, A. M., Ribich, S., Kim, B. W., Huang, S. A., Simonides, W. S., Zeöld, A., & Bianco, A. C. (2008). Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine reviews*, 29(7), 898–938. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0019>

Freitas, B. C., Gereben, B., Castillo, M., Kalló, I., Zeöld, A., Egri, P., Liposits, Z., Zavacki, A. M., Maciel, R. M., Jo, S., Singru, P., Sanchez, E., Lechan, R. M., & Bianco, A. C. (2010). Paracrine signaling by glial cell-derived triiodothyronine activates neuronal gene expression in the rodent brain and human cells. *The Journal of clinical investigation*, 120(6), 2206–2217. <https://doi.org/10.1172/JCI41977>

Hernandez, A., & Stohn, J. P. (2018). The Type 3 Deiodinase: Epigenetic Control of Brain Thyroid Hormone Action and Neurological Function. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1804. <https://doi.org/10.3390/ijms19061804>

Kester, M. H., Martinez de Mena, R., Obregon, M. J., Marinkovic, D., Howatson, A., Visser, T. J., Hume, R., & Morreale de Escobar, G. (2004). Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(7), 3117–3128. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031832>

López-Espíndola, D., Morales-Bastos, C., Grijota-Martínez, C., Liao, X. H., Lev, D., Sugo, E., Verge, C. F., Refetoff, S., Bernal, J., & Guadaño-Ferraz, A. (2014). Mutations of the thyroid hormone transporter MCT8 cause prenatal brain damage and persistent hypomyelination. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(12), E2799–E2804. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2162>

Flamant, F., Gauthier, K., & Richard, S. (2017). Genetic Investigation of Thyroid Hormone Receptor Function in the Developing and Adult Brain. *Current topics in developmental biology*, 125, 303–335. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2017.01.001>

Rastogi, M. V., & LaFranchi, S. H. (2010). Congenital hypothyroidism. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 17. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17>

Bernal J. (2007). Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 3(3), 249–259. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0424>

Bernal, J., & Pekonen, F. (1984). Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology*, 114(2), 677–679. <https://doi.org/10.1210/endo-114-2-677>

Vermiglio, F., Lo Presti, V. P., Moleti, M., Sidoti, M., Tortorella, G., Scaffidi, G., Castagna, M. G., Mattina, F., Violi, M. A., Crisà, A., Artemisia, A., & Trimarchi, F. (2004). Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(12), 6054–6060. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0571>

Morte, B., Manzano, J., Scanlan, T., Vennström, B., & Bernal, J. (2002). Deletion of the thyroid hormone receptor alpha 1 prevents the structural alterations of the cerebellum induced by hypothyroidism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(6), 3985–3989. <https://doi.org/10.1073/pnas.062413299>

Manzano, J., Morte, B., Scanlan, T. S., & Bernal, J. (2003). Differential effects of triiodothyronine and the thyroid hormone receptor beta-specific agonist GC-1 on thyroid hormone target genes in the brain. *Endocrinology*, 144(12), 5480–5487. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0633>

Jones, I., Srinivas, M., Ng, L., & Forrest, D. (2003). The thyroid hormone receptor beta gene: structure and functions in the brain and sensory systems. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 13(11), 1057–1068. <https://doi.org/10.1089/105072503770867228>

Chantoux, F., & Francon, J. (2002). Thyroid hormone regulates the expression of NeuroD/BHF1 during the development of rat cerebellum. *Molecular and cellular endocrinology*, 194(1-2), 157–163. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(02\)00133-8](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(02)00133-8)

Krieger, T. G., Moran, C. M., Frangini, A., Visser, W. E., Schoenmakers, E., Muntoni, F., Clark, C. A., Gadian, D., Chong, W. K., Kuczynski, A., Dattani, M., Lyons, G., Efthymiadou, A., Varga-Khadem, F., Simons, B. D., Chatterjee, K., & Livesey, F. J. (2019). Mutations in thyroid hormone receptor $\alpha 1$ cause premature neurogenesis and progenitor cell depletion in human cortical development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(45), 22754–22763. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908762116>

Navarro, D., Alvarado, M., Morte, B., Berbel, D., Sesma, J., Pacheco, P., Morreale de Escobar, G., Bernal, J., & Berbel, P. (2014). Late maternal hypothyroidism alters the expression of Camk4 in neocortical subplate neurons: a comparison with Nurr1 labeling. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 24(10), 2694–2706. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht129>

Martínez-Galán, J. R., Pedraza, P., Santacana, M., Escobar del Ray, F., Morreale de Escobar, G., & Ruiz-Marcos, A. (1997). Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. A model of neurological cretinism. *The Journal of clinical investigation*, 99(11), 2701–2709. <https://doi.org/10.1172/JCI119459>

Mohan, V., Sinha, R. A., Pathak, A., Rastogi, L., Kumar, P., Pal, A., & Godbole, M. M. (2012). Maternal thyroid hormone deficiency affects the fetal neocorticalogenesis by reducing the proliferating pool, rate of neurogenesis and indirect neurogenesis. *Experimental neurology*, 237(2), 477–488. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.07.019>

Ambrogini, P., Cuppini, R., Ferri, P., Mancini, C., Ciaroni, S., Voci, A., Gerdoni, E., & Gallo, G. (2005). Thyroid hormones affect neurogenesis in the dentate gyrus of adult rat. *Neuroendocrinology*, 81(4), 244–253. <https://doi.org/10.1159/000087648>

Desouza, L. A., Ladiwala, U., Daniel, S. M., Agashe, S., Vaidya, R. A., & Vaidya, V. A. (2005). Thyroid hormone regulates hippocampal neurogenesis in the adult rat brain. *Molecular and cellular neurosciences*, 29(3), 414–426. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2005.03.010>

Aniello, F., Couchie, D., Gripois, D., & Nunez, J. (1991). Regulation of five tubulin isotypes by thyroid hormone during brain development. *Journal of neurochemistry*, 57(5), 1781–1786. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb06381.x>

Alvarez-Dolado, M., Iglesias, T., Rodríguez-Peña, A., Bernal, J., & Muñoz, A. (1994). Expression of neurotrophins and the trk family of neurotrophin receptors in normal and hypothyroid rat brain. *Brain research. Molecular brain research*, 27(2), 249–257. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(94\)90007-8](https://doi.org/10.1016/0169-328x(94)90007-8)

Koibuchi, N., Yamaoka, S., & Chin, W. W. (2001). Effect of altered thyroid status on neurotrophin gene expression during postnatal development of the mouse cerebellum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 11(3), 205–210. <https://doi.org/10.1089/105072501750159534>

Schoonover, C. M., Seibel, M. M., Jolson, D. M., Stack, M. J., Rahman, R. J., Jones, S. A., Mariash, C. N., & Anderson, G. W. (2004). Thyroid hormone regulates oligodendrocyte accumulation in developing rat brain white matter tracts. *Endocrinology*, 145(11), 5013–5020. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0065>

Lee, J. Y., & Petratos, S. (2016). Thyroid Hormone Signaling in Oligodendrocytes: from Extracellular Transport to Intracellular Signal. *Molecular neurobiology*, 53(9), 6568–6583. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0013-1>

Berbel, P., Ausó, E., García-Velasco, J. V., Molina, M. L., & Camacho, M. (2001). Role of thyroid hormones in the maturation and organisation of rat barrel cortex. *Neuroscience*, 107(3), 383–394. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00368-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00368-2)

Alvarez-Dolado, M., Ruiz, M., Del Río, J. A., Alcántara, S., Burgaya, F., Sheldon, M., Nakajima, K., Bernal, J., Howell, B. W., Curran, T., Soriano, E., & Muñoz, A. (1999). Thyroid hormone regulates reelin and dab1 expression during brain development. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(16), 6979–6993. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-16-06979.1999>

García-Fernández, L. F., Rausell, E., Urade, Y., Hayaishi, O., Bernal, J., & Muñoz, A. (1997). Hypothyroidism alters the expression of prostaglandin D2 synthase/beta trace in specific areas of the developing rat brain. *The European journal of neuroscience*, 9(8), 1566–1573. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01514.x>

Alvarez-Dolado, M., Cuadrado, A., Navarro-Yubero, C., Sonderegger, P., Furley, A. J., Bernal, J., & Muñoz, A. (2000). Regulation of the L1 cell adhesion molecule by thyroid hormone in the developing brain. *Molecular and cellular neurosciences*, 16(4), 499–514. <https://doi.org/10.1006/mcne.2000.0879>

Farwell, A. P., & Dubord-Tomasetti, S. A. (1999). Thyroid hormone regulates the expression of laminin in the developing rat cerebellum. *Endocrinology*, 140(9), 4221–4227. <https://doi.org/10.1210/endo.140.9.7007>

YAŞLANMA SÜRECİNİN İKİ YÜZÜ: SARKOPENİ VE KIRILGANLIK

Meva Nur SEZEN¹

Seher NASIRCILAR ÜLKER²

1. GİRİŞ

Dünya çapında toplumların hızla yaşlanması yaşa bağlı gelişen durumlara daha fazla dikkat çekilmesine neden olmaktadır (Sato & ark., 2024). En hızlı büyüyen yaş grubunun 80 yaş üstü olanlar olduğu ve 2050 yılına kadar 447 milyon kişiye ulaşacağı bu durumda da mevcut sayının üç katına çıkacağı düşünülmektedir (He, 2016). Yaşlanma, morbiditede artış ve işlevsel performansta azalma gibi oldukça yaygın birkaç değişiklikle karakterize edilir (Hayflick, 2004). Dünya Sağlık Örgütü, yaşlanma ve sağlık üzerine olan raporunda sağlıklı yaşlanmayı “ileri yaşlarda refahı sağlayan işlevsel yeteneği geliştirme ve sürdürme süreci” olarak tanımlıyor. Bu tanıma göre birden fazla hastalığı olan yaşlı insanlar işlevsel yeteneklerini korurlarsa sağlıklı bir yaşlanma süreci geçirebilirler (Beard & ark., 2016).

Dünyadaki toplumların hızla yaşlanması, giderek artan bir şekilde sarkopeni ve kırılğanlık durumlarına odaklanılmasına yol açmıştır. Kırılğanlık, çoklu sistemlerde yaşa bağlı olarak meydana gelen fizyolojik değişikliklerin sonucu olarak ortaya **çıkan bir** geriatrik sendromdur (Alkan & Rakıcıoğlu). Kırılğanlık; fiziksel, sosyal ve psikolojik faktörler gibi birçok yönü kapsar. Kırılğanlık ile ilişkili bir fenotip olan sarkopeni, iskelet kas kütlesi ve kas gücünün yaşa bağlı veya kronik hastalıklarla ilişkili kaybı olarak tanımlanan bir geriatri sendromudur (Sato & ark., 2024). Yaşlı kişilerde sağlıklı bir durumdan engelliliğe geçiş uzun süreli, sürekli bir süreçtir ve yıllar sürebilir (Cieza & ark., 2018). Sarkopeni ve kırılğanlık bu süreçte yüksek risk ile karakterize edilir.

Bu bölümde sarkopeni ve kırılğanlık tanımlamalarına, belirti ve tanı yöntemlerine, etkilenen sistemlere, sarkopeni ve kırılğanlık arasındaki ilişkiye odaklanılacaktır.

¹ Fizyoterapist-Yüksek Lisans Öğrencisi, Alanya Alaadin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon A.D., meva.nursezen96@gmail.com, ORCID: 0009-0007-6932-7190

² Dr. Öğr. Üyesi, Alanya Alaadin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, seher.ulker@alanya.edu.tr, ORCID:0000 0002-7041-2209

2. SARKOPENİ

Sarkopeni, 2010 yılında Yaşlılarda Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından “fiziksel engellilik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuç riski ile birlikte ilerleyici ve genelleştirilmiş iskelet kası kütlesi ve gücü kaybı ile karakterize bir sendrom” olarak tanımlanmıştır (Cruz-Jentoft & ark., 2010). Sağlıklı erişkinlerde 50 yaşından sonra kas kütlesi yılda % 1-% 2 oranında azalırken, kas gücü yılda % 1,5 oranında azalır (Hughes & ark., 2002). 2018’de EWGSOP tanımı güncellenmiş kas gücü ve işlevini öne çıkarıp güç ve işlevin kas kütlesinden daha önemli olduğunu vurgulamışlardır (Cruz-Jentoft & ark., 2019). Asya Sarkopeni Çalışma Grubu’nun (AWGS) 2019 yılında yayınladığı konsensüs raporu olası sarkopeniyi, özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde veya toplum temelli sağlık taramalarında, düşük kas gücü veya düşük fiziksel performans varlığı ile tanımlamıştır (Chen & ark., 2020). Sarkopeni, 70 yaşın üzerindeki kişilerin %20’sini ve 80 yaşın üzerindeki kişilerin %50’sini etkilediği için önemli bir halk sağlığı sorunudur (Cruz-Jentoft & Sayer, 2019). Şu anda, 60 yaşın üzerindeki küresel nüfusun %6 - %19’u sarkopeniden şikayetçidir (Shafiee & ark., 2017).

2.1 Sarkopeni Belirtileri ve Tanı Yöntemleri

Düşme, halsizlik hissi, yavaş yürüme, sandalyeden kalkmada zorluk, kilo kaybı ve kas erimesi gibi belirti veya bulgular gösteren hastalarda sarkopeni akla gelmelidir. EWGSOP2, basit beş maddelik skorlama anketi (SARC-F) ile başlayarak tarama ve değerlendirmeyi önerir (Cruz-Jentoft & ark., 2019). EWGSOP’a göre sarkopeni tanısı “düşük kas kütlesi ve düşük kas fonksiyonu (güç veya performans)” iken, kas kuvveti tanı sürecinin merkezidir (Cruz-Jentoft & ark., 2010). Düşük kas kütlesi çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi, biyoelektriksel empedans analizi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi aletlerle ölçülebilir. Sarkopeninin şiddeti; yürüme hızı, kısa fiziksel performans bataryası, zamanlı kalk ve yürü testi ve 400 m yürüyüş gibi fiziksel performansın ölçülmesiyle belirlenebilir (Cruz-Jentoft & ark., 2019). Erken teşhis sarkopeni tanı ve tedavisinde gecikmeleri önleyecektir (Liu, Zhang, & Li, 2023). Sarkopenide sıklıkla kullanılan tanı yöntemleri aşağıda belirtilmiştir:

SARC-F Anketi: Hastaları sarkopeni açısından taramak için kullanılan beş bölümlü bir ankettir. İlk olarak 2012 yılında Malmstrom ve ark. sarkopeni

için hızlı tanı testi olarak geliştirmiştir şu anda sarkopeni için en geçerli ve uyarlanmış tarama anketidir. Bileşenleri şunları içerir; güç, yürümede yardım, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme (Malmstrom & Morley, 2013). Yüksek puanlar günlük yaşam aktivitesi eksiklikleri, azalmış güç ve fiziksel performansla ilişkilidir (Malmstrom & ark., 2016). Kullanımı hızlı ve kolay olan SARC-F, hasta tarafından doldurulduğunda bir doktor tarafından ek açıklama gerektirmez. Çeşitli klinik ortamlarda kullanılabilir (Woo, Leung, & Morley, 2014).

Antropometrik Ölçümler: Vücut kitle indeksi (VKİ), kol ve bacak antropometrisi, triseps deri kıvrımı, orta üst kol çevresi veya baldır çevresi gibi farklı türetilmiş denklemler, çeşitli klinik ortamlarda mevcut olan ve bundan dolayı yaygın olarak kullanılan nesnel değişkenlerdir (Cederholm & ark., 2015).

Kas gücü ve performansı (el kavrama gücü, sandalyede durma testi, yürüyüş hızı, zamanlı kalkıp gitme testi ve kısa fiziksel performans bataryası): Azalmış el kavrama gücü, azalmış beslenme durumuyla ilişkilidir mortalite ve morbiditenin öngörücü bir belirteci olarak kabul edilir (Cederholm & ark., 2019). Basit uygulanması nedeniyle kavrama gücü, hem Malnütrisyon Konusunda Küresel Liderlik Girişimi kriterlerinde hem de EWSGSOP'un malnütrisyon tanısı ve kas kütlelerinin değerlendirilmesi önerilerinde destekleyici bir ölçüt olarak önerilmektedir (Cederholm & ark., 2019).

Bilgisayarlı tomografi (BT): BT görüntüleme; sarkopenik, kaşektik ve güçsüz hastalarda kas kütlelerinin değerlendirilmesi güncel altın standarttır (K. Lee & ark., 2019). BT taraması, tüm hastalarda iskelet kas kütlelerinin hassas ölçümleri için altın standart olmasına karşın BT görüntülerinin oluşturulması ve işlenmesi, BT taraması için pahalı donanımlar kullanıldığından maliyetli bir işlemdir. Hastaların BT görüntülemeye maruz kaldığı radyasyon miktarı diğer tekniklere kıyasla yüksektir. Sık tarama, istenmeyen yan etki riskini artırdığı için hasta sağlığı için ciddi tehditler oluşturabilir (Scott & ark., 2003).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI): Çekirdeklerin manyetik özelliklerini ölçen bir tekniktir. Bu çekirdekler lokalize edilebilir ve bir görüntü olarak haritalanabilir; çekirdeğin kimyasal ve fiziksel ortamı hakkında bilgi sağlarlar. MRI, farklı görüntüleme türleri/ modaliteleri ve karşılık gelen sonuç parametreleriyle çeşitli edinim parametreleri kullanılarak gerçekleştirilebilir (Baracos, Mazurak, & Bhullar, 2019).

Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (Imboden & ark., 2017), biyoelektriksel empedans analizi (Kiefer & ark., 2018) tarama amacıyla kullanılmaktadır.

Tarama için kullanılan araçlar yüksek hassasiyet gerektirir ve yaygın olarak bulunabilmeli, kullanıcı dostu, ucuz, etkili olmalı ve invaziv olmamalıdır (Ackermans & ark., 2022).

3. KIRILGANLIK

Kırılğanlık, çoklu sistemlerde yaşa bağlı olarak meydana gelen fizyolojik değişikliklerin sonucu olarak ortaya çıkan bir geriatrik sendromdur (Alkan & Rakıcıoğlu). Kırılğanlığı belirlemek için çeşitli tarama araçları geliştirilmiş olsa da, üzerinde uzlaşılmış tek bir tanım mevcut değildir. Bazı kaynaklarda kırılğanlık “yaşla birlikte vücuttaki fizyolojik rezervlerdeki azalma sonucunda gelişen güçsüzlük, fiziksel engellilik, fonksiyonel gerileme, günlük yaşam aktivitelerinde yetersizlik ve bağımlılığın artması ile karakterize klinik bir durum” olarak tanımlanmaktadır (P.-H. Lee, Lee, & Chan, 2012). Yaşlanan nüfusun artmasıyla birlikte kırılğanlık üzerine yapılan çalışmaların sayısı da artmaktadır. Avrupa’da 10 ülkede gerçekleştirilen bir çalışmada, 50 yaş ve üzeri 16.584 bireyin %4,1’inin kırılğan, %37,4’ünün ise kırılğanlık öncesi **dönemde olduğu tespit edilmiştir** (Santos-Eggimann & ark., 2009). Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği Geriatrik Rehabilitasyon Çalışma Grubu tarafından 2012-2013 yılları arasında Türkiye’de 13 farklı merkezde 1.126 hasta üzerinde yapılan bir değerlendirmede, 65 yaş üzeri kadınlarda kırılğanlık oranının %44,5, erkeklerde ise %29,0 olduğu saptanmıştır (Eyigor & ark., 2015). Kırılğanlık prevalansı yaşla birlikte artmakta olup, 75 yaş ve üzerindeki bireylerde %20-30 oranında görülürken, 85 yaş ve üstünde bu oran %30-45’e kadar yükselmektedir (Özdemir & ark., 2017). Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında, popülasyonun %7’sinin kırılğan, %47’sinin kırılğanlık öncesi evrede olduğu belirtilmiştir (Schoufour & ark., 2014).

3.1 Kırılğanlık Belirtileri ve Tanı Yöntemleri

Kırılğan bireylerin vücut yapısında sarkopeni, immün yetersizlik ve nöro-endokrin düzensizlik olmak üzere üç temel değişiklik meydana gelir ve bu değişiklikler birbirini tetikler. Kırılğanlığın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen faktörler arasında ise sarkopeni, vücut yağ kütlesinde değişim, yetersiz beslenme, metabolik sendrom, C-reaktif protein ve proinflamatuvar

sitokinlerde artış, nötrofil/monosit sayılarında artış, fibrinoliz ve enflamasyon belirteçlerinde artış, koagülasyon, obezite, insülin direnci ve testosteron ile büyüme hormonu gibi hormonlarda yaşa bağlı değişiklikler yer almaktadır (Beğer & Yavuzer, 2012). Kırılgan yaşlılarda; öne eğik bir vücut duruşu, halsiz ve düşkün bir görünüm, kas gücü ve esnekliğinde azalma, yürümede yavaşlama, yürüme ve denge bozukluğu, fiziksel ve bilişsel fonksiyonlarda gerileme, reflekslerde azalma, düşünce sürecinde bozulma, unutkanlıkta ve görme/işitme kayıplarında artış, iştahsızlık, istemsiz kilo kaybı, tükenmişlik/bitkinlik hissi, yaşamı devam ettirmede yetersizlik ve sosyal aktivitede isteksizlik gibi klinik özellikler görülür (Kapucu & Ünver, 2017). Kırılganlık, yaşlılarda uygun tarama yöntemleri kullanılarak erken evrede teşhis edilebilir ve bu aşamada müdahale edilirse geri döndürülebilir. Bu nedenle, kırılgan veya kırılganlık açısından risk altında olan yaşlı bireylerin erken tespiti ve uygun müdahalelerin yapılması hayati önem taşımaktadır (Levers, Estabrooks, & Ross Kerr, 2006). Kırılganlıkta sıklıkla kullanılan tanı yöntemleri:

Kırılganlık İndeksi: Rockwood ve ark. tarafından 92 değişkenli, kapsamlı geriatrik değerlendirme temel alınarak oluşturulan bir ‘kümülatif defisit’ modelidir (Mitnitski, Mogilner, & Rockwood, 2001). Bu model kırılganlığı bireyde mevcut olan defisit (ilaçlar, fiziksel, sosyal ve bilişsel bozukluklar, yaygın geriatrik sendromlar) sayısına göre değerlendirir. Bireyde bulunan defisit sayısı arttıkça kırılganlık derecesi de artar. Kırılganlık indeksi, bireydeki mevcut defisitlerin sayısının, değerlendirilen toplam defisit sayısına bölünmesiyle hesaplanır ve 0 ile 1 arasında bir değerle ifade edilir. Bu indekste daha yüksek bir değer, daha yüksek bir **kırılganlık seviyesine işaret eder** (Kaya, 2021). **Kırılganlık indeksi** bir sürekliliği ifade eder ve referans noktası hakkında ortak bir görüşe varılmamış olsa da 0,25’in **üzerindeki değerler kırılganlığı** göstermektedir (Erdoğan, 2022).

Fried’in **Kırılganlık Fenotipi:** Kardiyovasküler Sağlık Çalışması **İndeksi olarak da tanımlanır.** Fiziksel karakteristik bulgulara göre kırılganlığı tanılamaya çalışır. Kırılgan bireyler; son bir yılda 4,5 kg veya daha fazla istemsiz kilo kaybı, kavrama gücünde azalma ile tanımlanan güçsüzlük, kişinin kendisi tarafından bildirilen tükenmişlik hissi, yürümede yavaşlama ve düşük fiziksel aktivite kapasitesi gibi özelliklere sahiptir. Bu özelliklerden üç veya daha fazlasını taşıyan bireyler kırılgan olarak kabul edilir. Mortalite gibi sonuçlarını öngörmesi açısından literatürde yaygın olarak çalışılmıştır (Dent, Kowal, & Hoogendijk, 2016).

Edmonton Ölçeği: Hastane ortamında kırılganlığı belirlemek için kullanılabilecek geçerli ve güvenilir bir ölçektir. Bilişsel, genel sağlık durumu, fonksiyonel bağımsızlık, sosyal destek, ilaç kullanımı, beslenme, ruh hali, idrar inkontinansı ve fonksiyonel performans olmak üzere dokuz farklı bileşenden oluşmaktadır. Toplamda 17 puan üzerinden yapılan değerlendirmede; 0-5 puan alanlar kırılğan değil, 6-7 puan alanlar kırılğanlığa yatkın, 8-9 puan alanlar hafif kırılğan, 10-11 puan alanlar orta derecede kırılğan, 12-17 puan alanlar ise ciddi kırılğan olarak değerlendirilir (Rolfson & ark., 2006).

Kırılğanlık İndeksi, Kırılğanlık Fenotipi, Edmonton Kırılğanlık Ölçeği son yıllardaki çalışmalarda ön plana çıkmaktadır (Theou & ark., 2018). Tarama testleri arasında, Tilburg Kırılğanlık İndeksi, Savunmasız Yaşlılar Anketi, Kendi Değerlendirmeli Sağlık Açıkları Endeksi, Sherbrooke Posta Anketi, Onkoloji hastaları için G8 Anketi, Kolay Bakım- kısa versiyon, Osteoporotik Kırıklar İndeksi Çalışması, Risk Altındaki Yaşlıların Belirlenmesi yer alır. Kırılğanlık ölçeği seçerken, yalnızca kırılğanlığı doğru bir şekilde tanımlayan ve hasta sonuçlarını öngören bir ölçek değil, bunun yanında kullanımı kolay, iyi doğrulanmış ve ilgili birimin önceliklerini, kaynaklarını ve hedeflerini göz önünde bulunduran bir ölçek seçmek önemlidir (Dent & ark., 2017).

4. SARKOPENİ VE KIRILGANLIKTA ETKİLENEN SİSTEMLER

Yaşlanma sürecinin kronik hastalıklarla nasıl etkileşime girerek organ sistemlerinin işlevini bozduğunu ve kırılğanlığı nasıl ortaya çıkardığını yakından anlamak, başarılı önleyici stratejiler geliştirmek için anahtardır. Bu süreçte etkilenen sistemler ve sinyal yolları şöyledir:

Sinir Sistemi: Yaşlanma ile birlikte sinir sistemi fonksiyonları bozulur. Bazal ganglia, serebellum ve prefrontal korteks; motor planlama ve uygulamasında önemli bir işleve sahiptir. Bazal ganglia ve serebellum genellikle motor planlama ile ilgiliyken, prefrontal korteks hareketlerin kontrolü ve yapılması ile ilişkilidir (Marchand & ark., 2011). Yaşlanma ile birlikte motor ünitelerin boyutu, toplam miktarı ve ateşleme hızları değişir (Doherty & Brown, 1993). Yaşlı bireylerde nöromüsküler sistem, hızlı kasılan liflerin seçici atrofi ve motor ünite ateşleme farklılıklarından etkilenir. Kas lifi tiplerinin dağılımındaki değişimler ve motor ünite ateşleme hızlarındaki düşüş, maksimum kasılma gücündeki azalmaya sebep olan faktörler olabilir (Merletti & ark., 1992). Bu anatomik ve fizyolojik değişiklikler fiziksel aktivitede azalmaya yol açar.

Solunum Sistemi: Pulmoner fonksiyon yaşlanma ile birlikte progresif bir şekilde azalır (Lowery & ark., 2013). Bu, daha az alveol ve kapiller, azalmış difüzyon kapasitesi ve artmış rezidüel hacimler gibi faktörlerden kaynaklanır ayrıca göğüs duvarının artmış sertliği ve azalmış solunum kası gücü, zorlanmış ekspirasyon hacminin küçülmesine yol açar (Skloot, 2017). Bu akciğer değişiklikleri, kas gücü ve kuvvetinin yanı sıra hareketlilik kaybına da sebep olabilir. Kesitsel bir çalışmada, sağlıklı yaşlı yetişkinlerde yaşlanma ile birlikte hareketliliğin azalmasının hem kas gücündeki hem de kuvvetindeki düşüşten kaynaklanabileceğini aynı zamanda spirometrik pulmoner fonksiyonlardaki azalmalara aracılık edebileceği öne sürülmüştür (Sillanpää & ark., 2014). Bununla birlikte, yaşlılarda yürüme yeteneğinin kaybı ve akciğer fonksiyonu arasında gözlemlenen ilişki, solunum kas gücü ve bacak gücünden nispeten bağımsızdır ve bu durum yaşlılarda hareketlilik engellilik insidansına işaret etmektedir. Bu fiziksel aktivite ve akciğer fonksiyonunun, kas gücü üzerindeki bilinen etkilerinden başka mekanizmalar aracılığıyla hareketlilik engelliliğinin gelişimine sebep olduğunu düşündürmektedir (Buchman & ark., 2009). Engelli yaşlı kadınlarda güçsüzlük ve egzersiz kapasitesinin akciğer fonksiyonuyla nasıl ilişkili olduğuna dair bulgular, fiziksel performansta solunum fonksiyonunun önemini desteklemektedir. Dahası, akciğer fonksiyonunun egzersiz kapasitesi üzerindeki yararlı etkileri yalnızca güçsüzlüğün olmadığı durumlarda anlamlıydı (Weiss & ark., 2010). Bu doğrultuda, akciğer/solunum yolu hastalıklarının, hareket kısıtlılığını ve güçsüzlüğü hızlandırmasını bekleyebiliriz. Bu doğrultuda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan geniş bir hasta grubunda daha yüksek bir güçsüzlük endeksi saptanmıştır (Gale & ark., 2018). Gözlemsel çalışmalara ilişkin bir meta-analiz çalışmasında, yaşlı KOAH hastalarında güçsüzlük riskinin iki kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (Marengoni & ark., 2018).

Kardiyovasküler Sistem: Kardiyovasküler hastalıkların klinik belirtilerinin insidansı ve şiddeti, yaygın risk faktörlerinin yokluğunda bile ileri yaşlarda hızla artar (Lakatta & Levy, 2003). Yaşlanmanın kardiyovasküler sistemin yapısı ve işlevi üzerindeki etkisi, yalnızca kardiyovasküler hastalıklara değil aynı zamanda güçsüzlüğe, işlevsel düşüşe ve bilişsel bozukluğa da yol açar (Heckman & McKelvie, 2008). Yaşlanmayla ilişkili değişiklikler endotel, vasküler düz kas hücreleri ve damar duvarının hücre dışı matriksinde görülür (Rodriguez-Manas & ark., 2009). İntima-media kalınlaşması, artmış arteriyel sertlik ve elastik arterlerin genişlemesi, basınç değişikliklerine yanıt olarak

genişleme ve kasılma yeteneğinin azalmasıyla sonuçlanan yaşa bağlı vasküler değişikliklerdir (Kotsis & ark., 2011). Ayrıca sarkopeninin bir göstergesi olarak üst bacak kası kesit alanındaki azalma, orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde karotis intima-media kalınlaşmasında artış ve arteriyel sertliğin bir ölçüsü olarak nabız dalga hızı ile ilişkilendirilmiştir. Öte yandan, üst bacak kası kesit alanının nabız dalga hızının bağımsız bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. Bu durum sarkopeni ve aterosklerozun birbiriyle etkileşime girebileceğini düşündürmektedir (Ochi & ark., 2010). Benzer şekilde, vasküler sağlığın motor fonksiyonlardaki etkinliği, erken orta yaştaki yüksek kardiyovasküler risk ile yaşamın ilerleyen dönemlerindeki zayıf motor fonksiyon arasındaki ilişkileri bildiren çalışma sonuçlarıyla desteklenmektedir (Elbaz & ark., 2014).

Endokrin Sistem: Sağlıklı, obez olmayan erkeklerde cinsiyet hormonları yaşla birlikte 30'lu yaşlardan itibaren kademeli olarak azalırken, cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin 50'li yaşlarda ve sonrasında artar (Leifke & ark., 2000). Bu iki değişikliğin birleşimi yaşlanan erkeklerde serbest testosteron seviyelerinde dik bir düşüşe yol açar (Yeap & ark., 2007). Androjen seviyelerindeki düşüşün, kırılganlığa sebebiyet verebilen olası bir mekanizma olduğu varsayılmıştır. 65 yaş ve üzeri İspanyol erkeklerde, daha düşük serbest ve toplam testosteron serum seviyeleri kırılganlıkla ilişkilendirilmiştir (Carcaillon & ark., 2012). Diabetes mellitus (DM), ağırlıklı olarak tip 2 diyabet, yaşlı yetişkinlerde en yaygın görülen hastalıklardandır (Ogurtsova & ark., 2017). Diyabet ile kırılganlık arasında açık bir ilişki vardır. Kırılganlık ve sarkopeni, mikro ve makrovasküler hastalıklara ek olarak engelliliğe yol açan yeni komplikasyonlar olarak ortaya çıkmaktadır (Sinclair, Abdelhafiz, & Rodríguez-Mañas, 2017). Birincil sağlık bakım merkezlerinde yürütülen kesitsel bir çalışmada, diyabetli yaşlı yetişkinlerin (65-74 yaş) diyabeti olmayan akranlarına göre fiziksel görevlerde daha düşük performans gösterdiği görülmüştür (Kotsani & ark., 2018). Yaşlılarda diyabet ve kırılganlığın birlikte görülebilir çünkü bu iki yaşa bağlı durum ortak altta yatan patofizyolojik mekanizmalar içerir. Bu mekanizmalar endokrin, nörohormonal, vasküler ve kas fonksiyonundaki dengesizlikleri içerir. Patofizyolojik mekanizmalar bozulmuş insülin direnci, glikoz düzensizliği, fiziksel hareketsizlik ve obezite dahil olmak üzere önemli risk faktörlerini paylaşır (El Assar, Angulo, & Rodríguez-Mañas, 2020).

İskelet Kası: Kırılgan bireylerin yaklaşık 2/3'ünde iskelet kasının yapısı ve işlevinde değişiklikler tespit edilmiştir. Bu durum kırılganlık fenotipinin, iskelet kası işlevinden etkilenmesine rağmen çok sistemli bir işlevsel bozukluğun

klirik belirtisi olduđunu dűşűndűrmektedir (Davies & ark., 2018). Bařlangıçta iskelet kası kűtlesinin yařa bađlı kaybı olarak kavramsallařtırılan sarkopeni, zamanla yařlı yetiřkinlerde kas kűtlesi ve fonksiyonundaki azalma anlamına gelecek řekilde kalıplařmıřtır. Ayrıca yařlanma sűreci hem kas yapısını hem de fonksiyonunda bozulmalara sebep olur. Kas kűtlesindeki azalma, gűnlűk yařam aktivitelerini gerçekteřtiren etkilenmemiř kasların maksimum gűç űretme kapasitesinin oranında bir artıřa sebep olur. Bu durum yani etkilenmemiř kasların ařırđ kullanđmđ, daha erken bir yorgunluk bařlangıcına yol açar ve bađımsız bir yařam tarzından bađımlđ bir yařam tarzına geçięi hızlandırır (Degens, 2010).

Fiziksel iřlev bozukluđunda yer alan en yaygın yařa bađlı sinyal yollarđ řűyledir:

Oksidatif stres; farklı sistemlerin, dokuların ve organların iřleyięi űzerindeki etkisi yařlanma ve bununla iliřkili kronik hastalıklar ve gűçsűzlűk arasındaki temel bađlantı olarak űne sűrűlműřtűr. Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan molekűller arasındaki dengesizlikten kaynaklanır ve yařlanma sűrecinde antioksidan savunmanın etkinliđinin azaldđđ yaygın olarak kabul edilmektedir (Tan & ark., 2018).

İnflamasyon; yařlı bireylerde kronik inflamasyon ile fiziksel performans arasındaki iliřkiyi destekleyen űnemli kanıtlar bulunmaktadır. Interlűkin-6, Tűműr Nekroz Faktűrű-alfa ve C-Reaktif Protein gibi farklı sitokinlerin yűksek seviyeleri ve beyaz kan hűcrelerinin artıřđ zayıf fonksiyon ve hareketlilik durumu ile iliřkilendirilmiřtir (Verghese & ark., 2011).

Otofaji; hűcresel içeriđin parçalandđđ űok sayđdaki yoldan biridir. Otofaji, hasarlı hűcre bileřenlerinin uzaklařtırđlması yoluyla iskelet kası homeostazının korunmasında űnemli bir rol oynar (Klionsky & ark., 2016). Kanıtlar, yařlanmanın iskelet kasında bulunan otofaji sűrecini deđiřtirdiđini ve bűylece sarkopeni oluřumuna sebep olabileceđini gűstermektedir (Fan & ark., 2016).

Mitokondriyal Disfonksiyon; proteostaz, biyogenez, dinamikler ve mitofajideki deđiřiklikler de dahil olmak űzere mitokondriyal iřlev bozukluđđ, yařlanmanın temel bir űzelliđidir (Picca & ark., 2018). Yařlılardaki iskelet kaslarında gűrűlen bozulmuř mitokondriyal iřlev ve biyogenez; sarkopeniye, zayıf fiziksel performansa ve kronik yorgunluđa yol açar (Wawrzyniak & ark., 2016).

IGF1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)/mTOR; yaşlandıkça insülin/IGF-1 sinyallerinde bozulmalar görülür, bunun başlıca nedeni insülin direnci ve düşük IGF-1 seviyeleri nedeniyle gerçekleşir ve sonuç olarak fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K)/AKT hedefi mTOR yoluyla protein sentezi ve kas büyümesi azalır (Angulo, El Assar, & Rodriguez-Manas, 2016).

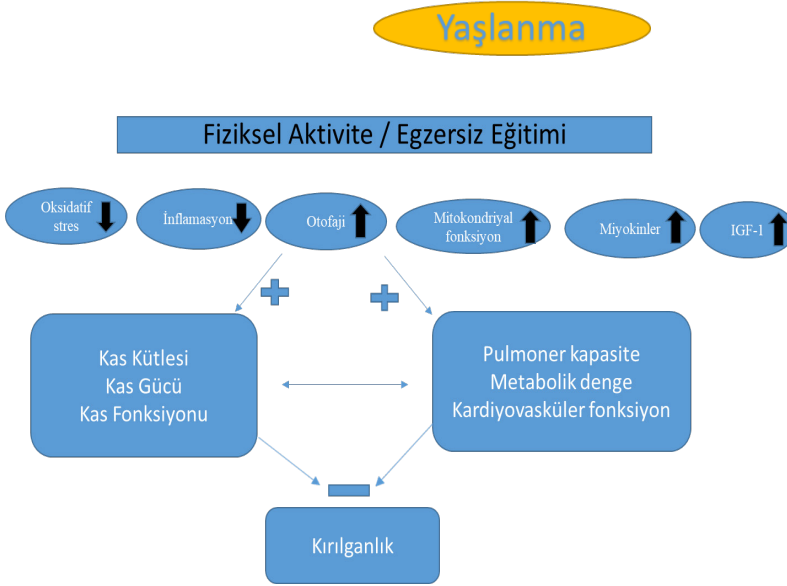
Miyokinler; çok yönlü etkilere sahip kas kasılmalarına yanıt olarak miyositleri tarafından sentezlenen ve salınan moleküller, sitokinler veya sinyal peptitleridir (J. H. Lee & Jun, 2019). Miyokinler kas kaybı, dinapeni ve yavaşlık dahil olmak üzere fiziksel kırılganlıkla ilişkili birden fazla süreci etkilemektedir (Coelho-Junior & ark., 2019).

5. SARKOPENİ VE KIRILGANLIK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yaşlılarda görülen morbidite, sakatlık ve ölümle güçlü bir şekilde ilişkilendirilen kırılganlık sendromunun temel bileşenlerinden biri sarkopenidir (Nascimento & ark., 2019). Sarkopeni, kırılganlığın önemli bir bileşeni olduğundan yaşlanma, hareketsizlik, değişmiş endokrin fonksiyon, kronik hastalıklar, inflamasyon, insülin direnci, oksidatif stres ve yetersiz beslenme gibi etmenlerden kaynaklanabilir (Bollheimer & ark., 2012). Hem sarkopeni hem de kırılganlık geriatri sendromlarıdır ve etiyolojide benzerlikler taşır. Sarkopeni, Dr. Fried ve meslektaşları tarafından tanımlanan ve kilo kaybı, tükenmişlik, düşük fiziksel aktivite, yavaşlık ve güçsüzlüğü içeren tanımlanmış bir fenotipe sahip olan daha karmaşık bir durum olan kırılganlığın öncesinde gelir (Puts & ark., 2017; Shaffer & ark., 2017; Shafiee & ark., 2017). Sarkopeniyi kırılganlıktan ayıran kavram, her iki durumu tanımlayan kriterler tarafından belirlenir. Sarkopeni, kas kütleindeki kayıpla tanımlanırken, kas gücü ve kuvvetindeki kayıpla ilişkilidir; kırılganlık ise performans kaybını gerektirir; yani bireyin belirtilen beş kriterden en az üçünü taşıması gerekir (Lp, 2001). Her ne kadar süreçleri farklı olsa da sarkopeni genellikle kırılganlıktan önce gelir, her iki süreçte ortak kökenleri paylaşır (Nascimento & ark., 2019). Kırılganlık, endokrin, solunum ve kardiyovasküler sistemler ile iskelet kasları da dahil olmak üzere birçok ana sistemi etkileyen klinik bir sendromdur. Bu geriatrik sendrom genellikle “Kırılganlık Döngüsü” olarak adlandırılan ve çoklu sistem sorunlarına yol açabilen bir sürecin başlangıcı olarak kabul edilir (Angulo, El Assar, & Rodriguez-Manas, 2016).

Yaşlanma sürecinin kronik hastalıklarla nasıl etkileşime girerek organ sistemlerinin işlevini bozduğunu ve kırılabilirliği nasıl ortaya çıkardığını yakından anlamak, başarılı önleyici stratejiler geliştirmek için anahtardır.

Fiziksel aktivitenin; endokrin, solunum, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi dahil olmak üzere yaştan etkilenen birden fazla temel sistemin işlevini koruduğu veya iyileştirdiği bilinmektedir (Angulo & ark., 2020). Fiziksel aktivite/egzersiz temel sinyal yollarını düzenleyerek yaşlanma sürecini etkileyebilir. Egzersiz; yaşa bağlı oksidatif hasarın azalmasına, kronik inflamasyonun azalmasına, otofajinin artmasına, mitokondriyal fonksiyonun iyileşmesine, miyokin profilinin iyileşmesine, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sinyalinde ve insülin duyarlılığında artışa neden olmaktadır. Bu olaylar iskelet kası (kas kütlesi, güç ve fonksiyon) üzerinde olumlu etkiler, aynı zamanda sistemik düzeyde de kardiyovasküler, solunum ve metabolik sistemlerin fonksiyonlarında iyileşmeler sağlar (Angulo & ark., 2020) (Şekil 1). Egzersizin fiziksel işlevi etkilediği yolları anlamak, yaşlı bireylerde performansı artırmak, kırılabilirliği önlemek ve hatta geri döndürmek için yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabileceğinden büyük önem taşımaktadır.



Şekil 1. Yaşlanma Sürecinde Fiziksel Aktivite/Egzersizin Kırılabilirlik Üzerine Sistemik Etkisi: Temel Sinyal Yolları

6. SONUÇ

Yaşlanma, hızla artan bir demografik eğilimle toplumları ve sağlık sistemlerini giderek daha fazla etkilemektedir. Yaşlılarda yaşam kalitesini ciddi bir şekilde etkileyen sarkopeni ve kırılgnalık, yaşlanmaya bağlı sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Her iki durum da fonksiyonel kapasitede azalma, bağımlılıkta artış ve genel sağlık durumunda olumsuzluklar ile ilişkilidir. Sarkopeni ve kırılgnalık arasındaki etkileşim, fizyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin birleşimiyle şekillenir. Bu iki sendromun erken teşhisi ve yönetimi, yaşlıların bağımsızlıklarını korumaları ve yaşam kalitelerini yükseltmeleri açısından hayati önem taşır. Günümüzde, sarkopeni ve kırılgnalık için çeşitli tarama ve tanı araçları mevcuttur. Değerlendirmeler, yaşlı bireylerin sağlık durumunu net bir şekilde görebilmek için önemlidir. Ancak bu testlerin etkinliği, erken tanı ve tedaviye yönelik yöntemlerin geliştirilmesinde çok daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir. Erken tanı, fiziksel aktivite, beslenme yönetimi ve uygun medikal müdahalelerle bu süreçlerin önüne geçilebilir ve yaşlanma süreci daha sağlıklı bir hale getirilebilir (Sato & ark., 2024).

Sonuç olarak, yaşlanmanın getirdiği bu sağlık sorunlarıyla başa çıkabilmek için toplum genelinde farkındalık oluşturulmalı ve yaşlılara yönelik sağlık hizmetlerinin kalitesi artırılmalıdır. Kırılgnalık ve sarkopeni, modern sağlık sistemlerinin karşılaştığı önemli problemler arasında yer almakta ve bu problemlere yönelik etkili tedavi ve yönetim stratejilerinin geliştirilmesi, gelecekte daha sağlıklı yaşlanma süreçleri için büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Ackermans, L. L., Rabou, J., Basrai, M., Schweinlin, A., Bischoff, S., Cussenot, O., . . . Sánchez-González, P. (2022). Screening, diagnosis and monitoring of sarcopenia: When to use which tool? *Clinical Nutrition ESPEN*, 48, 36-44.
- Alkan, Ş. B., & Rakıcıoğlu, N. Kırılğan Yaşlılarda Beslenme Nutrition in Frail Elderly Patients.
- Angulo, J., El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., & Rodríguez-Mañas, L. (2020). Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox biology*, 35, 101513.
- Angulo, J., El Assar, M., & Rodriguez-Manas, L. (2016). Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Molecular aspects of medicine*, 50, 1-32.
- Baracos, V. E., Mazurak, V. C., & Bhullar, A. S. (2019). Cancer cachexia is defined by an ongoing loss of skeletal muscle mass. *Annals of palliative medicine*, 8(1), 32-12.
- Beard, J. R., Officer, A., De Carvalho, I. A., Sadana, R., Pot, A. M., Michel, J.-P., . . . Mahanani, W. R. (2016). The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *The lancet*, 387(10033), 2145-2154.
- Beğer, T., & Yavuzer, H. (2012). Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. *Klinik gelişim*, 25(3), 1-3.
- Bollheimer, L. C., Buettner, R., Pongratz, G., Brunner-Ploss, R., Hecht, C., Banas, M., . . . Sieber, C. C. (2012). Sarcopenia in the aging high-fat fed rat: a pilot study for modeling sarcopenic obesity in rodents. *Biogerontology*, 13, 609-620.
- Buchman, A. S., Boyle, P. A., Leurgans, S. E., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2009). Pulmonary function, muscle strength, and incident mobility disability in elders. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 6(7), 581-587.

Carcaillon, L., Blanco, C., Alonso-Bouzon, C., Alfaro-Acha, A., Garcia-Garcia, F.-J., & Rodriguez-Manas, L. (2012). Sex differences in the association between serum levels of testosterone and frailty in an elderly population: the Toledo Study for Healthy Aging. *PLoS One*, 7(3), e32401.

Cederholm, T., Bosaeus, I., Barazzoni, R., Bauer, J., Van Gossum, A., Klek, S., . . . Schneider, S. (2015). Diagnostic criteria for malnutrition—an ESPEN consensus statement. *Clinical Nutrition*, 34(3), 335-340.

Cederholm, T., Jensen, G., Correia, M., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., . . . Coats, A. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—a consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 10(1), 207-217.

Chen, L.-K., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T.-W., Chou, M.-Y., Iijima, K., . . . Kim, S. (2020). Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(3), 300-307. e302.

Cieza, A., Sabariego, C., Bickenbach, J., & Chatterji, S. (2018). Rethinking disability. *BMC medicine*, 16, 1-5.

Coelho-Junior, H. J., Picca, A., Calvani, R., Uchida, M. C., & Marzetti, E. (2019). If my muscle could talk: Myokines as a biomarker of frailty. *Experimental gerontology*, 127, 110715.

Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., . . . Schneider, S. M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*, 39(4), 412-423.

Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., . . . Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16-31.

Cruz-Jentoft, A. J., & Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia. *The lancet*, 393(10191), 2636-2646.

Davies, B., García, F., Ara, I., Artalejo, F. R., Rodriguez-Mañas, L., & Walter, S. (2018). Relationship between sarcopenia and frailty in the Toledo study of healthy aging: a population based cross-sectional study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(4), 282-286.

Degens, H. (2010). The role of systemic inflammation in age-related muscle weakness and wasting. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 20(1), 28-38.

Dent, E., Kowal, P., & Hoogendijk, E. O. (2016). Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *European journal of internal medicine*, 31, 3-10.

Dent, E., Lien, C., Lim, W. S., Wong, W. C., Wong, C. H., Ng, T. P., . . . Poi, P. J. H. (2017). The Asia-Pacific clinical practice guidelines for the management of frailty. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(7), 564-575.

Doherty, T. J., & Brown, W. F. (1993). The estimated numbers and relative sizes of thenar motor units as selected by multiple point stimulation in young and older adults. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 16(4), 355-366.

El Assar, M., Angulo, J., & Rodríguez-Mañas, L. (2020). Frailty as a phenotypic manifestation of underlying oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 149, 72-77.

Elbaz, A., Shipley, M. J., Nabi, H., Brunner, E. J., Kivimaki, M., & Singh-Manoux, A. (2014). Trajectories of the Framingham general cardiovascular risk profile in midlife and poor motor function later in life: the Whitehall II study. *International journal of cardiology*, 172(1), 96-102.

Erdoğan, M. A. (2022). *Acil servise başvuran yaşlı hastalarda farklı kırılğanlık ölçeklerinin kısa dönem mortalite tahmininde değeriğiliğinin karşılaştırılması*. Bursa Uludag University (Turkey),

Eyigor, S., Kutsal, Y., Duran, E., Huner, B., Paker, N., Durmus, B., . . . Doğan, A. (2015). Frailty prevalence and related factors in the older adult—FrailTURK Project. *Age*, 37, 1-13.

Fan, J., Kou, X., Jia, S., Yang, X., Yang, Y., & Chen, N. (2016). Autophagy as a potential target for sarcopenia. *Journal of cellular physiology*, 231(7), 1450-1459.

Gale, N. S., Albarrati, A. M., Munnery, M. M., Hubbard, R. E., Tal-Singer, R., Cockcroft, J. R., & Shale, D. J. (2018). Frailty: a global measure of the multisystem impact of COPD. *Chronic respiratory disease*, 15(4), 347-355.

Hayflick, L. (2004). Debates: The not-so-close relationship between biological aging and age-associated pathologies in humans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(6), B547-B550.

He, W. (2016). An aging world: 2015. *US Department of Commerce. Economics and Statistics Administration*.

Heckman, G. A., & McKelvie, R. S. (2008). Cardiovascular aging and exercise in healthy older adults. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 18(6), 479-485.

Hughes, V. A., Frontera, W. R., Roubenoff, R., Evans, W. J., & Singh, M. A. F. (2002). Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *The American journal of clinical nutrition*, 76(2), 473-481.

Imboden, M. T., Swartz, A. M., Finch, H. W., Harber, M. P., & Kaminsky, L. A. (2017). Reference standards for lean mass measures using GE dual energy x-ray absorptiometry in Caucasian adults. *PLoS One*, 12(4), e0176161.

Kapucu, S., & Ünver, G. (2017). Kırılgan yaşlı ve hemşirelik Bakımı/Fragile elderly and nursing care. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 39(1), 122-129.

Kaya, E. (2021). *Acil cerrahi girişim uygulanan geriatrik hastalarda preoperatif kırılabilirlik ve malnütrisyonun postoperatif takip, tedavi ve hastane yatış süresine etkisi*. Bursa Uludag University (Turkey),

Kiefer, L. S., Fabian, J., Lorbeer, R., Machann, J., Storz, C., Kraus, M. S., . . . Nikolaou, K. (2018). Inter-and intra-observer variability of an anatomical landmark-based, manual segmentation method by MRI for the assessment of skeletal muscle fat content and area in subjects from the general population. *The British Journal of Radiology*, 91(1089), 20180019.

Klionsky, D. J., Abdelmohsen, K., Abe, A., Abedin, M. J., Abeliovich, H., Arozana, A. A., . . . Adeli, K. (2016). Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy.

Kotsani, M., Chatziadamidou, T., Economides, D., & Benetos, A. (2018). Higher prevalence and earlier appearance of geriatric phenotypes in old adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 135, 206-217.

Kotsis, V., Stabouli, S., Karafillis, I., & Nilsson, P. (2011). Early vascular aging and the role of central blood pressure. *Journal of hypertension*, 29(10), 1847-1853.

Lakatta, E. G., & Levy, D. (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation*, 107(1), 139-146.

Lee, J. H., & Jun, H.-S. (2019). Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Frontiers in physiology*, 10, 42.

Lee, K., Shin, Y., Huh, J., Sung, Y. S., Lee, I.-S., Yoon, K.-H., & Kim, K. W. (2019). Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. *Korean journal of radiology*, 20(2), 205-217.

Lee, P.-H., Lee, Y.-S., & Chan, D.-C. (2012). Interventions targeting geriatric frailty: a systemic review. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 3(2), 47-52.

Leifke, E., Gorenoi, V., Wichers, C., Von Zur Mühlen, A., Von Büren, E., & Brabant, G. (2000). Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clinical endocrinology*, 53(6), 689-695.

Levers, M. J., Estabrooks, C. A., & Ross Kerr, J. C. (2006). Factors contributing to frailty: literature review. *Journal of advanced nursing*, 56(3), 282-291.

Liu, S., Zhang, L., & Li, S. (2023). Advances in nutritional supplementation for sarcopenia management. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1189522.

Lowery, E. M., Brubaker, A. L., Kuhlmann, E., & Kovacs, E. J. (2013). The aging lung. *Clinical interventions in aging*, 1489-1496.

- Lp, F. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56, M146-M156.
- Malmstrom, T. K., Miller, D. K., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., & Morley, J. E. (2016). SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 7(1), 28-36.
- Malmstrom, T. K., & Morley, J. E. (2013). SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(8), 531-532.
- Marchand, W. R., Lee, J. N., Suchy, Y., Garn, C., Johnson, S., Wood, N., & Chelune, G. (2011). Age-related changes of the functional architecture of the cortico-basal ganglia circuitry during motor task execution. *Neuroimage*, 55(1), 194-203.
- Marengoni, A., Vetrano, D. L., Manes-Gravina, E., Bernabei, R., Onder, G., & Palmer, K. (2018). The relationship between COPD and frailty: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest*, 154(1), 21-40.
- Merletti, R., LR, L. C., Cisari, C., & Actis, M. (1992). Age related changes in surface myoelectric signals. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*, 24(1), 25-36.
- Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2001). Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *The Scientific World Journal*, 1(2), 323-336.
- Nascimento, C., Ingles, M., Salvador-Pascual, A., Cominetti, M., Gomez-Cabrera, M. C., & Viña, J. (2019). Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 132, 42-49.
- Ochi, M., Kohara, K., Tabara, Y., Kido, T., Uetani, E., Ochi, N., . . . Miki, T. (2010). Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis*, 212(1), 327-332.

Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., . . . Makaroff, L. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40-50.

Özdemir, S., Öztürk, Z. A., Türkbeyler, İ. H., Şirin, F., & Göl, M. (2017). Klinikte yatan geriatrik hastalarda farklı ölçekler kullanılarak kırılganlık prevalansının belirlenmesi. *KSU Medical Journal*, 12(3), 1-5.

Picca, A., Calvani, R., Bossola, M., Allocca, E., Menghi, A., Pesce, V., . . . Marzetti, E. (2018). Update on mitochondria and muscle aging: all wrong roads lead to sarcopenia. *Biological chemistry*, 399(5), 421-436.

Puts, M. T. E., Toubasi, S., Andrew, M. K., Ashe, M. C., Ploeg, J., Atkinson, E., . . . Bergman, H. (2017). Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policies. *Age and ageing*, 46(3), 383-392.

Rodriguez-Manas, L., El-Assar, M., Vallejo, S., Lopez-Doriga, P., Solis, J., Petidier, R., & Montes, M. (2009). 474 Nevado J, Castro M, Gomez-Guerrero C, Peiro C, and Sanchez-Ferrer CF. Endothelial dysfunction in 475 aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation. *Aging cell*, 8(226-238), 476.

Rolfson, D. B., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., Tahir, A., & Rockwood, K. (2006). Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and ageing*, 35(5), 526-529.

Santos-Eggimann, B., Cuénoud, P., Spagnoli, J., & Junod, J. (2009). Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 64(6), 675-681.

Sato, R., Vatic, M., Peixoto da Fonseca, G. W., Anker, S. D., & von Haehling, S. (2024). Biological basis and treatment of frailty and sarcopenia. *Cardiovascular Research*, cvae073.

Schoufour, J. D., Mitnitski, A., Rockwood, K., Hilgenkamp, T. I., Evenhuis, H. M., & Echteld, M. A. (2014). Predicting disabilities in daily functioning in older people with intellectual disabilities using a frailty index. *Research in developmental disabilities*, 35(10), 2267-2277.

Scott, B. R., Walker, D. M., Tesfaigzi, Y., Schöllnberger, H., & Walker, V. (2003). Mechanistic basis for nonlinear dose-response relationships for low-dose radiation-induced stochastic effects. *Nonlinearity in biology, toxicology, medicine*, 1(1), 15401420390844492.

Shaffer, N. C., Fabbri, E., Ferrucci, L., Shardell, M., Simonsick, E., & Studenski, S. (2017). Muscle quality, strength, and lower extremity physical performance in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of frailty & aging*, 6(4), 183.

Shafiee, G., Keshtkar, A., Soltani, A., Ahadi, Z., Larijani, B., & Heshmat, R. (2017). Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 16, 1-10.

Sillanpää, E., Stenroth, L., Bijlsma, A., Rantanen, T., McPhee, J., Maden-Wilkinson, T., . . . Pääsuke, M. (2014). Associations between muscle strength, spirometric pulmonary function and mobility in healthy older adults. *Age*, 36, 1-11.

Sinclair, A. J., Abdelhafiz, A. H., & Rodríguez-Mañas, L. (2017). Frailty and sarcopenia-newly emerging and high impact complications of diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(9), 1465-1473.

Skloot, G. S. (2017). The effects of aging on lung structure and function. *Clinics in geriatric medicine*, 33(4), 447-457.

Tan, B. L., Norhaizan, M. E., Liew, W.-P.-P., & Sulaiman Rahman, H. (2018). Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1162.

Theou, O., Squires, E., Mallery, K., Lee, J. S., Fay, S., Goldstein, J., . . . Rockwood, K. (2018). What do we know about frailty in the acute care setting? A scoping review. *BMC geriatrics*, 18, 1-20.

Verghese, J., Holtzer, R., Oh-Park, M., Derby, C. A., Lipton, R. B., & Wang, C. (2011). Inflammatory markers and gait speed decline in older adults. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 66(10), 1083-1089.

Wawrzyniak, N. R., Joseph, A.-M., Levin, D. G., Gundermann, D. M., Leeuwenburgh, C., Sandesara, B., . . . Adhihetty, P. J. (2016). Idiopathic chronic fatigue in older adults is linked to impaired mitochondrial content and biogenesis signaling in skeletal muscle. *Oncotarget*, 7(33), 52695.

Weiss, C. O., Hoenig, H. H., Varadhan, R., Simonsick, E. M., & Fried, L. P. (2010). Relationships of cardiac, pulmonary, and muscle reserves and frailty to exercise capacity in older women. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 65(3), 287-294.

Woo, J., Leung, J., & Morley, J. E. (2014). Validating the SARC-F: a suitable community screening tool for sarcopenia? *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(9), 630-634.

Yeap, B. B., Almeida, O. P., Hyde, Z., Norman, P. E., Chubb, S. P., Jamrozik, K., & Flicker, L. (2007). In men older than 70 years, total testosterone remains stable while free testosterone declines with age. The Health in Men Study. *European Journal of Endocrinology*, 156(5), 585-594.

FİZYOLOJİDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com