

Volume 5 Issue 1 | January 2024

ISSN 2687-5349
e-ISSN 2687-5411
DOI Prefix: 10.46629



YENİ YÜZYIL
JOURNAL OF
MEDICAL
SCIENCES

 jms.yeniyuzyil.edu.tr



İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Adına Sahibi
Prof. Dr. İ. Yaşar HACISALİHOĞLU

Yönetim Yeri / Place of Management

Maltepe Mahallesi, Yılanlı Ayazma Caddesi,
No: 26 P.K. 34010
Cevizlibağ / Zeytinburnu / İstanbul

Baş Editörler / **Editor in Chiefs**

Prof. Dr. Ersi Abacı Kalfoğlu

İYYÜ Tıp Fakültesi Adli Tıp Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi / İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine

Prof. Dr. A. Şefik Köprülü

İYYÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi / İstanbul Yeni Yüzyıl University Department of Anesthesiology and Reanimation

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / **Responsible Editor**

Prof. Dr. Mine Anğ Küçükler

İYYÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Baş Editör Yardımcıları / **Co-Editor in Chiefs**

Dr. Öğretim Üyesi Elif Şahin

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Doç. Dr. Nurcan Hamzaoğlu

İYYU Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğretim Üyesi

Yayın Koordinatörü / **Editorial Coordinator**

Arş.Gör. Ahmet Burak IRAK

İYYÜ Eczacılık Fakültesi

Öğr. Gör. Sevcan KARATAŞ

İYYU SHMYO

Dil Editörü / **Language Editor**

Doç. Dr. Saman HASHEMİPOUR

İYYÜ Fen-Edebiyat Fakültesi, İngiliz Dili ve Edebiyatı Bölümü

**DANIŞMA KURULU /
ADVISORY BOARD**

Prof. Dr. Ayşegül Topal Sankaya

İYYU Rektör Yardımcısı
Moleküler Biyoloji
ve Genetik Bölüm Başkanı

Prof. Dr. Demir Budak

İYYÜ Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Haluk İşeri

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. İmer Okar

İYYÜ Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Cüneyt Ulutin

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ömer Bender

İYYU Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu Müdürü

İletişim / Contact Us

<http://jms.yeniuyuzil.edu.tr>, jms@yeniuyuzil.edu.tr

**YAYIN KURULU /
EDITORIAL BOARD**

Prof. Dr. Handan Ayhan

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Halis Dokgöz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Sunay Yavuz

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Hülya Yükseloğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Adli Tıp Enstitüsü Öğretim üyesi

Prof. Dr. Fatih Parmaksızoğlu

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı

Prof. Dr. Serdar Kahraman

Anadolu Medical Center-John Hopkins
Medicine Nöroşirürji

Prof. Dr. Hakan Gerçekoğlu

Kardiyöşirürji

Prof. Dr. Mustafa Soylu

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD

Doç. Dr. Elif Sinem Bireller

Acıbadem Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Akın Usta

Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Öğretim üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Taner Güven

Haliç Üniversitesi
Tıp Fakültesi Öğretim üyesi

Doç. Dr. Nurcan Hamzaoğlu

İYYU Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu Öğretim Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Ayla Tisinli

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Meriç KARACAN

İYYÜ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Şeyda Şebnem ÖZCAN

İYYÜ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

YAYIN TÜRÜ

3 Aylık Ulusal Süreli Yayın

GRAFİK TASARIM

Tuna Yıldırım

Clinart Stratejik Araştırmalar Sağlık Danış-
manlık, Organizasyon Yayıncılık
Ltd. Şti., İstanbul TÜRKİYE
+90 212 291 54 83

Baskı ISSN 2687-5349

Online ISSN 2687-5411

DOI Prefix: 10.46629/JMS





EDİTÖRDEN / EDITORIAL

- V** Editörden / Editorial
Ersi ABACI KALFOĞLU, Şefik KÖPRÜLÜ

DERLEME / REVIEW

- 1** Kanser İlişkili Yeni Hedef Molekül SLAMF7
SLAMF7: A Novel Cancer-Related Target Molecule
Seda BULUT, İlhan YAYLIM
- 8** Galektinler ve Mide Kanseri
Galectins and Stomach Cancer
Ayşe AKSU, İlhan YAYLIM

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- 16** Investigation of the Effects of Biomaterials Used in Cranioplasty on
Radiotherapy Dose Through the Monte Carlo Method
Kranioplastide Kullanılan Biyomalzemelerin Radyoterapi Dozuna Etkisinin
Monte Carlo Yöntemiyle Araştırılması
Meryem Cansu ŞAHİN, Gökçe Nur GÜNDÜZ, Kaan CİYERCİ, Ali TEKE, Batuhan YILDIZ
- 22** 3 Boyutlu Yazıcı ile Üretilen Biyouyumlu AFO'ların Mekanik Analizi
Mechanical Analysis of 3D Printed Biocomposite AFOs
Bahadır BOZKURT, M. Hüsnü DİRİKOLU

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

- 31** Milenyum Öncesi Travma Yönetiminde Yaşananlar-Houston Çalışması
Experiences in Trauma Management Before the Millennium - Houston Study
Abuzer ÖZKAN





Yeni Yüzyıl Journal of Medical Sciences



Prof. Dr. Ersi ABACI KALFOĞLU

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Istanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine

Değerli meslektaşlarımız,

50'li yılların başında piyasaya sürülen ve o zamandan beri kullanılan analjezik ilaç "fentanil", eroinen 50 kat, morfinden 100 kat daha güçlü bir sentetik opioiddir. Bugün dünya genelinde yasadışı sentezi ve kötüye kullanımı endişe verici bir konu haline gelmiştir. Fentanile bağlı ölümlerdeki artış acil müdahale gerektirmektedir. Söz konusu uyuşturucu/uyutucu maddenin tehlikeleri konusunda farkındalık yaratmak ve önleyici tedbirlerin uygulanması için çaba harcamak büyük önem taşımaktadır. Eğitim programları ve stratejik girişimler aracılığıyla, bu sorunla doğrudan mücadele etmek, sorumluluğumuzdur. Esasen sentetik droglara karşı mücadele genel anlamda zordur ancak tehlikeleri ve kullanım sonuçları hakkında bilgilenecek ve bilgilendirilmek son derece önemlidir.

Değerli meslektaşlarımız,

Bu sayının editör yazısını ben kaleme almak istedim ve sizlerle araştırma alanımla ilgili bir konu paylaştım. Benim son editör yazım olduğunu ifade ederken, bu süreçte derginin oluşması ve kendi ayakları üzerinde durmasını sağlayan çok kıymetli çalışma arkadaşlarıma özellikle teşekkür etmek isterim. Tüm süreç inanılmaz bir deneyimdi. Bu muhteşem ekibin sıcaklığını ve dostluğunu özleyeceğim. Sağlam temellere oturmuş olan dergimizin başarılarının devamlı olacağından hiç şüphem yoktur.

Sevgi ve saygılarımla

Prof. Dr. Ersi Kalsoğlu



Prof. Dr. A. Şefik KÖPRÜLÜ

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Istanbul Yeni Yüzyıl University Department of Anesthesiology and Reanimation

Dear colleagues,

Fentanyl, this well-known analgesic drug was synthesized in early 50's and used from then on. It is a synthetic opioid that is up to 50 times stronger than heroin and 100 times stronger than morphine. I wanted to bring to your attention the alarming issue surrounding the misuse and abuse of fentanyl globally. The rise in fentanyl-related incidents is deeply concerning and requires immediate attention. As we navigate these challenging times, it's crucial for us to collectively raise awareness about the dangers of fentanyl and work towards implementing preventive measures. Whether through educational programs, community outreach, or policy initiatives, it is our responsibility to tackle this problem head-on. By fostering open conversations and promoting understanding, we can contribute to a safer and healthier community. Together, we can make a meaningful impact and protect the well-being of our community.

Dear colleagues,

This is the last JMS issue that I will be the editor of that is why I wanted to mention about this danger once it is related to my area of expertise. As I bid farewell to this chapter of my journey, I want to express my deepest gratitude for the incredible experiences, shared moments, and valuable lessons learned during our time together with all my collaborators. Working alongside such talented and dedicated individuals has been an honor and a source of inspiration. I will undoubtedly miss the warmth and camaraderie of this amazing team. Thank you for being a part of my journey. Wishing continued success for our JMS

Warm regards, Prof. Ersi Kalsoğlu



Kanser İlişkili Yeni Hedef Molekül SLAMF7

SLAMF7: A Novel Cancer-Related Target Molecule

Seda BULUT¹, İlhan YAYLIM²

SB: [0000-0002-5825-9942](https://orcid.org/0000-0002-5825-9942) İY: [0000-0003-2615-0202](https://orcid.org/0000-0003-2615-0202)

¹ İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Kanser hücre için kontrolsüz büyüme getirisi sağlayan, geniş bir çeşitlilik ve karmaşık süreçlerle karakterize edilir. Hastalığın erken teşhisi, prognozunu iyileştirilmesi, sağ kalım süresinin ve tedavi şansının artırılması gibi hedeflere ulaşmak için bu karmaşık süreçlerin aydınlatılması gerekmektedir. Bu nedenle kanserin, nasıl ve neden başladığını, metastazın ve nüksün nasıl oluştuğunu anlamak önemlidir. Biyobelirteçler, kanser hücrelerinin varlığını, türünü ve agresifliğini belirlemede ve kişiye özel, hedefe yönelik tedavi ajanlarının seçilmesinde yardımcı olmaktadır.

Sinyalleme lenfositik aktivasyon molekülü aile üyesi 7 (SLAMF7 [CD319, CS1, CRACC]), çok çeşitli hücre tiplerinde bulunan bir yüzey glikoproteini olup, farklı kanser türlerinde ekspresyon göstermektedir. Bu ekspresyonun hastalığın seyri ve tedavi yanıtları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. SLAMF7'nin immün hücrelerle olan etkileşimleri, kanser hücrelerinin büyümesi, yayılması ve hayatta kalmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, SLAMF7'nin kanser mekanizmasındaki rolü, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için daha iyi anlaşılmalıdır.

Bu derleme, SLAMF7'nin özelliklerini detaylı bir şekilde ele alırken, kanser biyolojisi ve tedavisindeki potansiyel önemini vurgulamakta ve bu alanda gelecekte yapılacak araştırmalar için bir temel oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: SLAMF7, CS1, CRACC, SLAM ailesi, kanser

Abstract

Cancer is characterized by a wide variety of complex processes that yield uncontrolled growth for the cell. These complex processes must be elucidated to achieve goals such as early disease detection, improving prognosis, survival time, and chances of cure. It is, therefore, important to understand how and why cancer starts and how metastasis and recurrence occur. Biomarkers determine the presence, type, and aggressiveness of cancer cells and help in the selection of personalized, targeted therapeutic agents.

Signaling lymphocytic activation molecule family member 7 (SLAMF7 [CD319, CS1, CRACC]) is a surface glycoprotein found in various cell types and is expressed in different cancer types. This expression is thought to be associated with disease progression and treatment responses. SLAMF7 interactions with immune cells are associated with cancer cells' growth, spread, and survival. Moreover, the role of SLAMF7 in cancer mechanisms must be better understood to develop targeted therapeutic strategies.

This review details the properties of SLAMF7, highlights its potential importance in cancer biology and therapy, and provides a basis for future research in this field.

Keywords: SLAMF7, CS1, CRACC, SLAM family, cancer

Giriş

Kanser, hemen hemen her organda ya da dokuda, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi ve büyümesi, normal sınırlarının ötesine geçmesi, komşu organ veya dokuları da istila edebilmesi ile karakterize geniş bir hastalık grubunu ifade etmektedir. Dünyada milyonlarca insanı etkilemekte, küresel ölüm nedenleri arasında

ikinci sırada bulunmakta ve insidansı artmaya devam etmektedir (1). GLOBOCAN 2020 verilerine göre insidansı en yüksek olan kanser türleri sırasıyla meme, akciğer, kolorektum, prostat, mide, karaciğer, serviks uteri ve özofagus kanserleridir. Mortaliteye göre sıralandığında ise akciğer, kolorektum, karaciğer, mide, meme, özofagus, pankreas ve prostat kanserleri şeklinde devam etmektedir (2).

Günümüzde kanser hücrelerini yok etmek veya çoğalmalarını engellemek için cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi gibi yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bu tedavi yaklaşımları sonrasında kanser hastalarının hayatta kalma süreleri uzamasına rağmen, hastaların büyük bir kısmı nüks yaşamakta ve uzun süreli bir sağkalım sağlanamamaktadır. Bu sebeple kanser başlangıcının, metastaz mekanizmasının, nüksün nasıl ve neden oluştuğunun anlaşılması önemlidir (3).

Hücre-doku biyolojisi açısından gelişimi, patolojisi, genetiği, biyokimyasal parametreleri ve tedaviye verdiği yanıt çeşitliliğinin kapsamı açısından kanser, karmaşık ve çok yönlüdür (4). Hastalığın erken tanısına olanak sağlanması, prognozun seyrinin iyileştirilebilmesi, sağkalım ve tedavi şansının artırılabilmesi kompleks süreçlerin açığa kavuşturulması ile mümkün olacaktır. Kanser hücrelerinin varlığını, türünü ya da agresifliğini saptamada rol oynayan, ayrıca kişiye özgü ve hedefe yönelik tedavi ajanlarının belirlenmesi için yardımcı olan biyobelirteçler ise bu sürecin vazgeçilmez bir parçasıdır.

Anormal biyolojik moleküllerin çok küçük seviyelerinin erken bir aşamada tespit edilmesi, ölçülebilmesi ve biyobelirteçlerin bireysel sınıflarının sınırlı özgüllüğe sahip olması gibi kısıtlar, henüz kanserin karmaşık doğasını aydınlatabilecek tanısız ya da prognostik biyobelirteçlere sahip olmadığımızı göstermektedir. Fakat yeni ve daha özgül biyobelirteçlerin ve hedefe yönelik terapötik moleküllerin keşfi için büyük ölçekli tespit yeteneğine sahip, hassas, hızlı teknolojiler geliştirilmeye devam edilmektedir (5, 6).

Biyobelirteçler ve hedef moleküller, kanser teşhisi ve tedavisinde önemli bir rol oynar. Sinyalleme lenfositik aktivasyon molekülü aile üyesi 7 (SLAMF7 [CD319, CS1, CRACC]) başta hematolojik kanserler olmak üzere bir-

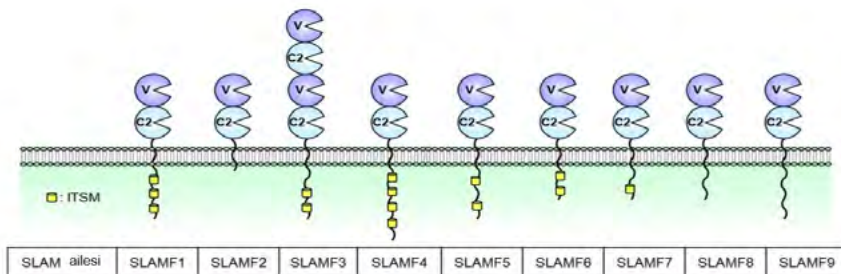
çok kanser türünde kilit rol alan, yeni bir biyobelirteç ve hedef moleküldür.

Bu derleme, SLAMF7'nin kanser biyolojisi ve tedavisi üzerindeki olası etkisini belirtmekte ve bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalar için bir çerçeve sunmaktadır.

SLAMF Proteinlerinin Yapısı, Fonksiyonu ve Kanserle İlişkisi

Sinyalleme lenfositik aktivasyon molekülü 7 (SLAMF7)'nin de içinde bulunduğu SLAM ailesi dokuz üyeden oluşur (7,8). Çeşitli doğal ve edinsel bağışıklık hücrelerinin aracılık ettiği bağışıklık yanıtlarında, tümör immünesinde ve kanser immünoterapisinde rol oynayan SLAM ailesinin üyeleri; SLAMF1 [CD150], SLAMF2 [CD48], SLAMF3 [CD229, Ly9], SLAMF4 [CD244, 2B4], SLAMF5 [CD84], SLAMF6 [CD352, Ly108, NTB-A, SF2000], SLAMF7 [CS1, CD319, CRACC], SLAMF8 [CD353] ve SLAMF9 [CD84H1, SF2001]' dur ve her biri immünglobulin (Ig) süper ailesinin üyeleridir (9, 10).

Hücre yüzeyinde glikozilfosfatidilinositol (GPI) çapası bağlantılı bir glikan olan SLAMF2 hariç, geri kalan SLAMF üyeleri, hücre dışı IgV (değişken) ve IgC2 (sabit) benzeri yapılardan oluşan transmembran glikoproteinlerdir (10,11) ve SLAMF2, SLAMF8 ve SLAMF9 dışındaki tüm SLAMF üye reseptörlerinin sitoplazmik kuyruğu, sinyal adaptör proteinleri; SLAM ilişkili protein (SAP) ve Ewing sarkomu ilişkili transkript 2 (EAT-2) ile etkileşime girebilen tirozin bazlı anahtar bir motifi (ITSM) içerir (9,12,13). (Şekil 1). Bu adaptörlerin SLAM ailesi reseptörleri tarafından kullanımı, stabil hücreler arası yapışmayı ve hücreselektör işlevini teşvik ederken, bu adaptörlerin yokluğunda ITSM sinyali hücreselektör aktivasyonu engelleyebilir (14). SLAM ailesine üye pro-



Şekil 1. Dokuz üyeli sinyal lenfositik aktivasyon molekülü (SLAM) ailesinin reseptör yapıları (9).

teinler kendi kendine ligand olarak çalışabilir veya birbirleriyle etkileşime girebilirler (15).

SLAM ailesinin üyeleri, kolorektal kanser (16), skuamöz hücreli baş-boyun karsinomu (17), renal karsinom, merkezi sinir sistemi tümörleri, hepatoselüler karsinom ve kronik lenfositik lösemi (KLL), akut miyeloid lösemi (AML), lenfoma, multiple miyelom gibi çeşitli hematolojik kanserlerde farklı düzeylerde eksprese edilmektedir (13).

SLAMF7'nin Yapısı ve Sinyal Yolakları Üzerindeki Etkisi

CS1, CD319, CRACC isimleriyle de bilinen SLAMF7'nin sitoplazmik kuyruğunda bir ITSM bulunur ve SLAM ile ilişkili protein (SAP) ile etkileşim halindedir ve bir adaptör proteini olan EAT-2'yi bağlar (18). EAT-2'yi ifade eden hücrelerde SLAMF7 sinyalleme aktive olurken, EAT-2'nin olmadığı durumlarda inhibe olmaktadır. EAT-2 ekspresyonu olmayan hücrelerde, immün hücreler ile miyeloma hücreleri arasındaki homotipik SLAMF7 etkileşimini takiben, SLAMF7'nin ITSM motifindeki tirozin kalıntısı aracılığıyla bağlanan SH2 alanı içeren inositol fosfat 1 (SHIP-1) varlığında immün hücre inhibe edilir, bu bağlantı SLAMF7'yi fosforile eden Src kinazları gerektirir. EAT-2 ekspresyonu olan hücrelerde ise, etkileşimi takiben EAT-2 çoğunlukla SLAMF7'nin ITSM'si içindeki fosforile tirozin kalıntısına bağlanır ve ardından fosfolipaz C gamma 1 (PLC γ -1) ve fosfolipaz C gamma 2 (PLC γ -2), EAT-2 üzerindeki fosforile tirozine bağlanır ve bu da sonuçta immün hücrelerde ERK (ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz) sinyal yolu aktive edilir. Fakat miyeloma hücrelerinde EAT-2 ve CD45 ekspresyonunun olmaması nedeniyle bu sinyal yolları işlevsiz kalır (19-22).

SLAMF7'nin İmmün Modülasyon Üzerine Etkisi

SLAMF7 T ve B hücreleri, monositler, dentritik hücreler, doğal öldürücü T (NKT) hücrelerinde ifade edilir ve immünette önemli rol oynayan doğal öldürücü (NK) hücre reseptörü olarak tanımlanır (23).

SLAMF7 hümmoral ve oto-immünette, sitotoksik efektör, hücre sağkalımı, hücre adhezyonu ve lenfosit gelişimi ile ilişkilidir (24). Ayrıca "Yeme beni" sinyali olarak işlev göerek, antikorların tanınmasını artırır ve makrofajlar tarafından kanser hücrelerinin fagositozunu teşvik eder (25).

Monositler ve dentritik hücrelerde de ifade edilen SLAMF7'nin monositlere bağlanması proinflatuar sitokinlerin üretimini engelleyerek, kemik iliği mikro

çevresini etkileyebilmekte (26) ve Toll benzeri reseptörler (TLR) aracılı proinflatuar sitokin indüksiyonunu arttırabilmektedir fakat bu durumun monosit, makrofaj fagositozuna etkisi bulunmamaktadır (27).

SLAMF7 yüksek düzeyde aktive olmuş makrofajlarla ilişkili inflamasyonda da merkezi bir role sahiptir, inflamasyon bölgelerindeki makrofajlar tarafından seçici olarak eksprese edilir ve IFN- γ tarafından güçlü bir şekilde regüle edilir bu da güçlü bir inflamasyonun oluşumuna neden olur (28).

SLAMF7'nin Doğal Öldürücü (NK) Hücreleriyle İlişkisi

NK hücreleri kanser ve enfeksiyona karşı doğuştan gelen immün yanıtta önemli rol oynayan kemik iliği kaynaklı lenfositlerdir, doğal sitotoksiste ve antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiste (ADCC) yoluyla hedef hücreleri tanıyarak, yok ederler (29).

SLAMF reseptörü ile NK hücreleri arasındaki homofilik ilişki, sitolitik aktiviteleri yönetmektedir (18). SLAMF7 ekspresyonu, NK hücre aktivasyonunu düzenleyen sitokinlerden etkilenir, NK hücrelerinde SLAMF7 ligasyonu SLAMF7 eksprese eden hedef hücrelerin lizisini teşvik eder ve hücre degranülasyonunu artırır (30).

Kanserin başlangıcında ve devamlılığında, neoplastik ilerlemenin sınırlandırılmasında ve kanser immünesinde önemli rol oynadığı bilinen NK hücreleri, anti-tümör tedavilerin keşfi ve geliştirilmesi adına, kanser araştırmalarında büyük ilgi görmüştür. Özellikle litik kemik lezyonları, anemi, kemik iliğinde monotipik plazma hücre çoğalması, serumda monoklonal immünoglobulin birikimi ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir kemik iliği plazma neoplazmi olarak tanımlanan multiple miyelom (MM) da, NK hücreleri anti-tümör etkinliğe aracılık eder (19).

SLAMF7'nin Kanser Biyolojisindeki Çift Yönlü Rolü

SLAMF7 kanser türüne ve eksprese edildiği düzeye bağlı olarak kanserde hem inhibe edici hem de uyarıcı olarak ikili işleve sahiptir. Multiple miyelom ve meme kanseri gibi bazı kanser türlerinde SLAMF7'nin aşırı ekspresyonu tümörün immün sisteminin saldırısından kaçmasına yardımcı olurken, renal hücreli karsinom ve over kanseri gibi bazı kanser türlerinde ise SLAMF7'nin düşük ekspresyonu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (10).

SLAMF7 multipl miyelom hastalarından elde edi-

len iyi huylu ve neoplastik plazma hücrelerinde yüksek seviyelerde ifade edilir (31). Ayrıca serum çözünürlüğü SLAMF7 (sSLAMF7) pozitif MM hastalarında, sSLAMF7 negatif MM hastalarına kıyasla daha kısa progresyonsuz sağkalım süreleri ve agresif klinik özellikler sergilemektedir (32). En sık görülen pediatrik kanserlerden biri olan akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı alan hastaların monositlerinde SLAMF7 ifadesinde artış mevcutken, kemoterapi tedavisi sonrasında reseptör ifadelerinin değiştiği ve SLAMF7 ifadesinin azaldığı gösterilmiştir (33).

Kronik lenfositik lösemi hastalarında SLAMF7 ekspresyon eden primer NK hücrelerinin degranülasyon kapasitesinin önemli ölçüde azaldığı, SLAMF7 ve SLAMF1 aşırı ekspresyonu ile proliferasyonun azaldığı, B hücre giriş reseptörü (BCR) ligasyonuna yanıtın bozulduğu açığa çıkarılmıştır (34).

SLAMF7'nin doğal öldürücü (NK)/T hücreli lenfomalı ve büyük granüler lenfosit (LGL) lösemili hastaların biyopsi dokuları ile kan örneklerinde (35, 36), pankreatik adenokarsinomda (37) ve over kanserinde DNA metilasyonu ile ilişkili bir molekül olarak (38) yüksek düzeyde ekspresyon edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Büyük hücreli lenfoma ve plazma hücreli miyeloma ile patobiyolojik özellikleri ortak bir grup agresif B hücreli neoplazmı olarak tanımlanan plazmablastik lenfoma (PBL)'da, SLAMF7 ifade edilir ve elotuzumab PBL hücre hattı modelinde in vitro antikora bağlı hücreli sitotoksitesiteye neden olur (39).

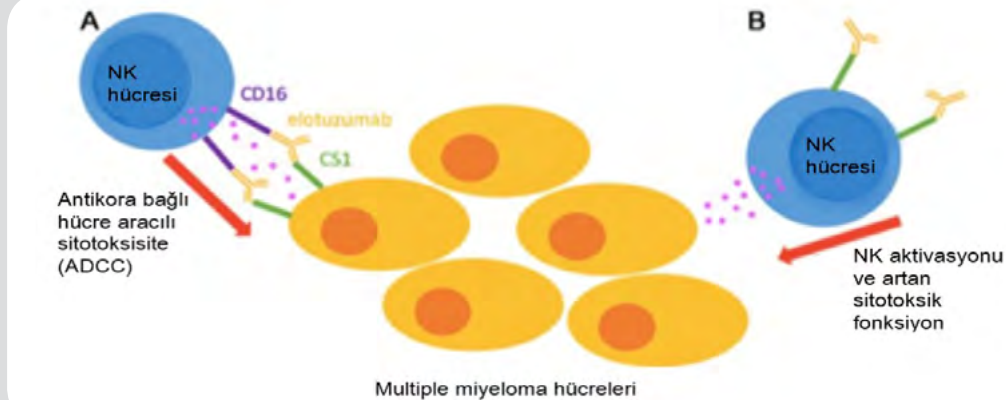
Kolorektal kanserde yüksek düzeyde ifade edilen SLAMF7 (40) ile birlikte miyeloid hücrelerde ekspresyon edilen tetikleyici reseptör 1 (TREM1) immünojenik hücre ölümüne neden olur (7).

Lenf nodu pozitif meme kanserli hastalarda SLAMF7'nin yüksek düzeyde ifadesinin, güçlü bir pozitif prognostik olduğu ve SLAMF7 ekspresyonu olanların daha yüksek sağkalım ve daha düşük nüks oranına sahip olduğu bildirilmiştir (8). Üçlü negatif meme kanseri hastaları ile yapılan bir başka çalışmada SLAMF7'nin güçlü bir lenfoid aktivasyona yol açabileceği, kanser hücrelerine karşı immün yanıtı etkileyebileceği ve immün yanıtı indükleyen kemoterapi kaynaklı immünojenik hücre ölümüyle bağlantılı olabileceği ifade edilmiştir (41). Ayrıca SLAMF7 transkript seviyelerinin çeşitli inhibitör reseptörlerle güçlü bir şekilde korelasyonu ve yüksek SLAMF7 ekspresyonunun, berrak hücreli renal hücreli karsinomda kötü sağkalımın göstergesidir (42).

SLAMF7'nin Klinik Önemi ve Terapötik Potansiyeli

NK hücre aktivasyonunda ve miyelom hücreleri ile kemik iliği stromal hücreleri arasındaki ilişkide rol oynadığı öne sürülen SLAMF7, multiple miyelom tedavisi için önemli bir hedef molekül haline gelmiştir (43).

SLAMF7'nin yüksek düzeyde ifade edildiği miyelom plazma hücrelerinin, NK hücrelerinin antikora bağlı hücre aracılı sitotoksitesitesini arttıran ve ilgili sinyal mekanizmalarının değiştirilmesi yoluyla in vivo ve in vitro miyelom hücre büyümesinin baskılanmasına neden



Şekil 2. Elotuzumab'ın multiple miyeloma karşı etki mekanizması. A: NK hücre reseptörü CD16 (Fcγ-RIII) multiple miyelom hücrelerinde SLAMF7'ye bağlı elotuzumabın Fc bölgesine bağlandığında antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksitesitesinin (ADCC) aktivasyonu; B: CS1-elotuzumab etkileşimi yoluyla NK hücrelerinin doğrudan aktivasyonu (23).

olan Elotuzumab (HuLuc63, anti-CS1 antikor, Elo), SLAMF7'yi hedefleyen immüno stimülatör bir monoklonal antikordur (43,44).

Elotuzumab, miyelom hücreleri yüzeyinde SLAMF7'ye bağlanır, NK hücreleri CD16 (FcγRIII) tarafından antiko-run Fc bölgesini tanır ve SLAMF7'ye özgü bir şekilde miyelom hücrelerine karşı antikora bağlı hücre sel sitotoksitesinin indüklenmesi tetiklenir. NK hücreleri yüzeyindeki SLAMF2'ye elotuzumabın bağlanması doğal sitotoksitesiyi de harekete geçirir. NK hücrelerinin aktivasyonu, interferon gamma (IFN-γ) salgılanmasını indükler ve diğer immün hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayabilir (23,45). (Şekil 2).

Elotuzumab, multiple miyeloma hücrelerine yönelik NK'nın sitotoksitesini artırmak için SLAMF7-SLAMF7 etkileşimlerini, CD16'dan bağımsız bir şekilde de teşvik edebilir (46). Ayrıca kanserli hastalarda aktif, tümöre özgü sitotoksik CD4 T hücreleri sıklıkla bulunur ve SLAMF7 bu CD4 T hücrelerinin sitotoksitesini arttırmaktadır (47).

Elotuzumabın proteozom inhibitörü bortezomib ve HSP90 inhibitörlerine dirençli multiple miyeloma hücrelerinde antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksitesiyi potansiyel olarak aktive edebileceği, elotuzumab ve bortezomib kombinasyonunun multiple miyeloma hücrelerinin lizisini artırarak, multiple miyeloma ksenograft fare modelinde önemli anti-tümör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (48). Klinik çalışmalarda genellikle progresif multiple miyeloma hastaları tarafından iyi tolere edildiği ifade edilen elotuzumabın, hayvan modellerinde aynı etkinliği göstermediği belirtilmiştir (49).

Elotuzumabın lenalidomid ve deksametazon ile birlikte kullanıldığı faz II klinik çalışmada, 150 multiple miyeloma hastasının progresyonsuz sağ kalımının 6,9 aydan 9,7 aya çıktığı ve objektif yanıt oranının %66'dan %63'e yükseldiği bildirilmiştir (50). Bortezomib tedavisi gören hastalarda, elotuzumabın objektif yanıt oranını %45'ten %48'e çıkardığı gözlemlenmiştir (51). Elotuzumabın lenalidomid ve düşük doz deksametazon ile birlikte kullanıldığı bir başka çalışmada ise objektif yanıt oranının %82 oranında arttığı ifade edilmiştir (52).

Çeşitli immün hücreler üzerindeki geniş ekspresyonu ve immün sistem içindeki karmaşık düzenleyici işlevleri olan SLAMF7 molekülünü hedefleyen elotuzumabın, doza, hastaların genel sağlık durumuna ve farklı faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilecek potansiyel toksisitesi ve advers etkileri bulunmaktadır. Preklinik ve klinik ça-

lışmalarda elotuzumabın en sık gözlenen toksisite ve advers etkileri arasında yorgunluk, lenfopeni, nötropeni, trombositopeni, göğüs ağrısı, hepatotoksisite, gastroenterit ve normal immün yanıtın etkilenmesi ile potansiyel enfeksiyona yatkınlık sayılabilir (10).

SLAMF7'nin, kanser tedavisinde immün hücre aracılı immünoterapi için kanser hücrelerini hedefleme potansiyeli bulunmaktadır. Spesifik tümör ilişkili antijenleri hedefleyebilen kimerik antijen reseptör (CAR)-T hücre tedavisi, SLAMF7 molekülünün kanser üzerindeki etkisi bağlamında ortaya çıkan tedavilerdendir. SLAMF7 ekspresyonunun sitogenetik anormallikler, gen mutasyonları veya hastalık evresinden bağımsız olarak miyelom hücrelerinde eşit derecede yüksekliği, SLAMF7'yi CAR-T tedavisi için rasyonel bir hedef haline getirmiştir (53-55). Günümüzde multiple miyelom tedavisinde allojenik kordon kanı CAR-NK hücreleri de herhangi bir sitokin salınım sendromu veya nörotoksisite olmadan olumlu klinik yanıtlar verdiği için ilgi görmektedir (56).

SLAMF'nin deglikozilasyonunun fagositozu arttırdığını gösteren yeni bir çalışmada, hiperglikozile SLAMF7'nin meme kanseri hücrelerinde antikor-ilaç konjugatları tarafından gerçekleştirilen deglikozilasyonun, hedefe yönelik immünoterapötik ajanların yanıtını artırmak için potansiyel bir strateji olabileceği öne sürülmektedir (57).

SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalar SLAMF7'nin immün hücrelerle ilişkileri ve tümör immün mikro çevresinin düzenlenmesinde oynadığı rol açısından bir tanısal ve prognostik bir biyobelirteç, aynı zamanda antitümör immünoterapi için ise hedef molekül olduğunu göstermiştir. SLAMF7'nin kanser patogenezindeki kilit rolünü ayrıntılı şekilde açığa çıkarmak, farklı kanser türlerindeki biyolojik işlevlerini belirleyebilmek, tedavide ve klinik süreçlerde hedef molekül etkinliğini arttırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu, hem kanser tedavisinde yeni ve daha etkili stratejiler geliştirmemize yardımcı olacak hem de hastalığın prognozunu ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirecektir.

Received/Geliş Tarihi: 15 .10.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 10 .01.2024

Kaynaklar

- World Health Organization. Erişim adresi: <https://www.who.int/health-topics/cancer> Erişim tarihi: 08.09.2023.
- GLOBOCAN 2020. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf> Erişim tarihi: 08.09.2023
- Yin W, Wang J, Jiang L, James Kang Y. Cancer and stem cells. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021;246(16):1791-801.
- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46.
- Hristova VA, Chan DW. Cancer biomarker discovery and translation: proteomics and beyond. *Expert Rev Proteomics*. 2019;16(2):93-103.
- Zou J, Wang E. Cancer Biomarker Discovery for Precision Medicine: New Progress. *Curr Med Chem*. 2019;26(42):7655-71.
- Roh SA, Kwon YH, Lee JL, Kim SK, Kim JC. SLAMF7 and TREM1 Mediate Immunogenic Cell Death in Colorectal Cancer Cells: Focus on Microsatellite Stability. *Anticancer Res*. 2021;41(11):5431-44.
- Assidi M. Strong prognostic value of SLAMF7 protein expression in patients with lymph node-positive breast cancer. *Oncol Lett*. 2022;24(6):433.
- Ishibashi M, Morita R, Tamura H. Immune Functions of Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Molecules in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2).
- Farhangnia P, Ghomi SM, Mollazadehghomi S, Nickho H, Akbarpour M, Delbandi AA. SLAM-family receptors come of age as a potential molecular target in cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2023;14:1174138.
- Cannons JL, Tangye SG, Schwartzberg PL. SLAM family receptors and SAP adaptors in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:665-705.
- McArdel SL, Terhorst C, Sharpe AH. Roles of CD48 in regulating immunity and tolerance. *Clinical Immunology*. 2016;164:10-20.
- Fouquet G, Marcq I, Debuyscher V, Bayry J, Singh AR, Bengrine A, et al. Signaling lymphocytic activation molecules Slam and cancers: friends or foes? *Oncotarget*. 2018;9(22).
- Wilson TJ, Clare S, Mikulin J, Johnson CM, Harcourt K, Lyons PA, et al. Signalling lymphocyte activation molecule family member 9 is found on select subsets of antigen-presenting cells and promotes resistance to Salmonella infection. *Immunology*. 2020;159(4):393-403.
- Wu N, Veillette A. SLAM family receptors in normal immunity and immune pathologies. *Current Opinion in Immunology*. 2016;38:45-51.
- Zhang Y, Zhang Q, Han X, Han L, Wang T, Hu J, et al. SLAMF8, a potential new immune checkpoint molecule, is associated with the prognosis of colorectal cancer. *Transl Oncol*. 2023;31:101654.
- Agresta I, Lehn M, Lampe K, Cantrell R, Hennies C, Szabo S, et al. CD244 represents a new therapeutic target in head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1).
- Kumaresan PR, Lai WC, Chuang SS, Bennett M, Mathew PA. CS1, a novel member of the CD2 family, is homophilic and regulates NK cell function. *Mol Immunol*. 2002;39(1-2):1-8.
- Campbell KS, Cohen AD, Pazina T. Mechanisms of NK Cell Activation and Clinical Activity of the Therapeutic SLAMF7 Antibody, Elotuzumab in Multiple Myeloma. *Front Immunol*. 2018;9:2551.
- Guo H, Cruz-Munoz ME, Wu N, Robbins M, Veillette A. Immune cell inhibition by SLAMF7 is mediated by a mechanism requiring src kinases, CD45, and SHIP-1 that is defective in multiple myeloma cells. *Mol Cell Biol*. 2015;35(1):41-51.
- Perez-Quintero LA, Roncagalli R, Guo H, Latour S, Davidson D, Veillette A. EAT-2, a SAP-like adaptor, controls NK cell activation through phospholipase Cgamma, Ca⁺⁺, and Erk, leading to granule polarization. *J Exp Med*. 2014;211(4):727-42.
- Wilson TJ, Garner LI, Metcalfe C, King E, Margraf S, Brown MH. Fine specificity and molecular competition in SLAM family receptor signalling. *PLoS One*. 2014;9(3):e92184.
- Malaer JD, Mathew PA. CS1 (SLAMF7, CD319) is an effective immunotherapeutic target for multiple myeloma. *Am J Cancer Res*. 2017;7(8):1637-41.
- Cho SF, Xing L, Anderson KC, Tai YT. Promising Antigens for the New Frontier of Targeted Immunotherapy in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23).
- Lu Y, Huntoon K, Lee D, Wang Y, Ha J, Qie Y, et al. Immunological conversion of solid tumours using a bispecific nanobioconjugate for cancer immunotherapy. *Nat Nanotechnol*. 2022;17(12):1332-41.
- Kim JR, Horton NC, Mathew SO, Mathew PA. CS1 (SLAMF7) inhibits production of proinflammatory cytokines by activated monocytes. *Inflamm Res*. 2013;62(8):765-72.
- Choe U, Pham Q, Kim YS, Yu L, Wang TTY. Identification and elucidation of cross talk between SLAM Family Member 7 (SLAMF7) and Toll-like receptor (TLR) pathways in monocytes and macrophages. *Sci Rep*. 2023;13(1):11007.
- Simmons DP, Nguyen HN, Gomez-Rivas E, Jeong Y, Jonsson AH, Chen AF, et al. SLAMF7 engagement superactivates macrophages in acute and chronic inflammation. *Sci Immunol*. 2022;7(68):eabf2846.
- Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cell memory in infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(2):112-23.
- Gutierrez-Guerrero A, Mancilla-Herrera I, Maravillas-Montero JL, Martinez-Duncker I, Veillette A, Cruz-Munoz ME. SLAMF7 selectively favors degranulation to promote cytotoxicity in human NK cells. *Eur J Immunol*. 2022;52(1):62-74.
- Hsi ED, Steinle R, Balasa B, Szmania S, Draksharapu A, Shum BP, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2008;14(9):2775-84.
- Ishibashi M, Soeda S, Sasaki M, Handa H, Imai Y, Tanaka N, et al. Clinical impact of serum soluble SLAMF7 in multiple myeloma. *Oncotarget*. 2018;9(78):34784-93.



33. Powers SB, Ahmed NG, Jose R, Brezgiel M, Aryal S, Bowman WP, et al. Differential Expression of LLT1, SLAM Receptors CS1 and 2B4 and NCR Receptors NKp46 and NKp30 in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Int J Mol Sci.* 2023;24(4).
34. von Wenserski L, Schultheiss C, Bolz S, Schliffke S, Simnica D, Willscher E, et al. SLAMF receptors negatively regulate B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia via recruitment of prohibitin-2. *Leukemia.* 2021;35(4):1073-86.
35. Elmaagacli AH, Salwender H, Jehn C, Dahmash F, Singh A, Wilson O, et al. Strong expression of SLAMF7 in natural killer/T-cell lymphoma and large granular lymphocyte leukemia - a prominent biomarker and potential target for anti-SLAMF7 antibody therapy. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(13):3335-8.
36. Elmaagacli AH, Jehn C, Shikova Y, Huber M, Salwender H, Dahmash F, et al. Advanced systemic mastocytosis with strong expression of signaling lymphocyte activation marker family member 7 (SLAMF7) responsive to therapy with elotuzumab and lenalidomide. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(2):485-7.
37. Zhuang L, Huang C, Ning Z, Yang L, Zou W, Wang P, et al. Circulating tumor-associated autoantibodies as novel diagnostic biomarkers in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer.* 2023;152(5):1013-24.
38. Wang S, Fu J, Fang X. A novel DNA methylation-related gene signature for the prediction of overall survival and immune characteristics of ovarian cancer patients. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):62.
39. Shi J, Bodo J, Zhao X, Durkin L, Goyal T, Meyerson H, et al. SLAMF7 (CD319/CS1) is expressed in plasmablastic lymphoma and is a potential diagnostic marker and therapeutic target. *British Journal of Haematology.* 2019;185(1):145-7.
40. Li X, Zhou H, Huang W, Wang X, Meng M, Hou Z, et al. Retrospective analysis of the efficacy of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy combined with chemotherapy in colorectal cancer patients after surgery. *Clin Transl Immunology.* 2022;11(1):e1368.
41. Blaye C, Darbo E, Debled M, Brouste V, Velasco V, Pinard C, et al. An immunological signature to predict outcome in patients with triple-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *ESMO Open.* 2022;7(4):100502.
42. O'Connell P, Hyslop S, Blake MK, Godbehere S, Amalfitano A, Aldhamen YA. SLAMF7 Signaling Reprograms T Cells toward Exhaustion in the Tumor Microenvironment. *J Immunol.* 2021;206(1):193-205.
43. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S83-S94.
44. Zagouri F, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Emerging antibodies for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016;21(2):225-37.
45. Tai YT, Dillon M, Song W, Leiba M, Li XF, Burger P, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood.* 2008;112(4):1329-37.
46. Pazina T, James AM, Colby KB, Yang Y, Gale A, Jhatakia A, et al. Enhanced SLAMF7 Homotypic Interactions by Elotuzumab Improves NK Cell Killing of Multiple Myeloma. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(10):1633-46.
47. Cachot A, Bilous M, Liu YC, Li X, Saillard M, Cenerenti M, et al. Tumor-specific cytolytic CD4 T cells mediate immunity against human cancer. *Sci Adv.* 2021;7(9).
48. van Rhee F, Szmania SM, Dillon M, van Abbema AM, Li X, Stone MK, et al. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(9):2616-24.
49. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, van Rhee F, Bensinger WI, Ding H, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood.* 2012;120(3):552-9.
50. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, De La Rubia J, Garderet L, Laribi K, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood.* 2016;127(23):2833-40.
51. Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, Siegel DS, Zimmerman TM, Mohrbacher A, et al. Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1960-5.
52. Lonial S, Vij R, Harousseau JL, Facon T, Moreau P, Mazumder A, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1953-9.
53. O'Neal J, Ritchey JK, Cooper ML, Niswonger J, Sofia Gonzalez L, Street E, et al. CS1 CAR-T targeting the distal domain of CS1 (SLAMF7) shows efficacy in high tumor burden myeloma model despite fratricide of CD8+CS1 expressing CAR-T cells. *Leukemia.* 2022;36(6):1625-34.
54. van de Donk N, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *Lancet Haematol.* 2021;8(6):e446-e61.
55. Liu D. Cancer biomarkers for targeted therapy. *Biomark Res.* 2019;7:25.
56. Buller CW, Mathew PA, Mathew SO. Roles of NK Cell Receptors 2B4 (CD244), CS1 (CD319), and LLT1 (CLEC2D) in Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(7).
57. Wang SH, Chou WC, Huang HC, Lee TA, Hsiao TC, Wang LH, et al. Deglycosylation of SLAMF7 in breast cancers enhances phagocytosis. *Am J Cancer Res.* 2022;12(10):4721-36.



Galektinler ve Mide Kanseri

Galectins and Stomach Cancer

Ayşe AKSU¹, İlhan YAYLIM²

AA: [0000-0002-6708-9199](https://orcid.org/0000-0002-6708-9199) İY: [0000-0003-2615-0202](https://orcid.org/0000-0003-2615-0202)

¹ İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Mide kanseri ülkelere göre histopatolojik ve epidemiyolojik farklılıklar gösteren heterojen bir kanser türüdür ve dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir. Mide kanseri *Helicobacter pylori* ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonları gibi mikrobiyal, aile öyküsü, A kan grubu, E-kaderin gen mutasyonu içeren genetik ve sigara, alkol tüketimi, yağ, karbonhidrat, nitrat ve tuz oranı yüksek gıda tüketimi gibi çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilen bir kanser türüdür. Mide kanserinde hayatta kalma oranlarının düşük olması nedeniyle; ileri evre mide kanserine yönelik alternatif tedavilerin geliştirilmesi önemlidir. Günümüzde, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi alanlarında gerçekleşen ilerlemelere karşın iyileşme için ilk tercih genellikle cerrahi tedavidir. Galektinler, 130 amino asit (aa) barındıran karbonhidrat tanıma sahaları (crd) içerisinde evrimsel olarak korunmuş β -galaktozidleri bağlayan bir protein sınıfı olarak tanımlanır. Günümüze kadar 12 tanesi insanlarda olmak üzere memelilerde 16 farklı Galektin tanımlanmıştır. Galektinler, yapısal özelliklerine ve polipeptit zincirin CRD sayılarına göre; Prototipik (Gal-1,-2,-5,-7,-10,-11,-13,-14) Tandem-Tekrar (Gal-4,-2,-8,-9,-12) ve Kimera (Gal-3) olmak üzere üç alt grupta toplanır. Lektin ailesi üyelerinden Galektinler; tümör mikro çevresinde yüksek oranda bulunması, hücre göçü, kanserle ilgili birçok sinyal iletimi ve immün sistemin düzenlenmesinde görev alması gibi özellikleri nedeniyle kanser çalışmalarında araştırılan proteinlerdir. Mide kanserinin oluşum ve gelişim mekanizmasının daha iyi anlaşılması, kişiye özel terapilerin ve hedefe yönelik potansiyel biyobelirteçlerin belirlenmesi amacıyla başta Gal-3 olmak üzere moleküler düzeyde mide kanseri ile ilişkisinin anlaşılabilirliği ve aynı şekilde, Gal-4, Gal-7 Gal-9 gibi diğer Galektin üyelerinin de mide ve diğer kanser türlerindeki rolünü belirlenebilmesi, tanı ve tedavi süreçlerine etkisinin anlaşılabilirliği için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: mide kanseri, galektin, biyobelirteç

Abstract

Gastric cancer is a heterogeneous type of cancer that shows histopathological and epidemiological differences in various countries and is common throughout the world. Gastric cancer may be caused by microbial factors such as *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus (EBV) infections, genetic factors including family history, A blood group, E-cadherin gene mutation, and environmental factors such as smoking, alcohol, consumption of foods high in fat, carbohydrate, nitrate, and salt. Due to the low survival rates of gastric cancer, it is important to develop alternative treatments for advanced gastric cancer. Despite advances in chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy, the first choice for cure is usually surgical treatment. Galectins are defined as a class of proteins that bind β -galactosides which are evolutionarily conserved within carbohydrate recognition domains (crd) and contain 130 amino acids (aa). Until now, 16 different Galectins have been identified in mammals, including 12 in humans. Galectins are categorized into three subgroups according to structural features and the number of CRDs in the polypeptide chain; Prototypic (Gal-1,-2,-5,-7,-10,-11,-13,-14) Tandem-Repeat (Gal-4,-2,-8,-9,-12) and Chimera (Gal-3). Galectins are members of the lectin family, which proteins investigated in cancer studies the high rate of presence in the tumor microenvironment, cell migration, many cancer-related signal transduction, and immune system regulation. To better understand the mechanism development of gastric cancer, to determine personalized therapies and potential biomarkers, molecular level—especially the Gal-3 relationship between gastric cancer—further studies are vital to a) determine the Galectin of members such as Gal-4, Gal-7, and Gal-9 role in gastric and other types of cancer; b) understand its effects on diagnosis and treatment processes.

Keywords: gastric cancer, galectin, biomarker



GİRİŞ

Mide kanseri ülkelere göre histopatolojik ve epidemiyolojik farklılıklar gösteren heterojen bir kanser türüdür ve dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir. Dünya Kanser İstatistikleri 2020 verilerine göre; dünya genelinde görülme sıklığı açısından beşinci sırada iken, ölüm oranlarına bakıldığında dördüncü sırayı aldığı görülmektedir. 2020 yılında bir milyondan fazla yeni vakaya ve tahmini 769.000 ölüme sebebiyet vermiştir (1,2).

Kadınlara göre erkeklerde iki kat fazla görülen mide kanserinin tüm kanser kaynaklı ölümlere oranı 1/13 olarak tespit edilmiştir (1,3). (Şekil. 1)

Asya, Afrika, Güney Amerika ve Doğu Avrupada yaygın olarak görülen mide kanserinin görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Mide kanserinin küresel prevalansı ve ölüm oranlarında düşüş yaşanırken, prevalansın %70'ten fazlasının gözlemlendiği Doğu Asya ülkelerinde yeni vaka ve vakaya bağlı ölüm oranları yüksek seyretmektedir (1,4). (Şekil. 2)

Günümüzde ise, mide kanserinin sınıflandırılmasında Lauren ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırılması yaygın olarak kullanılmaktadır. Adenokarsinomlar toplam mide kanseri vakalarının %95'inden fazlasını oluşturmakta olup köken aldıkları anatomik bölgeye

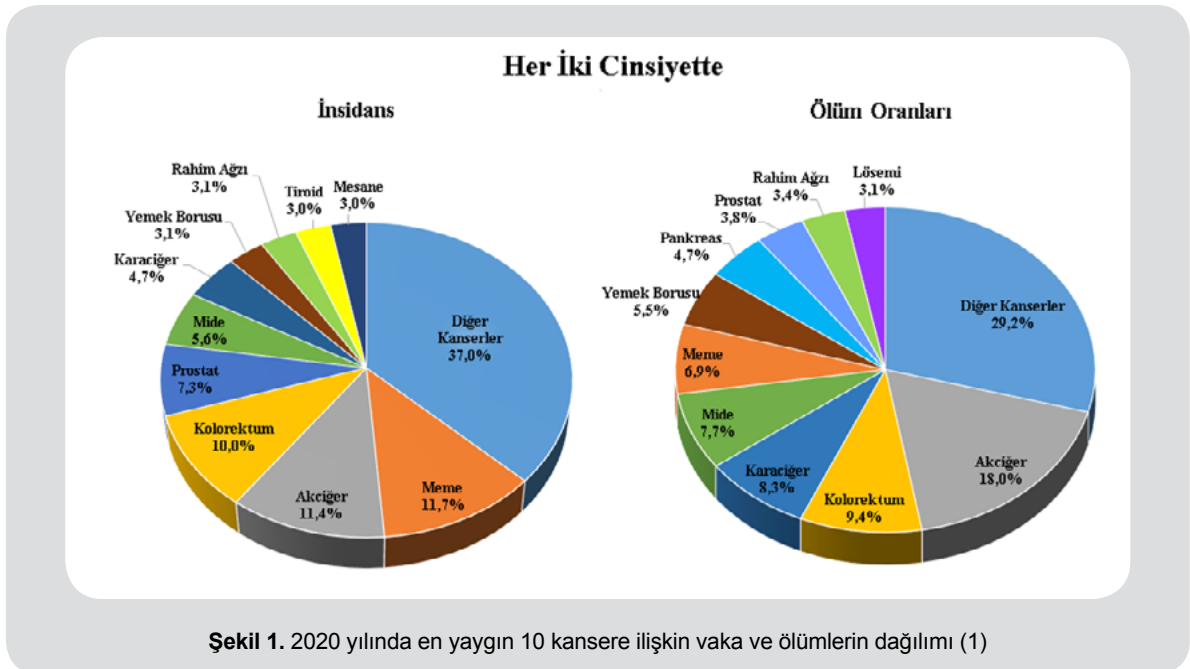
göre kardiyaproksimal-nonkardiyadistal; histolojik fenotipe göre (Lauren sınıflaması) intestinal, diffüz ve miks tip şeklinde sınıflandırılmaktadır (1,3).

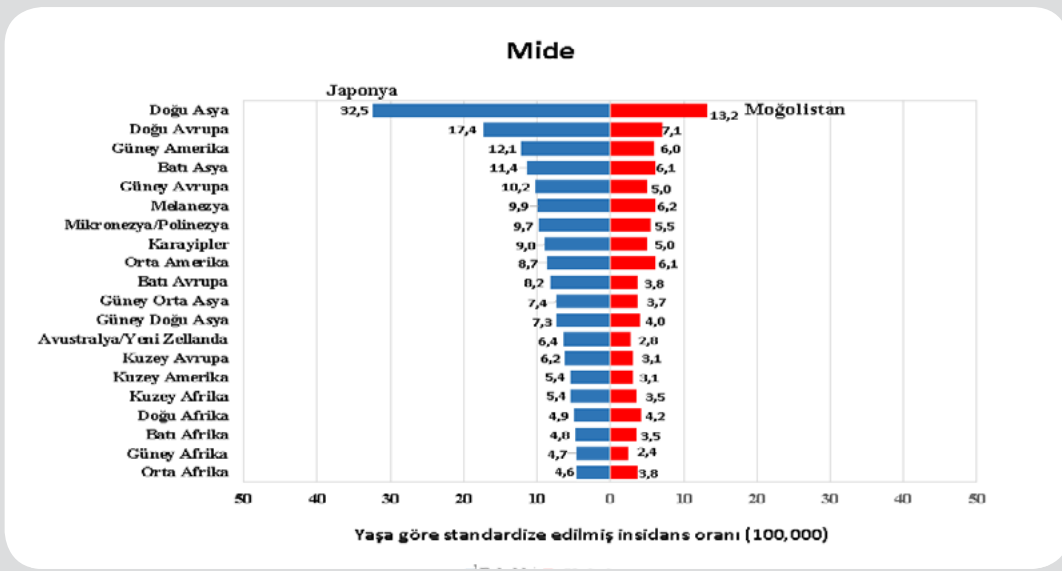
Mide kanseri *Helicobacter pylori* ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonları gibi mikrobiyal, gen kopya sayısı değişiklikleri, gen mutasyonları, yapısal varyantlar, aile öyküsü, A kan grubu, E-kaderin gen mutasyonu içeren genetik ve sigara, alkol tüketimi, obezite, yağ, karbonhidrat, nitrat ve tuz oranı yüksek gıda tüketimi gibi çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilen bir kanser türüdür (9).

Helicobacter pylori sebepli kronik enfeksiyon, mide kanseri gelişiminde önemli oranda risk faktörü oluştururken; alkol, tütün, tuzla korunan gıdalar ya da işlenmiş et tüketimi bu enfeksiyonun kalıcılığını artıran etkenlerdendir (10,11,12).

Yapılan çalışmalar, *H. pylori* enfeksiyonunun gastrik doku mikroçevresini tahrip ederek epitelyal mezenkimal geçişi (EMT) ve mide kanseri ilerlemesine sebep olduğunu ortaya koymuştur (13,14).

Ayrıca, alkol ve sigara kullanım alışkanlığı temelli yapılan araştırmalar, sigara kullanan kişilerin kullanmayan kişilere göre %80 oranında daha fazla mide kanseri riski taşıdığını göstermiştir (15).





Şekil 2. 2020'de mide kanseri için cinsiyete, yaşa, bölgeye özgü göre standardize edilmiş insidans oranları (1)

Gerçekleşen bir seri histolojik ve moleküler değişimler mide kanseri gelişimine zemin hazırlamaktadır. Mide kanserinde hayatta kalma oranlarının düşük olmasının fazlaca nedeni olmasına karşın; çoğu vakada metastaz, yüksek intratümör heterojenite ve kemoterapötik direnç ile ortaya çıkan genel anlamda istenmeyen sonuçları beraberinde getiren hastalığın geç evrede teşhis edilmesidir (16).

Mide kanserinin erken evrede teşhisi ile beş yıllık sağ kalma oranı %90'ların üzerinde olmasına rağmen, erken evre mide kanserinin semptomsuz olması ve tarama yöntemlerinin yetersiz oluşu nedeniyle hastaların %70'ten fazlası geç evrede teşhis edilmektedir (17,18).

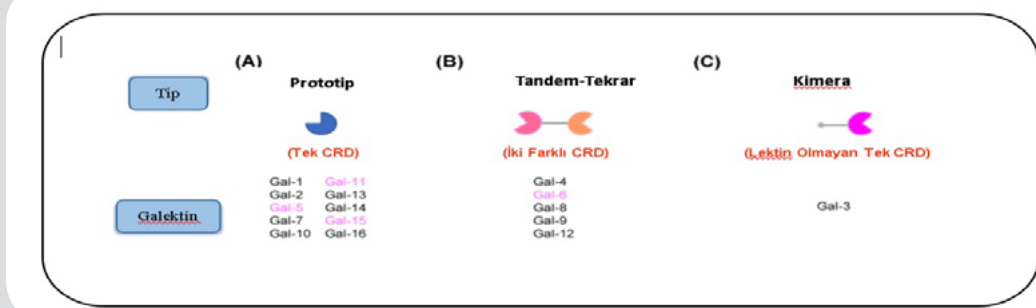
Bu sebeple, ileri evre mide kanserine yönelik alternatif tedavilerin geliştirilmesi önemlidir. Günümüzde,

kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi alanlarında gerçekleşen ilerlemelere karşın iyileşme için ilk tercih genellikle cerrahi tedavidir (19,20).

Galektinlerin Yapısı, Sınıflandırılması ve Kanser Biyolojisindeki Rolü

Galektinler, 130 amino asit (aa) barındıran karbonhidrat tanıma sahaları (crd) içerisinde evrimsel olarak korunmuş β -galaktozidleri bağlayan bir protein sınıfı olarak tanımlanmıştır (21).

Günümüze kadar 12 tanesi insanlarda olmak üzere memelilerde 16 farklı Galektin tanımlanmıştır. İnsanlarda tespit edilmeyen Galektin ailesi üyeleri Galektin -5, -6, -11, -15'tir (22). Gal-5 ve Gal-6 kemirgenlerde



Şekil 2. 2020'de mide kanseri için cinsiyete, yaşa, bölgeye özgü göre standardize edilmiş insidans oranları (1)

Tablo 1. Galektinlerin sınıflandırılması (22)

Galektin (Gal)	Kanser Tipi	Etki	Mekanizma
Gal-1	Glioma, meme, yumurtalık, servikal, pankreas, prostat, tiroid, kolorektal, akciğer, melanom, nöroblastom, hepatik, mide, mesane	Hücre büyümesini, göçünü, istilasını, anjiyogenezi, metastazı ve kemoterapi direncini artırır, tümör immün kaçışını indükler, tümör ilerlemesini destekler, apoptozu inhibe eder	Glikokonjugatlarla etkileşime girer ve tümör mikroçevresindeki H-Ras/MEK/ERK, B-katenin yolaklarının biyolojik aktivitelerini düzenler.
Gal-3	Glioma, meme, yumurtalık, servikal, pankreas, prostat, tiroid, kolorektal, karaciğer, akciğer, melanom, nöroblastom, mesane, mide, dil, böbrek	Metastaz oluşumunu artırır, apoptozu azaltır ve tümör immün kaçışını indükler, adezyonu, tümör büyümesini ve motiliteyi artırır, kemorezistansı, hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi ve migrasyonu indükler, hücre döngüsünü ve hücre transformasyonunu düzenler	Makrofağların M2 polarizasyonunu düzenler ve antitümör T hücrelerine bağlanması yoluyla apoptozu tetikler. p38-MAPK yolu aracılığıyla matris metalloproteinazların ekspresyonunu indükler. Mitokondriyal homeostazı korur ve tümör metabolizmasını düzenler
Gal-8	Glioma, meme, yumurtalık, prostat, tiroid, kolon, karaciğer, akciğer, mesane, böbrek, gırtlak	Hücre yapışmasına, göçüne, çoğalmasına ve hayatta kalmasına aracılık eder	İntegrinlere bağlanır ve aşağı akış FAK yolunu aktive eder, aktif lökosit hücre adezyon molekülü reseptörleri ile etkileşime girer
Gal-9	Glioma, meme, yumurtalık, servikal, pankreas, prostat, kolon, karaciğer, akciğer, melanom, böbrek, oral, miyelom, kolanjiokarsinom, yemek borusu	Hücre adezyonunu ve metastazını etkiler, apoptozu indükler	JNK ve p38 MAP kinaz yollarını, mitokondriyal yolu düzenler, endotele ve hücre dışı matrislere yapışmayı bloke eder
Gal-4	Glioma, meme, yumurtalık, servikal, pankreas, kolorektal, karaciğer, akciğer	Yapışmayı teşvik eder, hücre göçünü ve metastaz oluşumunu azaltır, hücre döngüsü durmasını indükler	Wnt sinyali yolunun işlevleriyle etkileşime girer ve aşağı regüle eder. İntegrin beta 4/Grç/TAK kaskadına müdahale eder
Gal-7	Meme, yumurtalık, kolon, servikal, nöroblastom, melanom, mide, urotelyal, tiroid	Hücre proliferasyonu, migrasyonu, infiltrasyon ve kemosenzitivite ile ilişkilidir.	TGF beta/Smad3 yolunu inhibe eder
Gal-2	Meme, kolon	Adezyonu artırır	Belirsiz
Gal-12	Servikal, kolorektal	Hücre büyümesini azaltır	SLC1A5'e bağlanır ve glutamin anaplerozu inhibe eder

protein yapılarına dönüşürken, Gal-11 koyunlarda, Gal-15 ise keçiler ve koyunlarda saptanmıştır (23,24). Galektinler, yapısal özelliklerine ve polipeptit zincirlerdeki CRD sayılarına göre; Prototipik (Gal-1,-2,-5,-7,-10,-11,-13,-14) Tandem-Tekrar (Gal-4,-2,-8,-9,-12) ve Kimera (Gal-3) olmak üzere üç alt grupta toplanır (25,26).

Hücre-hücre, hücre matris etkileşim ve karbonhidrat bağlama özellikleri olan Galektinler, hücre döngüsü, adezyonu, sinyalleşmesi, enflamasyonu ve bağışıklık yanıtını düzenleme gibi fonksiyonlarıyla tümör ve mikro çevresi ile ilişkilere aracılık ederek metastaza ve kanserin ilerlemesine neden olur (27,28).

Yapılan çalışmalar, Galektinlerin kanserde metastaz, anjiyogenezi, apoptoz, tümör büyümesi, bağışıklık kaçışı, bağışıklık hücreleri yapışması gibi tümör ilerlemesinin çeşitli aşamalarında rol aldığını, farklı tümörlerde farklı görevlerde bulunduğunu göstermiştir (29) (Tablo 1).

Galektin protein ailesi üyelerinden Gal-1, glikokonjugat-galaktoz kalıntılarını tercih eder (30) ve hepatoselüler karsinom, akciğer, yumurtalık ve böbrek kanserlerini de kapsamak üzere farklı malignitelerde aşırı oranda ekspresyona edildiği gözlemlenmiştir (31,32,33,34).

Kanser dokularında değişiklik gösteren Gal-1 ekspresyonunun tümörün gelişimi, büyümesi, çoğalması metastazı anjiyogenezi, bağışıklık reaksiyonu ve kemoterapi direnci için önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (35). Gal-1' in epiyelyal mezankimal geçiş (EMT) vasıtası ile mide kanserinde invazyon, metastaz ve vaskülojenik taklidi (VM) desteklediği görülmüştür (36). Buna rağmen Gal-1' in mide kanserindeki moleküler rolü tam olarak çözülememiştir.

Gal-3 hücre yüzeyi ya da hücre dışı matris (ECM) olmak üzere hücre içi ve hücre dışı alanlarda ifade edilmekte olup, lokalizasyonu ise dokuya, hücre tipine, proliferatif durumuna ve farklılaşma aşamasına göre değişiklik göstermektedir (37). Gal-3'ün farklı konumlarda bulunması farklı fonksiyonlara katkıda bulunmasını sağlar. Örneğin, sitoplazmadaki Gal-3, B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2) ve aktive edilmiş guanozin-5'-trifosfat (GTP)-bağlı K-Ras gibi hayatta kalma ile ilişkisi olan proteinler ile etkileşime girerek hücrenin hayatta kalabilmesi sağlar. Çekirdekdeki Gal-3 ise, mRNA öncesi birleştirme ve gen transkripsiyonunu düzenleme işlevini gerçekleştirirken, hücre dışı Gal-3, epitel hücreler ve ECM arasındakileri

de kapsamak üzere hücreler arası etkileşimlerde görev alır.

Gal-3, insan dokuları ve makrofajlar, monositler, nöronlar, mast hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin her birinde olmak üzere endotel, epitel ve duyuşal hücrelerde yaygın olarak eksprese edilir (38). Gal-3'ün ekspresyon ve lokalizasyonundaki değışiklikler, kanser hücrelerindeki büyüme, transformasyon, apoptoz, immünosupresyon, anjiyogenez, adezyon, invazyon ve metastazın düzenlenmesi noktasında önemli rol oynamaktadır (39).

Gal-3 ekspresyonunun azalması, tümör hücrelerinin yapışmasının azalmasına sebep olarak kanser hücrelerinin yayılmasını kolaylaştırır (40). Malign tümörün tipine göre Gal-3'ün ekspresyonu farklılık göstermekte olup hem azalmış hem artmış Gal-3 ekspresyon seviyeleri kanser, enfeksiyon, kalp, böbrek ve karaciğer hastalığı gibi birçok hastalık türünde gözlenmiştir. Örneğin, bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlarda Gal-3'ün ekspresyonu azalırken, melanomda arttığı gözlenmiştir (41). Aynı zamanda Gal-3 ekspresyonunun prognozla da ilişkili olabileceği tanısıl veya prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar, Gal-3'ün papiller karsinomadaki duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle tiroid maligniteleri için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (49).

Hepatik kanser (42) ve kolorektal kanser gibi sindirim sistemindeki malign tümörlere ait çalışmalarda Gal-3 ekspresyonundaki artışın kötü prognoz ile olan ilişkisi gösterilirken (43), Long ve arkadaşları bu durumun tam tersi olarak mide kanserinde kötü prognoz ile azalan Gal-3 ekspresyonunu ilişkilendiren bir meta analiz gerçekleştirmişlerdir (44).

Ayrıca, mide kanserinin farklı klinik özelliklerle olan ilişkisinin araştırılmasına devam edilmektedir. Bu araştırmalar çerçevesinde azalan Gal-3 ekspresyonunun lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ve tümör evresi ile korelasyonu olduğu bilinmektedir (37).

Çalışmalarda Gal-3'ün serumdaki seviyelerinin; böbrek fonksiyonu, sigara içme, yaş, cinsiyet, gibi kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları için risk faktörleri ile ilişkili olduğu bulunmuş, ek bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (48).

Günümüzde manuel veya otomatik sistemler ile farklı kan testleri kullanılarak Gal-3 seviyeleri ölçülebilmektedir. Enzime bağılı immünosorbent tahlili manuel tah-

lilinin (ELISA) en sık kullanılan yöntem olduğu ve daha hızlı sonuç veren kan testlerinin de onaylandığı belirtilmiştir (48). Gal-3'ün durağan olması, egzersiz, yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmemesi sebebiyle çeşitli hastalık türlerinde hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Gal-2 ve Gal-4'ün ekspresyonu gastrointestinal sistemde gerçekleşmekte olup (45,46) bağırsak epitelyal yaraların iyileşmesinde etkindir (47). Farklı kanser türlerinde tespit edilebilen Gal-4'ün, kolorektal kanser, mide kanseri, meme kanseri, pankreas kanseri ve akciğer kanserinde rol oynayarak kanserin gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili olduğu ve gen anlatımı ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen var olan verilerin sınırlı olduğu belirtilmiştir. Gal-4 ifadesi, kolorektal kanserinde sağlıklı kolon dokuları ile karşılaştırıldığında belirgin derecede azalarak tümörün ilerlemesi ve yayılımını sağlar. Gal-4'ün kolorektal kanserindeki düşük ifadesinin; hücre göçü, çoğalması ve hareketliliğini arttırabileceği belirtilmiştir. Serum örneklerinde de tespit edilebilen Gal-4'ün dolaşımdaki seviyesi meme, hepatoselüler ve kolon kanseri özellikle de metastazı bulunan hastalarda belirgin derecede yüksek olduğu, kolorektal kanser hastalarının serumlarındaki Gal-4 ifade düzeyinin sağlıklı bireylere göre 31 kata kadar anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir (46).

Gal-5 ise, sıçan kırmızı kan hücrelerinde tanımlanırken ve eritropoezde işlev görmektedir. (50,51). Gal-6 ise, bağırsağa özgü olup Gal-4'ün homologudur (52). Gal-7, deri ve bağırsağın çok katlı skuamöz epitelinde tanımlanır (53) ve çok katlı epitelin farklılaşmasına ve gelişimine etki eder (54). Gal-1 ve Gal-3'ün aksine, işlevi hala büyük oranda bilinmemesine rağmen, Gal-7'nin Gal-1 ve Gal-3'e kıyasla karbonhidrat bağlanma afinitesi daha zayıf olmasına rağmen, oligosakarit kalıntıları gibi çeşitli potansiyel reseptörlerle etkileşime girdiği bilinmektedir (55). Gal-7 proteininin çekirdek, sitoplazma ve ayrıca hücre-hücre temas bölgesinde bulunması nedeniyle işlevinin, hücredeki lokalizasyonuna göre farklılık göstereceği öne sürülmüştür.

Son yirmi yılda gerçekleştirilen çalışmalar, Gal-7'nin, epitelyal hücre migrasyonu ve epidermal yara iyileşmesini de kapsamak üzere epitelyumun farklılaşması ve gelişimi ile ilişkisini ortaya koymuştur (56,57).

Gal-8, çeşitli doku ve organlarda ifade edilir (58). Patojen tanıma, hücre adaptif immün ve inflamatuvar yanıtlar da dahil immün hücre işlevlerini düzenlemek

için glikanları bağlar (59).

Gal-9, bağışıklık sistemi dokularında (dalak, timüs), çeşitli bağışıklık hücrelerinde (T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri) ve ayrıca endodermal kökenli dokularda (karaciğer, bağırsak, mide ve akciğerler) yaygın olarak ifade edilir (60). Malign tümörlere göre Gal-9 ekspresyonu önemli ölçüde değişiklik gösterirken mide kanseri tümör hücrelerinde aşırı derecede eksprese edilir (61,62).

Gal-9 hücre sinyal eşiklerini belirleme, hücre zarı alanlarını düzenleme ve reseptörlerin hücre yüzeyinde kalma sürelerini sınırlama olmak üzere hücre biyolojisinde üç ana işlevi yerine getirir (63). Bu işlevler, kanser gelişimi esnasında adezyon, migrasyon, apoptoz, tümör büyümesi, gelişimi ve metastazda rol oynar (64).

Gal-10 düzenleyici T (Treg) hücrelerinde, eozinofillerde ve bazofillerde ifade edilir ve hücre işleyişinde görev alır (65,66).

Gal-11 ise, üst epitel hücrelerinin çekirdeği ve sitoplazmasında ifade edilirken epitel hücrelerinin artmasında ve farklılaşmasında görev almaktadır (67).

Adipoz dokuda eksprese edilen Gal-12, adipojenik sinyalleşme ve adiposit farklılaşması için önemli olup, yağ dokusu gelişiminde düzenleyici bir rol oynamaktadır (68).

Gal-13 immün düzenleyici aktivitelere sahip Plasental Protein 13 (PP13) olarak da bilinmekte ve çoğunlukla sinsityotrofoblast tarafından eksprese edilerek plasentadan maternal dolaşıma salınmaktadır (69). Gal-14, Gal-13 ile dizi benzerliği gösteren yeni bir prototip galektindir. Doku eozinofillerinde eksprese edilen Gal-14'ün salınımı, alerjenlerin veya parazit enfeksiyonu gibi hasarlı dokulara göçünden sonra başlar (70).

Sonuç

Lektin ailesi üyelerinden Galektinler; tümör mikro çevresinde yüksek oranda bulunması, hücre göçü, kanserle ilgili birçok sinyal iletimi ve immün sistemin düzenlenmesinde görev alması gibi özellikleri nedeniyle kanser çalışmalarında araştırılan proteinlerdir.

Galektinler, mide kanseri başta olmak üzere birçok kanser türünün neoplastik transformasyonunda, kanser hücrelerinin istilasında ve metastazında yer almakta olup yapılan çok sayıda çalışmada özellikle Gal-3 ve Gal-4'ün mide kanserinin bazı histolojik tiplerinde tümörün ilerlemesi ve lenf nodu metastazı açısından

mide kanseri hastaları için faydalı olabileceği, tanısal veya hastalığın seyrinin takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Aynı şekilde son yıllarda, çeşitli tümörlerdeki Gal-9 ekspresyonunun da prognostik değerine daha fazla önem verilmektedir.

Kanser gelişiminde etkili olduğu bilinen Gal-3 proteini en çok çalışılan molekül olup hastalığın tanı, tedavi ve gelişimi açısından oldukça önemlidir.

Mide kanserinin oluşum ve gelişim mekanizmasının daha iyi anlaşılması, kişiye özel terapilerin ve hedefe yönelik potansiyel biyobelirteçlerin belirlenmesi amacıyla başta Gal-3 olmak üzere moleküler düzeyde mide kanseri ile ilişkisinin anlaşılabilmesi ve aynı şekilde, Gal-4, Gal-7 Gal-9 gibi diğer Galektin üyelerinin de mide ve diğer kanser türlerindeki rolünün belirlenebilmesi, tanı ve tedavi süreçlerine etkisinin anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Received/Geliş Tarihi: 16.10.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 12.01.2024

Kaynaklar

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laver-sanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
2. Chia NY, Tan P. Molecular classification of gastric cancer. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):763-9.
3. Ajani, J. A. et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr. Canc. Netw*. 20, 167-192 (2022).
4. Ilic, M. & Ilic, I. Epidemiology of stomach cancer. *World J. Gastroenterol*. 28,1187-1203 (2022).
5. Wang, Z. et al. Identification of new susceptibility loci for gastric non-cardia adenocarcinoma: pooled results from two Chinese genome-wide association studies. *Gut* 66, 581-587 (2017)
6. Chen YC, Fang WL, Wang RF, Liu CA, Yang MH, Lo SS, Wu CW, Li AF, Shyr YM, Huang KH. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016 Jan;22(1):197-202.
7. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Bar-nes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):251-61.
8. Ruge M; Fassan M; Graham DY. Epidemiology of Gastric Cancer. *Gastric Cancer*. 2015 23-34.
9. Ahn JS, Eom CS, Jeon CY, et al: Acid suppressive drugs and gastric cancer: A me-

- ta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol* 19: p. 2560-2568,2013.
10. Plummer, M., Franceschi, S., Vignat, J., Forman, D. & de Martel, C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int. J. Cancer* 136, 487–490 (2015). Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):251-61.
 11. Fock, K. M. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol. Ther.* 40, 250–260 (2014)
 12. De Manzoni, G. & Roviello, F. *Gastric Cancer: the 25-year R-Evolution* (Springer, 2021).
 13. Baj J, Brzozowska K, Forma A, Maani A, Sitarz E, Portincasa P. Immunological Aspects of the Tumor Microenvironment and Epithelial-Mesenchymal Transition in Gastric Carcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:2544.
 14. Baj J, Korona-Glowniak I, Forma A, Maani A, Sitarz E, Rahnama-Hezavah M, Radzikowska E, Portincasa P. Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Transition and Tumor Microenvironment in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Cells*. 2020;9:1055.
 15. Moy K.A., Fan Y., Wang R., Gao Y.-T., Yu M.C., Yuan J.-M. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: A prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2010;19:2287–2297.
 16. Stahl P, Seeschaaf C, Lebok P, et al. Heterogeneity of amplification of HER2, EGFR, CCND1 and MYC in gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:7 Published 2015 Feb 5.
 17. Tan Z. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Med Sci Monit*. 2019 May 13;25:3537-3541.
 18. Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2016;22(8):2403–14.
 19. Das M. Neoadjuvant chemotherapy: survival benefit in gastric cancer. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e307.
 20. Lv X, Zhang L, Huang R, Song W. A clinical exploration of neoadjuvant chemotherapy with tegafur, gimeracil, and oteracil potassium capsules combined with oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):19030–36.
 21. Barondes, S. H. et al. Galectins: A family of animal β -galactoside-binding lectins. *Cell* 76, 597–598 (1994).
 22. Brinchmann MF, Patel DM, Iversen MH. The Role of Galectins as Modulators of Metabolism and Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:9186940.
 23. Cummings, RD, Liu, FT, and Vasta, GR. Galectins. In: rd, A Varki, RD Cummings, JD Esko, P Stanley and GW Hartel et al., editors. *Essentials of Glycobiology*. Cold Spring Harbor (NY) (2015). p. 469–480.
 24. Lewis, SK, Farmer, JL, Burghardt, RC, Newton, GR, Johnson, GA, Adelson, DL, et al. Galectin 15 (LGALS15): a gene uniquely expressed in the uteri of sheep and goats that functions in trophoblast attachment. *Biol Reprod*. (2007)
 25. Farhad, M., Rolig, A. S. & Redmond, W. L. The role of Galectin-3 in modulating tumor growth and immunosuppression within the tumor microenvironment. *Oncoimmunology* 7, e1434467 (2018).
 26. Fortuna-Costa, A., Gomes, A. M., Kozłowski, E. O., Stelling, M. P. & Pavão, M. S. G. Extracellular Galectin-3 in Tumor Progression and Metastasis. *Front. Oncol*. 4, (2014).
 27. Girotti, MR, Salatino, M, Dalotto-Moreno, T, and Rabinovich, GA. Sweetening the hallmarks of cancer: Galectins as multi-functional mediators of tumor progression. *J Exp Med*. (2020) 217:e20182041.
 28. Johannes, L, Jacob, R, and Leffler, H. Galectins at a glance. *J Cell Sci*. (2018) 131:cs208884.
 29. Liu D, Zhu H, Li C. Galectins and galectin-mediated autophagy regulation: new insights into targeted cancer therapy. *Bio-mark Res*. 2023 Feb 22;11(1):22.
 30. Camby I, Le Mercier M, Lefranc F and Kiss R: Galectin 1: A small protein with major functions. *Glycobiology* 16: 137R 157R, 2006.
 31. Carlini MJ, Roitman P, Nuñez M, Pallotta MG, Boggio G, Smith D, Salatino M, Joffé ED, Rabinovich GA and Puricelli LL. Clinical relevance of galectin 1 expression in non small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 84: 73 78, 2014.
 32. Huang CS, Tang SJ, Chung LY, Yu CP, Ho JY, Cha TL, Hsieh CC, Wang HH, Sun GH and Sun KH: Galectin 1 upregulates CXCR4 to promote tumor progression and poor outcome in kidney cancer. *J Am Soc Nephrol* 25: 1486 1495, 2014.
 33. Zhang PF, Li KS, Shen YH, Gao PT, Dong ZR, Cai JB, Zhang C, Huang XY, Tian MX, Hu ZQ, et al: Galectin 1 induces hepato cellular carcinoma EMT and sorafenib resistance by activating FAK/PI3K/AKT signaling. *Cell Death Dis* 7: e2201, 2016. *International Journal Of Oncology* 61: 141, 2022 17
 34. Schulz H, Schmoeckel E, Kuhn C, Hofmann S, Mayr D, Mahner S and Jeschke U: Galectins 1, 3, and 7 are prognostic markers for survival of ovarian cancer patients. *Int J Mol Sci* 18: 1230, 2017.
 35. Elola MT, Wolfenstein Todel C, Troncoso MF, Vasta GR and Rabinovich GA: Galectins: Matricellular glycan binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival. *Cell Mol Life Sci* 64: 1679 1700, 2007
 36. You X, Liu Q, Wu J, Wang Y, Dai J, Chen D, Zhou Y, Lian Y. Galectin-1 Promotes Vasculogenic Mimicry in Gastric Cancer by Upregulating EMT Signaling. *J Cancer*. 2019 Oct 17;10(25):6286-6297.PMID:31772662; PMCID: PMC6856752.
 37. Okada, K.; Shimura, T.; Suehiro, T.; Mochiki, E.; Kuwano, H. Reduced galectin-3 expression is an indicator of unfavorable prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2006, 26, 1369–1376.
 38. Dong, R.; Zhang, M.; Hu, Q.; Zheng, S.; Soh, A.; Zheng, Y.; Yuan, H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int. J. Mol. Med*. 2017, 41, 599–614.
 39. Nowlaczył, A.U.; Yu, L.-G. Galectin-3—A jack-of-all-trades in cancer. *Cancer Lett*. 2011, 313, 123–128.
 40. de Oliveira, J.T.; de Matos, A.J.; Gomes, J.; Vilanova, M.; Hespanhol, V.; Manninen, A.; Rutteman, G.; Chammas, R.; Gärtner, F.; Bernardes, E.S. Coordinated expression of galectin-3 and galectin-3-binding sites in malignant mammary tumors: Implications for tumor metastasis. *Glycobiology* 2010, 20, 1341–1352.
 41. Thijssen, V.L.; Heusschen, R.; Caers, J.; Griffioen, A.W. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim. Biophys. Acta-Rev. Cancer* 2015, 1855, 235–247.



42. Wang, C.; Zhou, X.; Ma, L.; Zhuang, Y.; Wei, Y.; Zhang, L.; Jin, S.; Liang, W.; Shen, X.; Li, C.; et al. Galectin-3 may serve as a marker for poor prognosis in colorectal cancer: A meta-analysis. *Pathol.-Res. Pract.* 2019, 215, 152612.
43. Shao, Q.; He, J.; Chen, Z.; Wu, C. Prognostic role of galectins expression in patients with hepatic cancer. *Medicine* 2020, 99, e19622.
44. Long, B.; Yu, Z.; Zhou, H.; Ma, Z.; Ren, Y.; Zhan, H.; Li, L.; Cao, H.; Jiao, Z. Clinical characteristics and prognostic significance of galectins for patients with gastric cancer: A meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2018, 56, 242–249.
45. Sturm A, Lensch M, André S, Kaltner H, Wiedenmann B, Rosewicz S, Dignass AU, Gabius HJ. Human galectin-2: novel inducer of T cell apoptosis with distinct profile of caspase activation. *J. Immunol.* 2004;173:3825–3837.
46. Kim SW, Park KC, Jeon SM, Ohn TB, Kim T, Il, Kim WH, Cheon JH. Abrogation of galectin-4 expression promotes tumorigenesis in colorectal cancer. *Cell. Oncol.* 2013;36:169–178.
47. Paclik D, Lohse K, Wiedenmann B, Dignass AU, Sturm A. Galectin-2 and -4, but not galectin-1, promote intestinal epithelial wound healing in vitro through a TGF-beta-independent mechanism. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2008;14:1366–1372.
48. McCullough PA, Olobatoké A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2011;12(4):200–10. doi: 10.3909/ricm0624.
49. Kawachi K, Matsushita Y, Yanezawa S, Nakano S, Shirao K, Natsugoe S, et al. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum Pathol* 2000; 31: 428–433
50. Barrès C, Blanc L, Bette-Bobillo P, André S, Mamoun R, Gabius HJ, Vidal M. Galectin-5 is bound onto the surface of rat reticulocyte exosomes and modulates vesicle uptake by macrophages. *Blood.* 2010;115:696–705.
51. Skutelsky E, Bayer EA. Cell-type-related segregation of surface galactosyl-containing components at an early developmental stage in hemopoietic bone marrow cells in the rabbit. *J. Cell Biol.* 1983;96:184–190.
52. Gitt MA, Colnot C, Poirier F, Nani KJ, Barondes SH, Leffler H. Galectin-4 and galectin-6 are two closely related lectins expressed in mouse gastrointestinal tract. *J. Biol. Chem.* 1998;273:2954–2960.
53. Nio-Kobayashi J. Tissue- and cell-specific localization of galectins, beta-galactoside-binding animal lectins, and their potential functions in health and disease. *Anat. Sci. Int.* 2017;92:25–36.
54. Saussez S, Kiss R. Galectin-7. *Cell Mol. Life Sci. : CMLS.* 2006;63:686–697
55. Brewer CF. Thermodynamic binding studies of galectin-1, -3 and -7. *Glycoconj J.* 2004; 19(7-9):459–465.
56. Cao Z, Said N, Amin S, Wu H, Bruce A, Garate M, Hsu D, Kuwabara I, Liu F and Panjwani N. Galectins-3 and -7, but not galectin-1, play a role in re-epithelialization of wounds. *J Biol Chem.* 2002; 277(44):42299–42305
57. Gendronneau G, Sidhu S, Delacour D, Dang T, Calonne C, Houzelstein D, Mag-naldo T and Poirier F. Galectin-7 in the control of epidermal homeostasis after injury. *Mol Biol Cell.* 2008; 19(12):5541–5549. Epub 2008 Oct 5541
58. Hadari YR, Arbel-Goren R, Levy Y, Ams-terdam A, Alon R, Zakut R, Zick Y. Galectin-8 binding to integrins inhibits cell adhesion and induces apoptosis. *J. Cell. Sci.* 2000;113(Pt 13):2385–2397.
59. Rabinovich GA, Toscano MA. Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2009;9:338–352.
60. Heusschen, R.; Griffioen, A.W.; Thijssen, V.L. Galectin-9 in tumor biology: A jack of multiple trades. *Biochim. Biophys. Acta-Rev. Cancer* 2013, 1836, 177–185.
61. Kerr, J.F.; Wyllie, A.H.; Currie, A.R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer* 1972, 26, 239–257.
62. Galluzzi, L.; Vitale, I.; Abrams, J.M.; Alnemri, E.S.; Baehrecke, E.H.; Blagosklonny, M.V.; Dawson, T.M.; Dawson, V.L.; Deiry, W.S.; Fulda, S.; et al. Molecular definitions of cell death subroutines: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012, 19, 107–120.
63. Plati, J.; Bucur, O.; Khosravi-Far, R. Dysregulation of apoptotic signaling in cancer: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J. Cell. Biochem.* 2008, 104, 1124–1149.
64. Vladouiu, M.C.; Labrie, M.; St-Pierre, Y. Intracellular galectins in cancer cells: Potential new targets for therapy (Review). *Int. J. Oncol.* 2014, 44, 1001–1014.
65. Ackerman SJ, Weil GJ, Gleich GJ. Formation of Charcot-Leyden crystals by human basophils. *J. Exp. Med.* 1982;155:1597–1609.
66. Kubach J, Lutter P, Bopp T, Stoll S, Becker C, Huter E, Richter C, Weingarten P, Warger T, Knop J, Mullner S, Wijdenes J, Schild H, Schmitt E, Jonuleit H. Human CD4+CD25+ regulatory T cells: proteome analysis identifies galectin-10 as a novel marker essential for their anergy and suppressive function. *Blood.* 2007;110:1550–1558
67. Dunphy JL, Balic A, Barcham GJ, Horvath AJ, Nash AD, Meeusen EN. Isolation and characterization of a novel inducible mammalian galectin. *J. Biol. Chem.* 2000;275:32106–32113
68. Yang RY, Hsu DK, Yu L, Chen HY, Liu FT. Galectin-12 is required for adipogenic signaling and adipocyte differentiation. *J. Biol. Chem.* 2004;279:29761–29766.
69. Than NG, Balogh A, Romero R, Karpati E, Erez O, Szilagyi A, Kovalszky I, Sammar M, Gizurarson S, Matko J, Zavodszky P, Papp Z, Meiri H. Placental Protein 13 (PP13) - A Placental Immunoregulatory Galectin Protecting Pregnancy. *Front. Immunol.* 2014;5:348
70. Young AR, Barcham GJ, Kemp JM, Dunphy JL, Nash A, Meeusen EN. Functional characterization of an eosinophil-specific galectin, ovine galectin-14. *Glyco-conj. J.* 2009;26:423–432.



Investigation of the Effects of Biomaterials Used in Cranioplasty on Radiotherapy Dose Through the Monte Carlo Method

Kranioplastide Kullanılan Biyomalzemelerin Radyoterapi Dozuna Etkisinin Monte Carlo Yöntemiyle Araştırılması

Meryem Cansu ŞAHİN¹, Gökçe Nur GÜNDÜZ¹, Kaan CİYERCİ¹, Ali TEKE¹, Batuhan YILDIZ¹

MCS: 0000-0002-5743-3734 GNG: 0009-0006-9482-9101 KC: 0009-0000-4932-3618

AT: 0009-0002-5134-0446 BY: 0009-0005-6696-806X

¹Uşak University, Health Services Vocational Scholl, Uşak, Türkiye

Abstract

Aim: The gold standard in the treatment of brain tumors is radiotherapy and chemotherapy after surgery. Radiotherapy with high-energy ionizing radiation after surgery has an important place in the treatment of brain tumors. Implants with a high atomic number exhibit strong radiation attenuation and scattering properties that could potentially compromise the delivery of radiation therapy by distorting the dose distribution in and around the implant volume, complicating treatment planning in radiotherapy. In this study, it was aimed to investigate the interaction of biomaterials used in cranioplasty applications with X-rays used in radiotherapy using a GAMOS simulation.

Methods: The head phantom defined in the GAMOS simulation includes, from left to right, 0.2 cm of skin, 0.3 cm of soft tissue, 1 cm of skull, 12 cm of brain, 1 cm of skull, 0.3 cm of soft tissue, and finally, 0.2 cm of skin. In order to observe the effect of different biomaterials, selected biomaterials (CCM alloy, stainless steel, alumina, NiTi alloy, titanium, PEEK, PMMA, and PTFE) were defined instead of a 1 cm skull. In this configuration, the brain tissue is also defined as the detector to absorb energy.

Results: Cortical bone has a density of 1.920 g/cm³ and the dose taken by the brain tissue was found to be 4,843 Gy. It was observed that the dose value absorbed in the brain tissue decreased with the increase in the densities of the biomaterials used in cranioplasty. Dose results for PTFE and PEEK biomaterials were found to be close to bone tissue.

Conclusion: As a result, PEEK and PMMA biomaterials, whose densities are very close to those of bone tissue, showed similarity to bone tissue in terms of radiotherapy dose distribution.

Keywords: biomaterials, cranioplasty, radiotherapy, GAMOS

Öz

Amaç: Beyin tümörlerinin tedavisinde altın standart cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapidir. Cerrahi sonrası yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyon ile radyoterapi beyin tümörlerinin tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Yüksek atom numarasına sahip implantlar, implant hacmi içindeki ve etrafındaki doz dağılımını bozarak radyoterapide tedavi planlamasını zorlaştırarak radyasyon tedavisinin verilmesini potansiyel olarak tehlikeye atabilecek güçlü radyasyon zayıflaması ve saçılma özellikleri sergiler. Bu çalışmada, kranioplasti uygulamalarında kullanılan biyomalzemelerin radyoterapide kullanılan X-ışınları ile etkileşiminin bir GAMOS simülasyonu kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: GAMOS simülasyonunda tanımlanan kafa fantomu, soldan sağa doğru 0,2 cm deri, 0,3 cm yumuşak doku, 1 cm kafatası, 12 cm beyin, 1 cm kafatası, 0,3 cm yumuşak doku ve son olarak, 0,2 cm cilt. Farklı biyomalzemelerin etkisini gözlemleyebilmek için 1 cm kafatası yerine seçilen biyomalzemeler (CCM alaşımı, paslanmaz çelik, alümina, NiTi alaşımı, titanyum, PEEK, PMMA ve PTFE) tanımlandı. Bu konfigürasyonda, beyin dokusu aynı zamanda enerjiyi emen detektör olarak tanımlanır.

Bulgular: Kortikal kemiğin yoğunluğu 1.920 g/cm³ olup, beyin dokusunun aldığı doz 4.843 Gy olarak bulundu. Kranioplastide kullanılan biyomateryallerin yoğunluklarının artması ile beyin dokusunda soğurulan doz değerinin düştüğü gözlemlendi. PTFE ve PEEK biyomateryalleri için doz sonuçlarının kemik dokusuna yakın olduğu bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak yoğunlukları kemik dokusuna çok yakın olan PEEK ve PMMA biyomateryalleri radyoterapi doz dağılımı açısından kemik dokusuna benzerlik göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: biyomalzemeler, kranioplasti, radyoterapi, GAMOS





Introduction

Approximately 1-2% of all malignancies are caused by central nervous system (CNS) tumors (1). Although they are rarely seen, they have high morbidity and mortality rates (2). Especially in high-grade tumors such as anaplastic astrocytoma and glioblastoma, the five-year survival rate varies between 5.5 and 29.7% (3,4). Radiotherapy and chemotherapy are considered the prevailing treatment modalities for brain tumors subsequent to surgical intervention, establishing the gold standard in clinical practice (5). Craniectomy is a common procedure that may be needed for tumor infiltration of the skull bone and a malignant middle cerebral artery infarction (6). The term “cranioplasty” refers to a surgical procedure aimed at restoring the integrity and functionality of the skull by repairing any cranial defects (7). The ideal cranioplasty material should have good biocompatibility, compatibility with imaging, skull contour reconstruction, cerebral protection, osteogenic potential, and avoidance of donor site problems. Different biomaterials (titanium, stainless steel, PEEK, PTFE, etc.) are used in cranioplasty applications. The utilization of high-energy ionizing radiation in the form of radiotherapy following surgical intervention holds significant significance in the management of brain tumors. Today, different treatment techniques are used with the developing technology to reduce radiotherapy’s side effects and obtain a homogeneous dose distribution. Two of these techniques are intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) (8). However, the utilization of prosthetic devices in various applications, such as cranioplasty, gives rise to nuclear interactions with high-energy ionizing radiation, hence leading to the generation of secondary particles. Implants with high atomic numbers possess notable characteristics in terms of radiation attenuation and scattering. These features have the ability to hinder the effective administration of radiation therapy by causing distortions in the distribution of radiation doses within and surrounding the implanted area. Consequently, this complicates the process of treatment planning in the field of radiotherapy (9). Although there are techniques such as IMRT and VMAT designed to prevent uncertainty that must be defined mathematically arising from these implants, the treatment could not be op-

timized as necessary due to the reduction of possible beams passing through the implant, the reduction of degrees of freedom, and potentially the limitation of dosimetric quality (10,11).

The objective of this work was to examine the interaction between biomaterials used in cranioplasty procedures and X-rays employed in radiotherapy, employing a Monte Carlo simulation. The results obtained from eight different biomaterials used in the study were compared with those obtained for the skull, known as cortical bone. They showed which biomaterial was similar to bone in terms of the interaction of X-rays.

Method

2.1. Monte Carlo Simulation

Numerous Monte Carlo programs have been effectively employed in the realm of radiation simulations (12,13). The four most widely utilized software packages in the field are BEAMnrc (14), MCNP (15), PENelope (16), and GEANT4 (17). These scripts employ specific programming languages, such as C++, which may provide challenges for researchers who lack familiarity with these programming languages. In contrast, there exist software applications that serve as intermediaries between users and the aforementioned primary programs. These secondary software applications use the underlying code of the main product, hence eliminating the requirement for the user to acquire any expertise in programming languages. One example of such software is GAMOS. The GAMOS software framework, which is extensively employed in the field of medical physics, is built around the GEANT4 toolkit (18). The simulations in this study were conducted using the GAMOS v.6.2.0 software program.

The geometry file was defined for GAMOS simulation. Gun and target volumes were created in the center of the Linac bunker, which consists of 2000x2000x2000 cm³ air. The tungsten collimator was defined in the bunker, and the collimator field size was determined to be 5x5 cm². In radiotherapy, slab, cylindrical, and Alderson phantoms are used to plan the treatment of different parts of the human body. This study defined the source skin distance as 100 cm in the slab

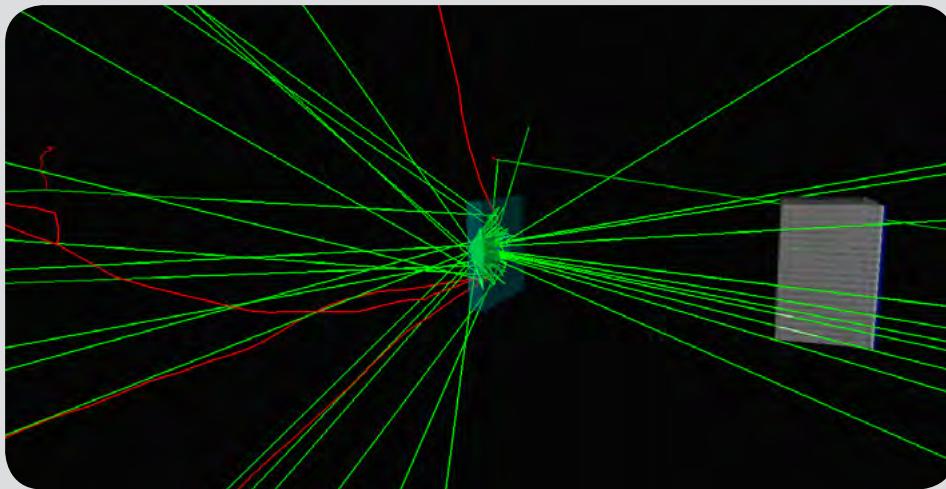


Figure 1. Geometry of GAMOS simulation.

phantom geometry file. The phantom comprises layers arranged from left to right, consisting of 0.2 cm of skin, 0.3 cm of soft tissue, 1 cm of skull, 12 cm of brain, 1 cm of skull, 0.3 cm of soft tissue, and 0.2 cm of skin. The chosen biomaterials were individually substituted for the 1 cm cranium to investigate the impact of various biomaterials. In the present arrangement, brain tissue is also designated as the energy absorption medium (Figure 1). The input file encompassed the definition of parameters

related to physics, generator, and dose collecting. The electromagnetic physics package was employed in the simulation. The simulations were conducted with a gamma ray energy of 6 MeV. The scoring criteria involved quantifying the dose detected by the mechanisms of “GmG4PSDoseDeposit”. The input file did not utilize any filter or user action command. All particles that arrived at the detector were included in the analysis. While the scoring system incorporated all physical processes, vari-

Table 1. Densities of biomaterials and dose estimates were obtained from a GAMOS simulation.

Material	Density (g/cm ³)	Dose (Gy)	Difference (%)
Bone	1,920	4,843	-
Alumina	3,900	4,796	0,981
CCM Alloy	2,670	4,806	0,760
NiTi Alloy	6,700	4,712	2,781
PEEK	1,320	4,844	0,030
PMMA	1,200	4,847	0,082
PTFE	2,200	4,838	0,094
Ti-6Al-4V	4,430	4,754	1,862
Stainless Steel	8,030	4,659	3,951

ance reduction strategies were not employed. A dataset consisting of 10^7 photons was employed to enhance the accuracy of the Monte Carlo simulations and minimize statistical uncertainty.

$$\text{Difference (\%)} = \left| \frac{D_{\text{Bone}} - D_{\text{Biomaterial}}}{D_{\text{Bone}}} \right| \times 100$$

Equation 1 was used to find the percentage difference between the dose values for bone and biomaterials from the GAMOS simulation study.

2.2. Use Of Biomaterials In Cranioplasty

There are many different biomaterials preferred for cranioplasty. Stainless steel is a metal material commonly used to reconstruct hard tissues such as bone. Stainless steel has quickly become suitable for neurosurgeons due to its low cost and good machinability (19). Polyetheretherketone (PEEK), a material widely recognized and extensively employed in the field of spine surgery, has recently found application in the domain of cranioplasty (20-24). Polymethylmethacrylate (PMMA) is a self-curing acrylic resin that can be used to repair cranial defects

(25). CCM alloy, also referred to as vitallium, is an alloy composed of cobalt, chromium, and molybdenum. It is utilized for the purpose of repairing cranial abnormalities (26). Alumina has been widely utilized as the preferred bioceramic material for dental implants and cranioplasty procedures for an approximate duration of three decades (27). Polytetrafluoroethylene (PTFE), a polymeric biomaterial, It is used in many areas, such as cranioplasty (28). Titanium alloy (Ti, Al, V) and NiTi alloy have been adopted as prostheses in orthopedic applications (29,30).

Results

The densities of the implant materials used in the study and the dose amounts in the brain tissue are given in Table 1. Cortical bone has a density of 1.920 g/cm^3 and the dose taken by the brain tissue was found to be 4,843 Gy. It was observed that the dose value absorbed in the brain tissue decreased with the increase in the densities of the biomaterials used in cranioplasty. Dose results for PMMA and PEEK biomaterials were found to be close to bone tissue.

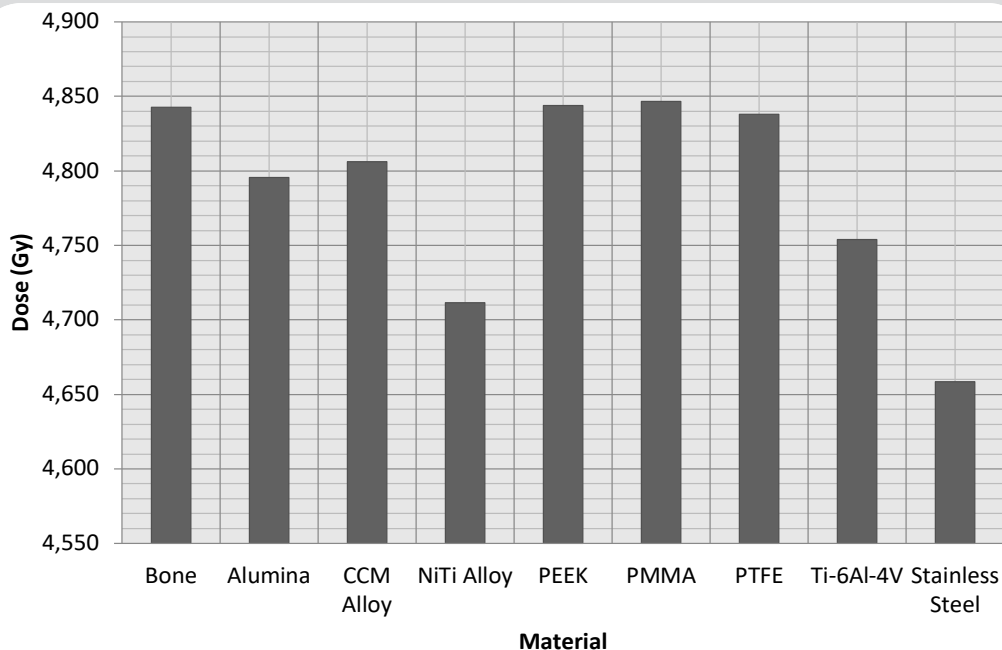


Figure 2. Dose value for different implant materials.



The dose values of stainless steel and Ti-6Al-4V alloys showed a significant decrease compared to bone tissue (Figure 2).

Discussion

This study investigated the effect of different biomaterials used in cranioplasty surgery on the radiotherapy dose. The obtained findings were compared with bone tissue.

In a study using titanium and steel spinal implants, the dosimetric perturbation effect of these implants at different photon energies was investigated (31). Calculations using the MCNP4C Monte Carlo code showed a dose reduction of 5.0 – 6.2 % and 10.2 – 11.2 %, respectively, in the doses they received after the titanium and steel rods (31).

In an adult male head and neck phantom, measurements were taken between the mandible and soft tissue with TLD while the titanium alloy plate and screws were mounted or not, and the effect of the implant on the radiation dose was examined. As a result of measurements with and without implants, dose differences ranging from 2.1 to 3.0% were observed (32).

In another study, hip implants produced from stainless steel, titanium, and cobalt chrome molybdenum (Co-Cr-Mo) using Monte Carlo simulation, beam profiles were measured at a depth of 20 cm in a modeled water phantom. They reported a 25-45% dose reduction for stainless steel and 20-25% for titanium (33).

5. Conclusion

Several biomaterials have been investigated as alternatives to cortical bone, including PMMA, PEEK, PTFE, CCM Alloy, Alumina ceramic alloy, and titanium alloys. These materials have shown promising results in closely resembling the properties of natural bone. The primary factor contributing to this phenomenon is the similarity in density between the biomaterial utilized and the cortical bone. Based on the findings presented, evaluating the specific type of biomaterial used in cranioplasty surgery is imperative when determining the optimal dosage for radiotherapy.

Received/Geliş Tarihi: 20.07.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 05.01.2024

References

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015;17 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv62. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov189>
2. Tas ZA, Kulahci O. Histopathological Analysis of Central Nervous System Metastases: Six Years of Data From a Tertiary Center. *Cureus.* 2022;14(2):e22151. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.22151>
3. Hernandez-Hernandez A, Reyes-Moreno I, Gutierrez-Aceves A, Guerrero-Juarez V, Santos-Zambrano J, Lopez-Martinez M, et al. Primary Tumors of the Central Nervous System. Clinical Experience at a Third Level Center. *Rev Invest Clin.* 2018;70(4):177-83. doi: <https://doi.org/10.24875/RIC.18002399>
4. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol.* 2016;18(suppl_5):v1-v75. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now207>
5. Hill CI, Nixon CS, Ruehmeier JL, Wolf LM. Brain Tumors. *Physical Therapy.* 2002;82(5):496-502. doi: <https://doi.org/10.1093/ptj/82.5.496>
6. Piitulainen JM, Kauko T, Aitasalo KM, Vuorinen V, Vallittu PK, Posti JP. Outcomes of cranioplasty with synthetic materials and autologous bone grafts. *World Neurosurg.* 2015;83(5):708-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.01.014>
7. Pehlivanlı A, Bölükdemir MH. Investigating the effects of biomaterials on proton Bragg peak and secondary neutron production by the Monte Carlo method in the slab head phantom. *Applied Radiation and Isotopes.* 2022;180:110060. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2021.110060>
8. Soydemir GP, Bilici N, Tiken EE, Balkanay AY, Sisman AF, Karacetin D. Hippocampal sparing for brain tumor radiotherapy: A retrospective study comparing intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(1):99-105. doi: https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_32_19
9. Das JJ, Cheng CW, Mitra RK, Kassae A, Tochner Z, Solin LJMp. Transmission and dose perturbations with high-materials in clinical electron beams: Transmission and dose perturbations. 2004;31(12):3213-21.
10. Arnfield MR, Otto K, Aroumougama VR, Alkins RD. The use of film dosimetry of the penumbra region to improve the accuracy of intensity modulated radiotherapy. *Med Phys.* 2005;32(1):12-8. doi: <https://doi.org/10.1118/1.1829246>
11. Andrew Katsifis G, McKenzie DR, Hill R, Connor MO, Milross C, Suchowerska N. Radiation dose perturbation at the tissue interface with PEEK and Titanium bone implants: Monte Carlo simulation, treatment planning and film dosimetry. *Radiation Physics and Chemistry.* 2022;199:110398. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.110398>
12. Meryem Cansu Ş and Kaan M. Evaluation of X-Ray Shielding Ability of Tungsten Rubber: A GAMOS Monte Carlo Study. Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science, 2023;18:1-9, May, 2023, doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.29233/sdufeffd.1241050>



13. Meryem Cansu Ş, Kaan M, Hasan B. Validation of a Proposed Equation for Determining the Half-Thickness Value of Gamma and X-Ray Radiation. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Scienc.* 2023;18:10-17, May. 2023, doi: <https://doi.org/10.29233/sdufeffd.1244542>
14. Rogers D, Walters B, Kawrakow IJNRP. BEAMnrc users manual. 2009;509:12.
15. Forster RA, Cox LJ, Barrett RF, Booth TE, Briesmeister JF, Brown FB, et al. MCNP™ version 5. 2004;213:82-6.
16. Salvat F, Fernández-Varea JM, Sempau J, editors. PENELOPE-2006: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. Workshop proceedings; 2006: Citeseer.
17. Agostinelli S, Allison J, Amako Ka, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, et al. GEANT4—a simulation toolkit. 2003;506(3):250-303.
18. Arce P, Lagares JJ, Harkness L, Pérez-Astudillo D, Cañadas M, Rato P, et al. Gammos: A framework to do Geant4 simulations in different physics fields with an user-friendly interface. 2014;735:304-13.
19. Murtagh F, Scott M, Wycis HT. Stainless steel cranioplasty. *Am J Surg.* 1956;92(3):393-402. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(56\)80112-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(56)80112-8)
20. Schwitalla A, Muller WD. PEEK dental implants: a review of the literature. *J Oral Implantol.* 2013;39(6):743-9. doi: <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00002>
21. Kurtz SM, Devine JN. PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials.* 2007;28(32):4845-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.07.013>
22. Thien A, King NK, Ang BT, Wang E, Ng I. Comparison of polyetheretherketone and titanium cranioplasty after decompressive craniectomy. *World Neurosurg.* 2015;83(2):176-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.06.003>
23. Panayotov IV, Orti V, Cuisinier F, Yachouh J. Polyetheretherketone (PEEK) for medical applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2016;27(7):118. doi: <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5731-4>
24. Pokorny D, Fulin P, Slouf M, Jahoda D, Landor I, Sosna A. [Polyetheretherketone (PEEK). Part II: application in clinical practice]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2010;77(6):470-8.
25. Ott G. [Bone sarcoma (author's transl)]. *MMW Munch Med Wochenschr.* 1978;120(40):1295-8.
26. Molinari A, Straffelini G, Tesi B, Bacci T. Dry sliding wear mechanisms of the Ti6Al4V alloy. *Wear.* 1997;208(1):105-12. doi: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0043-1648\(96\)07454-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0043-1648(96)07454-6)
27. Kobayashi S, Hara H, Okudera H, Takemae T, Sugita K. Usefulness of ceramic implants in neurosurgery. *Neurosurgery.* 1987;21(5):751-5. doi: <https://doi.org/10.1227/00006123-198711000-00032>
28. Maier W. Biomaterials in skull base surgery. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2009;8:Doc07. doi: <https://doi.org/10.3205/cto000059>
29. Ganesh BKC, Ramanaih N, Chandrasekhar Rao PV. Dry Sliding Wear Behavior of Ti-6Al-4V Implant Alloy Subjected to Various Surface Treatments. *Transactions of the Indian Institute of Metals.* 2012;65(5):425-34. doi: <https://doi.org/10.1007/s12666-012-0147-4>
30. Meshabi Asghar, Nejad Farshad Seyed. Monte Carlo Study on the Impact of Spinal Fixation Rods on Dose Distribution in Photon Beams. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy.* 2007;12(5), 261-266. doi: [https://doi.org/10.1016/S1507-1367\(10\)60064-8](https://doi.org/10.1016/S1507-1367(10)60064-8)
31. De Mello-Filho, F. V., Auader, M., Cano, E., Carrau, R. L., Myers, E. N., & Miles, C. E. Effect of Mandibular Titanium Reconstructive Plates on Radiation Dose. *American Journal of Otolaryngology.* 2003;24(4), 231-235. doi: [https://doi.org/10.1016/s0196-0709\(03\)00033-4](https://doi.org/10.1016/s0196-0709(03)00033-4)
32. Buffard, E., Gschwind, R., Makovicka, L., & David, C. Monte Carlo Calculations of The Impact of A Hip Prosthesis on The Dose Distribution. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* 2006;251(1), 9-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2006.05.031>
33. Lin, S. Y., Chu, T. C., Lin, J. P., & Liu, M. T. The Effect of a Metal Hip Prosthesis on The Radiation Dose in Therapeutic Photon Beam Irradiations. *Applied Radiation and Isotopes.* 2002;57(1), 17-23. doi: [https://doi.org/10.1016/s0969-8043\(02\)00078-7](https://doi.org/10.1016/s0969-8043(02)00078-7)



3 Boyutlu Yazıcı ile Üretilen Biyouyumlu AFO'ların Mekanik Analizi

Mechanical Analysis of 3D Printed Biocomposite AFOs

Bahadır BOZKURT¹, M. Hüsnü DİRİKOLU²

BB: [0000-0002-8308-4929](https://orcid.org/0000-0002-8308-4929) MHD: [0000-0001-6279-2283](https://orcid.org/0000-0001-6279-2283)

¹ İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Mühendislik Fakültesi, Enerji Mekaniği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Geleneksel ortez üretim malzemelerine göre üstün nitelikli malzemelerle, kişiye özel Ayak-Ayak Bileği Ortesi (AFO) üretmek çekme dayanım analizinin gerçekleştirilmesi ve geleneksel AFO'lar ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Yöntem: İlk olarak geleneksel AFO malzemeleri çekme testine tabii tutulmuştur. Test bilgileri ışığında benzer çekme dayanımı gösteren malzemeler araştırılmış ve farklı karışım oranlarıyla Polilaktik asit (PLA) / Polikaprolakton (PCL) karışımı biyokompozit filamentler elde edilmiştir. Filamentlerden 3 boyutlu (3B) yazıcı ile mekanik test çubukları üretilmiştir. Üretilen çubuklara çekme testi uygulanmıştır. Test çubuklarından elde edilen bilgiler ışığında filamentlerden AFO üretimi yapılmış ve AFO'lara özel deney düzeneği hazırlanmıştır ve mekanik analiz yapılmıştır. Yapılan deneyler ile sonlu eleman analizinde (SEA) elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Geleneksel AFO'larda yaygın olarak kullanılan polipropilen (PP) malzemelerinin mekanik analizi ile elde edilen çekme dayanımı 22,6 MPa olarak ölçülmüştür. Biyouyumlu olduğu bilinen malzemelerin belirli oranları ile karışım yapılarak imal edilen malzemeler ise; 43,2-27,6 MPa çekme dayanımı ile geleneksel AFO'lara oranla daha yüksek çekme dayanımı göstermektedir. Ayrıca, biyouyumlu olan bu malzemeler doğaya zarar vermedikleri ve çevre dostu olmaları nedeniyle de avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle; oluşturulan AFO malzemelerinin hem yüksek çekme dayanımı hem de yeşil dönüşüm anlamında endüstriyel AFO malzemelerine üstünlük sağladığı görülmüştür.

Sonuç: PLA/PCL karışımı filamentlerden üretilen AFO'ların, geleneksel üretim AFO'lara göre daha yüksek çekme dayanımı sağladığı görülmüştür. Bu malzemelerden yapılan AFO'lar aynı zamanda biyouyumlu ve benzer çekme dayanımı için geleneksel yöntemlerle üretilen AFO'lara göre daha hafif yapıların oluşmasına imkân tanımaktadır.

Anahtar Kelimeler: biyokompozit, ayak-ayak bileği ortezi, AFO, eklemeli imalat, mekanik analiz

Abstract

Aim: The aim is to produce custom Ankle Foot Orthoses (AFO) with biocompatible materials compared to traditional orthotic manufacturing materials, perform tensile strength analysis, and compare them with traditional AFOs.

Methods: Initially, traditional AFO materials were subjected to a tensile test. Following the test information, materials demonstrating similar tensile strength were researched, and biocomposite filaments with different mixture ratios of Polylactic acid (PLA) / Polycaprolactone (PCL) were obtained. Mechanical test specimens were produced from the filaments using a 3-dimensional printer. A tensile test was applied to the produced specimens. Based on the information obtained from the test specimens, AFO production was carried out using the filaments; a special experimental setup for the AFOs was prepared, and mechanical analysis was conducted. The results obtained from the experiments were compared with those from the finite element analysis (FEA).

Results: The biocomposite materials known as biocompatible have not only achieved a tensile strength of 43.2-27.6 MPa, surpassing the 22.6 MPa tensile strength obtained from the mechanical analysis of polypropylene materials commonly used in traditional AFOs, but they have also demonstrated superiority over industrial AFO materials by offering higher tensile strength while being environmentally respectful.

Results: The tensile strength obtained by mechanical analysis of polypropylene (PP) materials commonly used in traditional AFOs was measured as 22.6 MPa. The materials manufactured by mixing with certain ratios of materials known to be biocompatible show higher tensile strength compared to traditional AFOs with a tensile strength of 43.2-27.6 MPa. In addition, these biocompatible materials are also advantageous because they are environmentally friendly and do not harm nature. Therefore, it was observed that the created AFO materials are superior to industrial AFO materials in terms of both high tensile strength and green transformation.

Conclusion: The AFOs produced from PLA/PCL blend filaments have been observed to provide higher tensile strength than traditional manufacturing AFOs. These materials also allow for the creation of biocompatible lighter structures and offer similar tensile strength to those produced by conventional methods.

Keywords: biocomposite, ankle-foot orthosis, AFO, additive manufacturing, mechanical analysis





Giriş

Modern tıp ve mühendislik disiplinleri, sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin artırılması amacıyla çeşitli alanlarda kesişen yenilikçi araştırmalara öncülük etmektedir. Bu bağlamda; biyoyumlu malzemeler ve eklemeli imalat teknolojisi, hem mühendislik hem de sağlık sektöründe heyecan verici bir potansiyele sahiptir (1,2). Bu çalışma, yenilikçi yaklaşımları bir araya getirerek, biyoyumlu özellikli biyokompozitlerin ortez üretimindeki potansiyelini keşfetmeyi amaçlamıştır.

Ortezler; nöromüsküler rahatsızlıklar, sakatlıklar veya hastalıklar sonucu oluşan hareket kısıtlamalarını hafifletmek veya düzeltmek amacıyla kullanılan medikal destek cihazlarıdır. Geleneksel ortezler, genellikle standart boyutlarda üretilmekte ve farklı anatomik yapı ve ihtiyaçları karşılamakta sınırlılıklar göstermektedir (3). Bunun yanı sıra, geleneksel ortezler genellikle kullanım sonrası geri dönüştürülemediğinden çevreye zarar veren atıklara dönüşmektedir (4).

Son yıllarda, 3B yazıcılar ve eklemeli imalat yöntemleriyle (EİY) biyoyumlu biyokompozitlerin ortez üretiminde kullanımı, önemli bir araştırma alanı olmuştur. Bu yöntem, özellikle ortezlerin kişiye özel tasarımını ve üretimini mümkün kıldığından, farklı anatomik yapıların gereksinimlerini ve kullanıcı ihtiyaçlarını daha iyi karşılayabilme imkânı yaratmaktadır (5,6). Özellikle PLA ve PCL gibi biyoyumlu malzemeler kullanılarak, ortezlerin çevreye verebileceği olumsuz etkilerin azaltılması; yeşil dönüşüm ve sürdürülebilir üretim süreçlerine katkıda bulunması açısından büyük bir potansiyele sahiptir (7-9).

Bu perspektif, ortezlerin geleneksel üretiminden, EİY ve biyoyumlu malzemelerin sunduğu potansiyele doğru bir dönüşümü vurgularken, kullanıcı odaklı ta-

sarımın ve rehabilitasyonun önemini öne çıkarmaktadır.

Bu makale, biyoyumlu malzemelerle EİY kullanılarak üretilen bir AFO tasarımı oluşturulmasını ele almaktadır. Bu bağlamda PLA ve PCL malzemeleri farklı oranlarda karıştırılarak farklı özelliklerde filamentler üretilmiştir. Elde edilen biyokompozit filamentlerden üretilen AFO'ların mekanik özelliklerinin incelenmesiyle, sürdürülebilir ve kullanıcı odaklı bir AFO malzemesi elde edilmiştir. Biyoyumlu malzeme karışımlarının farklı oranlarının AFO'ların mekanik performansına etkisi ölçülerek, en uygun malzeme karışımı belirlenmiştir.

Yöntem

Çalışmada ilk olarak geleneksel yöntemlerle üretilen AFO malzemeleri kimyasal, termal ve mekanik olarak karakterize edilmiştir.

Elde edilen bulgular üzerinden yapılan literatür araştırması kapsamında; biyoyumlu olduğu bilinen, **çekme dayanımı** olarak geleneksel AFO'larda kullanılan malzemelere benzer ve Fused Deposition Modeling (FDM) teknolojisi ile 3B baskı alınabilen malzemeler araştırılmıştır. Çalışmanın odak noktası olan yüksek **çekme dayanımının yanında biyoyumluluk** özelliklerini taşıyan PLA ve PCL malzemeleri imalat malzemesi olarak belirlenmiştir (10-13).

Üç farklı kompozisyon birbiri içerisinde çözünerek karıştırılmış ve ekstrüder ile 3B yazıcılarda kullanılabilen filamentler haline getirilmiştir. Bu yeni malzemelerin kütlece karışım oranları Tablo 2.1'de verilmiştir.

Çekme dayanımını belirlemek maksadı ile American Society for Testing and Materials (ASTM)'nin

Tablo 2.1. Karışımların Kütlece Oranı

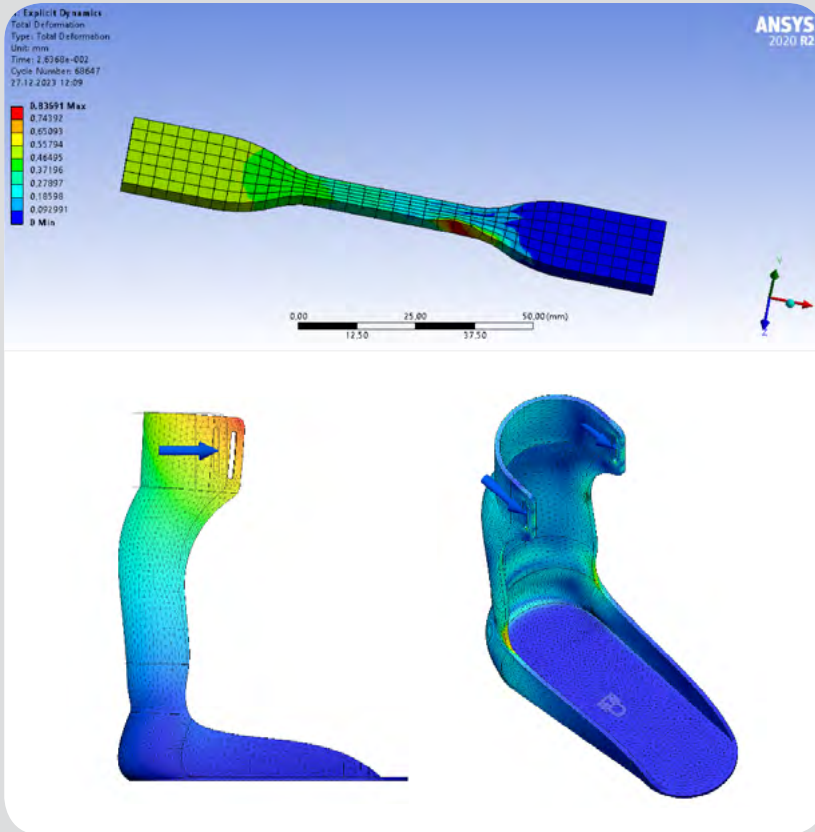
	Kütlece PLA (%)	Kütlece PCL (%)
P100	100	-
P95	95	5
P92	92,5	7,5
P90	90	10



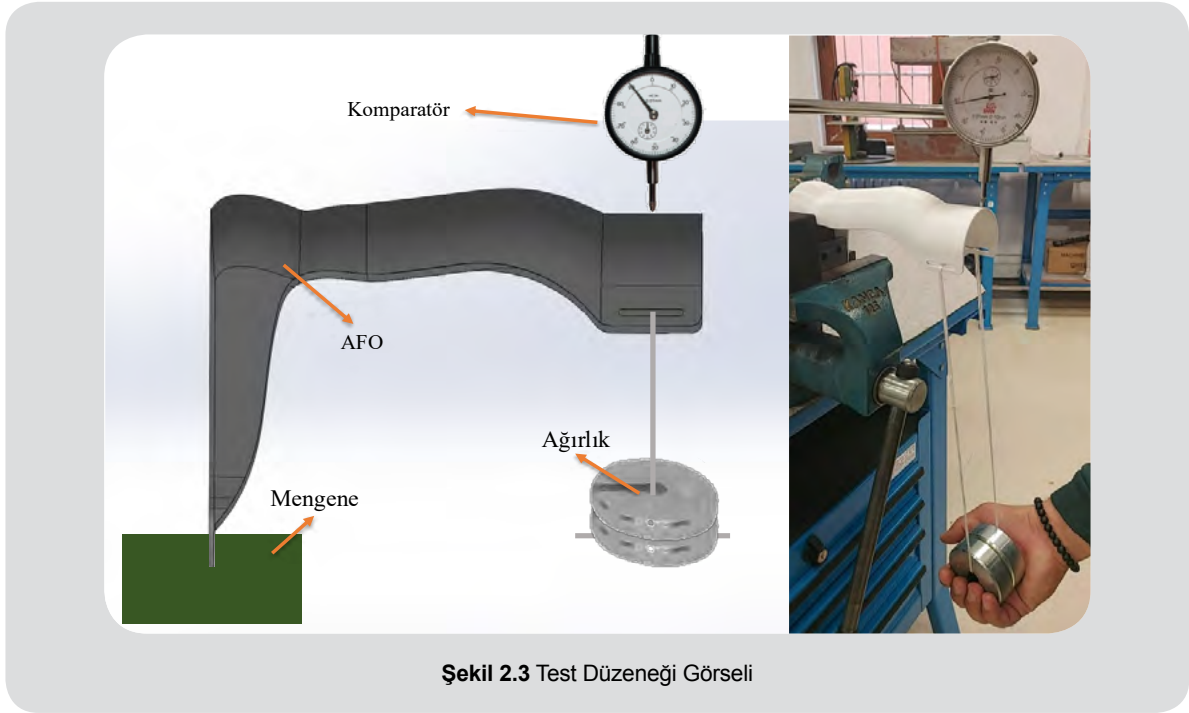
Şekil 2.1 ASTM D638 Tip 4 Göre Basılan Mekanik Test Çubukları

Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics (ASTM D638) test yöntemi uygulanmıştır. ASTM D638 standardında yer alan tip 4 modeli basım için re-

ferans alınmıştır. 3B yazıcıda, elde edilen filamentler kullanılarak %100 dolgu oranına sahip test çubukları 3'er adet olmak üzere üretilmiştir (Şekil 2.1) (14).



Şekil 2.2 SEA Sonuçları



Şekil 2.3 Test Düzeneği Görseli

Test çubukları üzerinden yapılan çekme testleri sonucunda elde edilen veriler, AFO tasarımında kullanılan malzemelerin dayanımını belirlemek için kullanılmıştır. Bu veriler, Sonlu Eleman Analizi (SEA) yöntemi kullanılarak tasarlanan AFO'nun mekanik performansının öngörülmesi için temel oluşturmuştur (Şekil 2.2).

SEA analizi sonuçları ile üzerinde iyileştirmeler gerçekleştirilen AFO tasarımı, referans AFO modeli olarak alınmıştır. Üretilen filamentler kullanılarak referans AFO modelinin 3B yazıcıdan baskıları alınmıştır. Malzeme türüne bağlı olarak, 3'er adet baskı alınan prototipler deneysel testlere tabii tutulmuştur. Literatür araştırması dahilinde özel olarak tasarlanan test düzeneği sayesinde (15,16); AFO'ya uygulanan yükler altında yapılan yer değiştirme testleri, tasarlanan AFO'nun dayanıklılığını ve gerçek kullanım koşullarında nasıl davrandığını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.3).

Metodoloji; malzeme karakterizasyonu, analitik modelleme ve deneysel testlerin birleştirilmesiyle AFO tasarımının hem teorik hem de pratik açıdan incelenmesini sağlamıştır. Bu sayede, mekanik özelliklerin belirlenmesi ve tasarımın gerçek dünya uygulamalarına uygunluğu arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktadır. Gerçek dünya uygulamaları literatürde incelenmiş ve çalışmalarındaki yürüme analizlerinde ortaya çıkan yükler referans alın-

mıştır

2.1. Araştırmanın Soruları/Hipotezi

Çalışmanın odaklandığı soru/hipotez;

PLA ve PLC karışımlarının değişen oranları, 3B yazıcılarla üretilen AFO'ların çekme dayanımını nasıl etkilemektedir? Bu karışımlardan imal edilen AFO'lar ile geleneksel AFO'lar arasında ne tür farklılıklar oluşmaktadır? PLA ve PLC karışımlarının malzeme oranlarının değişimi, AFO tasarımındaki geometrik özellikler üzerinde hangi etkileri beraberinde getirir?

Hipotez: Biyoyumlu malzemelerin farklı oranlarda karıştırılması ile elde edilen filamentlerden EİY yöntemi ile imal edilen AFO'ların çekme dayanımı, geleneksel ortezlerin mekanik özellikleri ile rekabet edecek düzeyde yeterlidir.

2.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evreni, çeşitli malzeme ve malzeme karışımları ile üretilen AFO'lardır. Evren, çeşitli malzeme karışımlarından oluşan geleneksel ve yeni nesil AFO'ları kapsamaktadır.

Araştırmanın örnekleme, PLA ve PCL malzemelerinin farklı oranlardaki karışımlarını içeren biyoyumlu mal-

zemelerle 3B yazıcılarla üretilen yeni nesil AFO'lar ve kıyaslama amacıyla kullanılan geleneksel AFO'lar-
dır.

Özellikle yeni nesil AFO'lar için belirlenen farklı PLA ve PCL karışım oranlarında (%95, %92,5 ve %90) üretilen filamentlerden elde edilen test çubukları ve sonrasında üretilen AFO prototiplerinden oluşmaktadır. Örnekleme, özellikle ASTM D638 standardının tip 4 modeline göre üretilen test çubuklarını ve SEA analizi için tasarlanan AFO prototiplerini kapsamaktadır.

Araştırmanın evreni, geleneksel ve yeni nesil AFO'ların mekanik özellikleri üzerine odaklanırken, örnekleme PLA ve PCL malzeme karışımlarından 3B yazıcılarla üretilmiş test çubukları ve AFO prototipleri yer almaktadır. Bu örnekleme dayalı olarak elde edilen veriler, bu biyouyumluluğu bilinen malzemelerin AFO'larda kullanıma uygunluğunu değerlendirmek amacıyla deneysel testlerde kullanılmıştır.

Üretilen test çubukları;

P100: Kütlece %100 PLA, %0 PCL,

P95: Kütlece %95 PLA, %5 PCL ,

P92: Kütlece %92,5 PLA, %7,5 PCL,

P90: Kütlece %90 PLA, %10 PCL oranlarında üretilen filamentlerden EİY ile elde edilmiştir.

Baskı öncesi SEA üzerinden gerçekleştirilen çekme test sonuçları ise;

P100S: P100 filamenti ile üretilen

P95S: P95 filamenti ile üretilen

P92S: P92 filamenti ile üretilen

P90S: P90 filamenti ile üretilen test çubuklarını ifade etmektedir.

2.3. Verilerin Toplanması ve Veri Araçları

Geleneksel ortezlerde kullanılan malzemelere ait veriler Sağlık Bakanlığı'na bağlı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından onaylı ortez üretici firmalardan elde edilen numunelerden elde edilmiştir. Makale için gerekli olan diğer tüm malzemelere uygulanan kimyasal, termal ve mekanik karakterizasyon verileri YÖK onaylı İstanbul Arel Üniversitesi Polimer ve Kompozit Teknoloji Araştırma Merkezi tarafından sağlanmıştır.

Veri araçları olarak; malzeme karakterizasyonu için polimerlere özelleşmiş Fourier Dönüşümlü Kızılötesi

Spektrometresi (FTIR) ile analizinden yararlanılmıştır.

Termal karakterizasyon: diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) cihazında analiz edilmiştir. Bu aşamada numunelerin ekstrüderde üretilmesi ve 3B yazıcıda doğru sıcaklıkta basım yapılabilmesi için erime (T_c) ve camsı geçiş (T_g) sıcaklıklarının bilinmesi hedeflenmektedir.

Mekanik karakterizasyon için; belirlenen farklı PLA ve PCL oranlarında üretilen filamentlerden ASTM D638 standardının tip 4 modeline göre 3B yazıcı ile test çubukları üretilmiştir. Sonrasında üretilen AFO prototiplerine özel deney düzeneği tasarlanmış ve AFO üzerine uygulanan kuvvet ile yer değiştirme oranı saptanarak test çubukları ve SEA sonuçları ile karşılaştırmalar yapılmıştır.

2.4. Araştırmanın Etik Yönü

Bu araştırma; etik kurul onayına konu olacak anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplamasını gerektiren bir unsur içermediğinden etik kurul onayına gerek duyulmamaktadır.

2.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmanın sınırlılıkları arasında, üretimi yapılan AFO'larda kullanılan malzemelerin belirli koşullar altında laboratuvarında elde edilen sonuçları vermesi ve gerçek hayatta kullanıma dair bilgi vermemesi sayılabilir. Örneğin, kullanılan biyouyumlu malzeme karışımlarının çevresel faktörler altında nasıl davranacağı gibi değişkenler göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca; kullanılan ölçüm araçlarının hassasiyeti ve ölçüm koşullarının standartlaştırılmasına karşın ortezlerin kişiye özgü olmasından ötürü, kurulan deneysel düzenekler doğru ölçüm alamayabilir. Dolayısıyla bu gibi teknik faktörler de sonuçların yorumlanmasını etkileyebilir. Bununla birlikte, çalışma kapsamında belirli hastalık grupları veya rehabilitasyon süreçleri üzerine daha spesifik bir odaklanma yapılmamış olması da bir sınırlılık olarak değerlendirilmektedir.

Araştırmada kullanılan tüm ölçüler, ölçüleri standartlaştırılmış bir cansız bir model üzerinden gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla gerçek hayattaki ön görülemeyen olgular ortaya çıkabilmektedir.

Tablo 2.2 Çekme Testi Sonuçları

PP	P100	P95	P92	P90
Çekme Dayanımı (MPa)	Çekme Dayanımı (MPa)	Çekme Dayanımı (MPa)	Çekme Dayanımı (MPa)	Çekme Dayanımı (MPa)
22,6 ± 0,6	43,2 ± 1,1	39,2 ± 0,7	35,3 ± 1,4	27,4 ± 2,6

Makalede yapılan tüm SEA ve mekanik analizler statik olarak test edilmiştir. Ancak AFO'lar kullanım süreleri boyunca dinamik yüklere maruz kalmaktadır. Dolayısıyla kullanım ömürleri açısından ön görülen değerler sınırlı kalmaktadır.

2.6. Verilerin Analizi ve Değerlendirilmesi

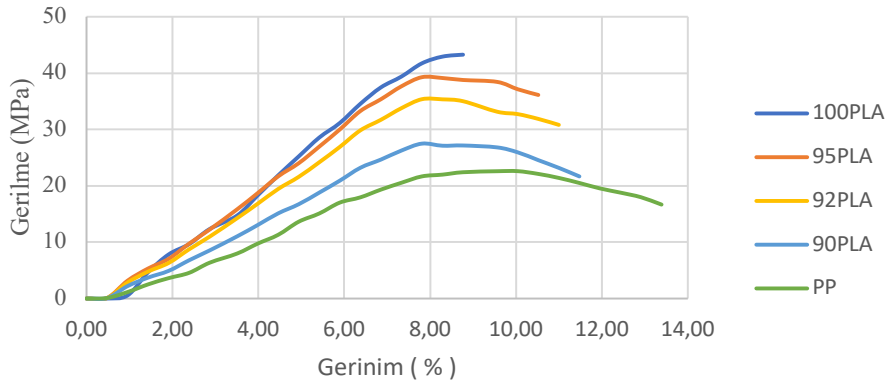
Çalışmanın analizi, PLA/PCL karışımlarının farklı oranlarının AFO'ların çekme dayanımına etkisini değerlendirmeye odaklanmaktadır. Elde edilen veriler; malzeme karakterizasyonu, termal analizler ve mekanik testler yoluyla toplanmış ve test çubukları ve AFO prototipleri üzerinde yapılan deneylerle desteklenmiştir. Bulgular, belirlenen PLA/PCL oranlarının, AFO'lardan belirlenen çekme dayanımı özelliklerini sağlamada kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Bu sonuçlar, biyoyumluluğu bilinen malzemelerin özellikle nöromüsküler rehabilitasyon süreçlerinde potansiyel olarak kullanılabilirliğini işaret etmektedir.

Bu bağlamda, elde edilen verilerin klinik uygulamalara ve hastaların iyileşme süreçlerine olan etkilerini daha derinlemesine anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, belirlenen malzeme oranlarının dışındaki değişkenlerin, örneğin kullanım koşulları veya ortez tasarımı gibi faktörlerin AFO'ların performansı üzerindeki etkilerinin daha detaylı incelenmesi önemlidir.

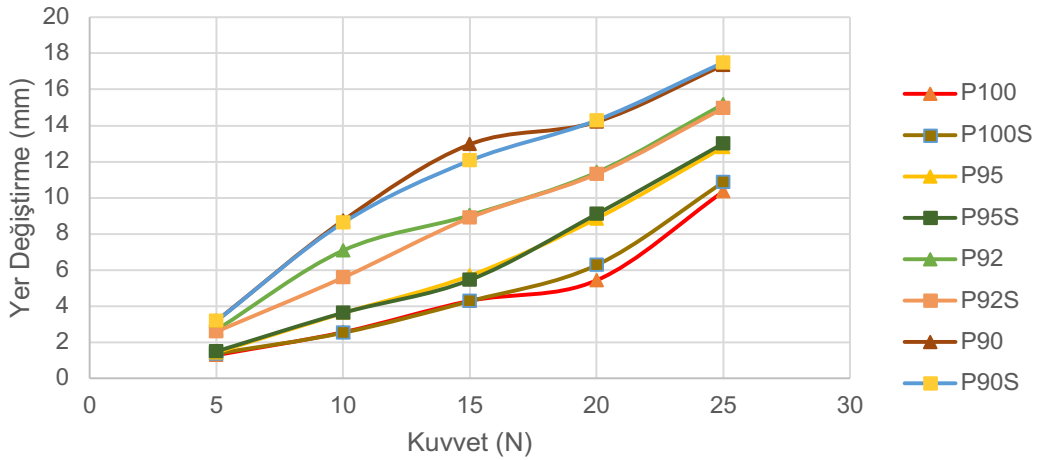
Bulgular

Geleneksel AFO'lardan elde edilen numuneler ile yapılan kimyasal karakterizasyon ile ürünlerin (PP) olduğu tespit edilmiştir. Çekme testi analiz sonucunda ulaşılan test çubuklarının çekme dayanımı sonuçları Tablo 2.2 ve Şekil 2.4'te verilmiştir.

Farklı karışım oranlarına sahip filamentlerden üretilen mekanik test çubuklarına uygulanan test sonuçları; geleneksel olarak üretimi gerçekleştirilen



Şekil 2.4 Gerilme – Gerinim Grafiği



Şekil 2.5 Kuvvete Bağlı Yer Değişirme

AFO'larda belirlenen 22,6 MPa çekme dayanımını tüm örneklerin (43,2 – 27,4 MPa) sağladığını göstermiştir. Bununla birlikte, PCL/PLA karışımlarının %100 PLA kompozisyonuna göre AFO'larda sünekliliği artırma potansiyeli olduğu gözlemlenmiştir.

Mekanik test çubuklarından elde edilen veriler SEA programına özel malzeme olarak tanımlanmıştır. Sonrasında tasarlanan AFO özel olarak dizayn edilen deney düzeneği ile simüle edilmiştir. Farklı karışım oranlarına sahip filamentlerden üretilen AFO'lara uygulanan kuvvete bağlı yer değiştirmeler (P100, P95, P92, P90) ve baskı öncesi SEA sonuçları (P100S, P95S, P92S, P90S) ile gerçekleştirilen uygulama Şekil 2.5'te verilmiştir.

Termal analizler; bu karışımların T_c ve T_g sıcaklıklarının, üretim süreçlerindeki kritik aşamaları belirlemede yardımcı olduğunu ortaya koymuştur. DSC testleri, belirli sıcaklık aralıklarında malzemenin imalat sürecin-

de önemli veriler sağlamıştır (Tablo 2.3). Analiz sonucunda elde edilen veriler ile baskı alımı sağlanmıştır.

Tartışma

Çalışmanın bulguları, belirli oranlardaki PLA/PCL karışımlarının, 3B yazıcılarla üretilen AFO'ların mekanik performansı üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır. PLA/PCL karışımlarının, AFO'larda istenilen çekme dayanımı seviyelerini sağlama potansiyeline sahip olduğu görülmüştür. Ancak bu karışımların farklı sıcaklıklardaki esneklik ve dayanımları gibi başka mekanik özelliklerinin de irdelenmesi gerekmektedir.

Termal karakterizasyon çalışmaları, malzeme karışımlarının T_c ve T_g belirlenmesinde etkin rol oynadığı görülmüştür. Bu sıcaklıklarının 3B yazıcıda basım sıcaklıklarının belirlenmesinde kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur. DSC'den alınan sıcaklık değerleri

Tablo 2.3 Biyokompozitlerin T_c ve T_g sıcaklıklarının

Numune Kodu	T_g	T_c
100PLA	59,932	178,849
95PLA	59,246	178,380
92PLA	58,889	177,501
90PLA	58,321	177,156



ile 3B yazıcı sıcaklık değerli değişkenlik gösterebilmektedir (11).

Çalışmanın sınırlılıkları; filamentleri oluştururken kullanılan belirli malzeme oranları dışındaki değişkenlerin, üretim koşulları ve ortez tasarımı gibi faktörlerin AFO'ların performansı üzerindeki etkilerini belirleme açısından önemli bir perspektif sunmaktadır. Bu sınırlılıkların dikte alınması, çalışmanın bulgularının geniş ölçekli üretim süreçlerine nasıl yansıtılabileceğinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayabilir.

Sonuç

Bu çalışma, biyoyumlu olduğu bilinen malzemelerden olan PLA ve PCL karışımlarından imal edilen filamentlerin 3B yazıcılarla üretilen AFO'ların çekme dayanımı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesini amaçlamıştır. Yapılan mekanik testler ile PLA/PCL karışımlarının farklı oranlarda kullanılmasının AFO'ların çekme dayanımı üzerinde kritik bir rol oynadığı ve geleneksel AFO malzemelerinin gösterdiği çekme dayanımına (22,6 MPa) göre üstünlük sağladığı tespit edilmiştir.

Öte yandan; farklı karışım oranlarına sahip biyoyumlu filamentlerden üretilen AFO'lar, geleneksel AFO'lardan beklenen çekme mukavemeti seviyelerini sağlarken; aynı zamanda hafiflik ve daha hızlı kişiselleştirilebilirlik ve özelleştirilebilirlik gibi üstün özellikler de sunmaktadır. Ayrıca PLA/PCL karışımı filamentlerden EİY ile üretilen AFO'lar, geleneksel AFO'lara göre tedavi yöntemlerine daha uygun(17), ilaç salınımını mümkün kılan(9) ve çevresel etkileri azaltılmış bir kullanım sağlamaktadır(7).

Çalışmanın sınırlılıkları; filament üretiminde belirli malzeme oranları kullanımı dışındaki değişkenlerin, üretim koşulları ve ortez tasarımı gibi faktörlerin AFO'ların performansı üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu sınırlılıklar, gelecekteki çalışmaların daha spesifik ve geniş kapsamlı bir şekilde tasarlanması gerektiğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak; bu çalışma, farklı oranlarda karışımı yapılan PLA/PCL biyoyumlu malzemelerinin AFO tasarımında ve üretiminde önemli bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur. Gelecekteki araştırmaların daha kapsamlı çalışmalarla; farklı malzeme kombinasyonlarının yanı sıra, üretim süreçlerindeki değişkenleri de göz önünde bulunduracak şekilde planlanmasıyla bu alandaki bilgi birikimini genişletebileceği düşünülmektedir.

Received/Geliş Tarihi: 29.12.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 20.01.2024

Kaynaklar

1. R.K. Chen, Y. an Jin, J. Wensman, A. Shih, Additive manufacturing of custom orthoses and prostheses-A review, *Additive Manufacturing*, 12 (2016) 77-89. doi:10.1016/J.ADDMA.2016.04.002.
2. Y.A. Jin, J. Platt, R. Chen, J. Wensman, A. Shih, Additive Manufacturing of Custom Orthoses and Prostheses – A Review, *Procedia CIRP*, 36 (2015) 199-204. doi:10.1016/J.PROCIR.2015.02.125.
3. M. Muthusamy, S. Safae, R.K. Chen, Additive Manufacturing of Overhang Structures Using Moisture-Cured Silicone with Support Material, *Journal of Manufacturing and Materials Processing* 2018, Vol. 2, Page 24. 2 (2018) 24. doi:10.3390/JMMP2020024.
4. B. Braun, I.C. Roşca, I. Şerban, D. Tibrea, LOW-COST ORTHOPEDIC SHOES BASED ON RECYCLED MATERIALS: MANUFACTURING, PLANTAR CORRECTION EVALUATION, 17 (2018) 1773-1780. <http://www.eemj.icpm.tuiasi.ro/http://www.eemj.eu> (erişim 26 Aralık 2023).
5. H. Kalita, D. Zindani, Design, Development, and Optimization of Bio-mechatronic Engineering Products, 2019. doi:10.4018/978-1-5225-8235-9.ch009.
6. B. BOZKURT, M.H. DİRİKOLU, S. DİLİBAL, Y.M. ŞAHİN, Biyomedikal Amaçlı Soğutucuların Tasarımında Termoelektrik Malzemelerin Kullanımına Yönelik Verimlilik Analizi, içinde: İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi 8. Bilim Günleri Kongresi, İstanbul, 2022: s. 73.
7. M. Abedalwafa, F. Wang, L. Wang, C.L.-Rev.Adv.Mater. Sci, undefined 2013, Biodegradable poly-epsilon-caprolactone (PCL) for tissue engineering applications: A review, *academia.edu*. (t.y). https://www.academia.edu/download/43018200/02_23413_abedalwafa.pdf (erişim 04 Aralık 2023).
8. N.I.A. Razak, N.A. Ibrahim, N. Zainuddin, M. Rayung, W.Z. Saad, The influence of chemical surface modification of kenaf fiber using hydrogen peroxide on the mechanical properties of biodegradable kenaf fiber/poly(lactic acid) composites, *Molecules* (Basel, Switzerland). 19 (2014) 2957-2968. doi:10.3390/MOLECULES19032957.
9. P.K. Bajpai, *Ceramics: a novel device for sustained long term delivery of drugs*, *Bioceramics*, 3 (1992) 87-99.
10. F. Aynali, H. Balcı, E. Doganci, E. Bulus, Production and characterization of non-leaching antimicrobial and hydrophilic polycaprolactone based nanofiber mats, *European Polymer Journal*, 149 (2021) 110368. doi:10.1016/J.EURPOLY-MJ.2021.110368.
11. E. Åkerlund, A. Diez-Escudero, A. Grzeszczak, C. Persson, The Effect of PCL Addition on 3D-Printable PLA/HA Composite Filaments for the Treatment of Bone Defects, *Polymers*, 14 (2022) 3305. doi:10.3390/POLYM14163305/S1.
12. E. Bulus, D. Ismik, D.S. Mansuro lu, M.S. Findiko lu, B. Bozkurt, Y.M. Şahin, E. Do anci, M.D. Do anci, G. Sakarya, Electrohydrodynamic atomization (EHDA) technique for the health sector of polylactic acid (PLA) nanoparticles,



- 2019 Scientific Meeting on Electrical-Electronics and Biomedical Engineering and Computer Science, EBBT 2019. (2019). doi:10.1109/EBBT.2019.8742004.
13. S.N. SAHIN, E. BULUS, D.S. MANSUROGLU, B. BOZKURT, A. KORKUT, Y.M. SAHIN, Production And Characterization of Composite Scaffolds By Electrosinning Technique From Bioceramics Synthesized From Seashells, 7 th ICNTC BOOK OF ABSTRACTS. (2021) 43-44.
14. J.J. Laureto, J.M. Pearce, Anisotropic mechanical property variance between ASTM D638-14 type i and type iv fused filament fabricated specimens, Polymer Testing. 68 (2018) 294-301. doi:10.1016/j.POLYMERTESTING.2018.04.029.
15. T. Kobayashi, A.K.L. Leung, S.W. Hutchins, Techniques to measure rigidity of ankle-foot orthosis: a review, Journal of Rehabilitation Research and Development. 48 (2011) 565-576. doi:10.1682/JRRD.2010.10.0193.
16. H.K. SÜRMEEN, Spina bifida hastalığı olan çocuklar için ayak-ayak bileği ortezi tasarımı, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, 2016.
17. B.S. Roman, S. Espuelas, S. Gómez, C. Gamazo, M.L. Sanz, M. Ferrer, J.M. Irache, Intradermal immunization with ovalbumin-loaded poly-ε-caprolactone micro-particles conferred protection in ovalbumin-sensitized allergic mice, Clinical & Experimental Allergy. 37 (2007) 287-295. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02654.x.

Milenyum Öncesi Travma Yönetiminde Yaşananlar-Houston Çalışması

Experiences in Trauma Management Before the Millennium - Houston Study

Abuzer ÖZKAN

AÖ: [0000-0003-4284-0086](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.142)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, İstanbul

Sayın Editör,

Travma, genç erişkinlerde ve çocuklarda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (1-3). Travmaya bağlı mortaliteye yol açan eksojen faktörler arasında ilk bir saat içinde oluşan hasar ve resüsitasyon ve cerrahiye sekonder nedenler yer almaktadır. Kazanılan deneyimler sonucunda travmanın erken döneminde uygun tıbbi müdahale ile hayat kurtarılabilir dönemi tanımlayan 'altın saat' kavramı ortaya çıktı (1). Altın saatleri doğru değerlendirebilmek için gelişen teknolojinin ve ileri görüntüleme yöntemlerinin katkılarıyla önemli mesafe kat edildi (4).

Travma sonrası önde gelen ölüm nedenlerinden biri kanamadır ve kanamanın tanımlanması ve yönetimi, Amerikan Cerrahlar Koleji İleri Travma Yaşam Destegi (ATLS) eğitiminin merkezinde yer alır. Milenyum öncesi alışılmış acil servis protokolleri ve ATLS, tüm kanamalı travma hastalarında, normal sistolik kan basıncını korumak için 2 litreye kadar kristalloid uygulamasıyla başlayıp gerektiğinde eritrosit süspanasyonu ve taze donmuş plazma ile devam eden hızlı sıvı resüsitasyonu şeklindeydi (5). Bu yaklaşımın aksine, 1990'ların başında yayınlanan domuz, köpek, koyun ve sıçan çalışmalarında normal sistolik kan basıncının hedeflendiği agresif sıvı uygulamasının hayvanlarda kanamada artışa ve sağ kalımda da azalmaya neden olduğu raporlandı. Bu hayvan çalışmalarının bir kısmı kanamalı hayvanlarda normal başlangıç kan basıncına döndürüldüğünde özellikle hemodilüsyon nedeniyle dokuya oksijen sunumunda azalma olmuş olabileceğini öne sürdü. Kontrolsüz kanama modelleri, sıvı resüsitasyonu için hedef olarak normal sistolik kan basıncı kullanıldığında kanamanın arttığını gösterdi. Artan kanama ve mortalitenin nedenini açıklamak için geliştirilen hipotezlerde artan arteriyel ve venöz basınç, pıhtılaşma

faktörlerinin dilüe olması ve kan viskozitesinde azalma kötü sonlanımın nedeni olarak gösterildi (5-8).

Travma hastalarının resüsitasyonunda permisif hipotansiyonun etkisini araştıran ilk klinik prospektif çalışma; Bickell ve arkadaşları tarafından yapılan, *New England Journal of Medicine* dergisinde yayınlanan ve *Houston Çalışması* olarak bilinen çalışmadır (9). Bu çalışmada, hipotansif penetran gövde yaralanması olan hastalar, agresif sıvı tedavisi alan ve almayan olarak gruplandırıldı. Randomizasyon sonrası agresif sıvı kolunda yer alan hastalara arteriyel tansiyon değerlerine bakılmaksızın bolus kristeloid uygulandı. Çalışmada tedavi protokolü sahadan başlayarak acil servisi de içerecek şekilde tanımlanmıştı. *Houston Çalışması* sonunda sıvı verilmeyen grupta daha iyi sağkalım sonuçları bildirdi. Bu yönü ile *Houston Çalışması* permisif hipotansiyon yönünde görüş bildiren ve insan denekler üzerinde yapılan ilk randomize kontrollü çalışmaydı.

Çalışmanın sonuçlarının genellenebilirliği bazı istatistiksel ve metodolojik eksiklikler nedeniyle kısıtlıydı. Öncelikle çalışma penetran hastalarda yapılmıştı ve künt travmalara genellenemiyordu. İkinci olarak, çalışma hastane öncesi ve acil servise ait tedavi sürecini içeriyordu ve bu konuda yorum yapıyordu. Hastaların acil cerrahi nedeniyle alındığı ameliyathane veya yakın takip için alındığı yoğun bakım sürecini içermiyordu. Bu nedenle permisif hipotansiyonun ameliyathanede veya yoğun bakım takibinde uygulanabilirliği sorusunu cevaplamıyordu. Çalışmanın üçüncü bir kısıtlılığı ise tedavinin hastanın vital takibine göre titrasyon yapılmamış olmasıydı. Hipotansif olarak çalışmaya dahil edilen hastalara, agresif sıvı kolundaki hastalara öngörülen sıvı tedavisi uygulanmıştı. Hasta normotansif limitlere gelmiş olsa bile protokol

tamamlanmıştı (9). Tüm bu limitasyonlarıyla kanamalı travma hastalarında standart resüsitasyon uygulamasını değiştirmek için az bir kanıt sunmuş olsa da bu çalışma sonrası normal tedavi protokollerinin sorgulanmasına neden oldu.

Travma yönetiminde permisif hipotansiyon ile ilgili insan araştırmaları, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) yaptığı etik kurallardaki değişiklikler (tedavi protokollerini denemeleri için bilgilendirilmiş onama sürecindeki değişiklikler) nedeniyle kısa süreliğine ABD'de yapılamadı. Bu süreçte *Houston Çalışması* permisif hipotansiyonu destekleyen tek randomize kontrollü insan çalışması olma özelliğini korudu. FDA tarafından 1996'da etik hususlar hakkında yeni kılavuzların yayınlanmasıyla ABD'de ve dünya genelinde yeni randomize kontrollü çalışmalar yapıldı ve *Houston Çalışması* sonuçları genellenebilirliği artırılarak verifiye edildi (10). Sonuç olarak, günümüzde permisif hipotansiyon olarak adlandırılan organ perfüzyonu ve doku oksijenasyonunu bozmayacak şekilde normalden daha düşük bir kan basıncı hedefi noktasına geldik.

Received/Geliş Tarihi: 20.07.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 08.01.2024

Kaynaklar

1. Akça HŞ, Algin A, Özdemir S, Koçkara E, Eroğlu SE. Comparison of the efficacy of trauma scores in predicting prognosis and hospitalization. *Cu-kurova Med J* 2021;46(4):1596-1605.
2. Kokulu K, Algin A, Özdemir S, Akça HŞ. Characteristics of injuries among infants who fall from bed. *Injury*. 2021 Feb;52(2):281-285.
3. Bozan K, Algin A, Özdemir S, Erdoğan M, Koyuncu N, Karcioğlu Ö. Characteristics of Minor Head Trauma in Toddlers. *J Exp Clin Med*. 2021; 38(4): 516-520.
4. Aksel G, Altunok İ, Çorbacıoğlu ŞK, Akça HŞ, Bozan Ö, Kokulu K, et al. Evaluation of the role of whole body computed tomography in the management of minor trauma patients. *J Contemp Med*. 2021; 11(6): 883-888.
5. American College of Surgeons, Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support Program for Physicians*. Chicago, IL: American College of Surgeons; 1993.
6. Stern A, Dronen SC, Birrer P, Wang X. Effect of blood pressure on haemorrhagic volume in a near-fatal haemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann Emerg Med*. 1993; 22: 155-163.
7. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, O'Benar JO, Wade CE. The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery*. 1991; 110: 529-536.
8. Sakles JC, Sena MJ, Knight DA, Davis JM. Effect of immediate fluid resuscitation on the rate, volume, and duration of pulmonary vascular hemorrhage in a sheep model of penetrating thoracic trauma. *Ann Emerg Med*. 1997; 29: 392-399.
9. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994 Oct 27;331(17):1105-9.
10. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma*. 2002 Jun;52(6):1141-6.



ALAN EDITÖRLERİ / FIELD EDITORS

Prof. Dr. Gökhan ORAL

Adli Tıp Alan Editörü

Prof. Dr. Tülay İREZ

Androloji Alan Editörü

Doç. Dr. Emre YÖRÜK

Biyoloji Alan Editörü

Prof. Dr. Cemal CİNGİ

Cerrahi Alan Editörü

Prof. Dr. Hatice GÖKALP

Diş Hekimliği Alan Editörü

Prof. Dr. Gül BAKTIR

Farmakoloji ve Eczacılık Alan Editörü

Prof. Dr. Asiye NURTEN

Genel ve Dahili Tıp Alan Editörü

Prof. Dr. Bedia PALABIYIK

Genetik ve Kalıtım Alan Editörü

Prof. Dr. Oğuz KARAMUSTAFAOĞLU

Psikiyatri Alan Editörü

Prof. Dr. Nur TUNALI

Sağlık Bilimleri ve Hizmetleri Alan Editörü

Prof. Dr. Mehmet ÜNAL

Spor Bilimleri Alan Editörü

Prof. Dr. Ömer BENDER

Temel Sağlık Hizmetleri Alan Editörü

Prof. Dr. Hüseyin Avni SÖNMEZ

Tıbbi Araştırmalar Deneysel Alan Editörü

Prof. Dr. Meltem UZUN

Tıbbi Laboratuvar Teknolojisi Alan Editörü

Prof. Dr. Serap Anett AKGÜR

Toksikoloji Alan Editörü

Editörden / Editorial

Ersi ABACI KALFOĞLU, Şefik KÖPRÜLÜ

Kanser İlişkili Yeni Hedef Molekül SLAMF7

SLAMF7: A Novel Cancer-Related Target Molecule

Seda BULUT, İlhan YAYLIM

Galektinler ve Mide Kanseri

Galectins and Stomach Cancer

Ayşe AKSU, İlhan YAYLIM

Investigation of the Effects of Biomaterials Used in Cranioplasty on
Radiotherapy Dose Through the Monte Carlo Method

Kranioplastide Kullanılan Biyomalzemelerin Radyoterapi Dozuna Etkisinin
Monte Carlo Yöntemiyle Araştırılması

Meryem Cansu ŞAHİN, Gökçe Nur GÜNDÜZ, Kaan CİYERCİ, Ali TEKE, Batuhan YILDIZ

3 Boyutlu Yazıcı ile Üretilen Biyoyumlu AFO'ların Mekanik Analizi

Mechanical Analysis of 3D Printed Biocomposite AFOs

Bahadır BOZKURT, M. Hüsnü DİRİKOLU

Milenyum Öncesi Travma Yönetiminde Yaşananlar-Houston Çalışması

Experiences in Trauma Management Before the Millennium - Houston Study

Abuzer ÖZKAN