

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLARIN ÇİZGİLİ
KAS DOKUSUNDAKİ ADEZYON MOLEKÜLLERİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İbrahim Aydın CANDAN

HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Meral ÖNCÜ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
tarafından YL- 1722-08 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez. No: 56

ISPARTA - 2009

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

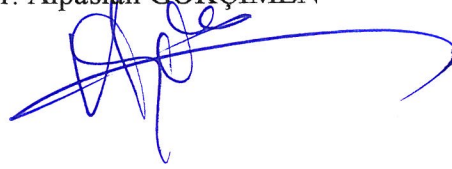
Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji **Anabilim Dalı** Yüksek Lisans **Programı** Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans **Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 03/08 /2009

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Meral ÖNCÜ



Üye : Doç. Dr. Alpaslan GÖKÇİMEN



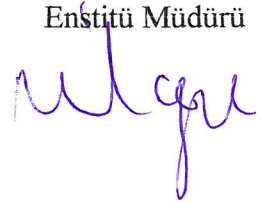
Üye : Doç. Dr. Mehmet Kaya ÖZER



ONAY : Bu Yüksek lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Fatma Nilgün KAPUCUOĞLU

Enstitü Müdürü



ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmamda yardımlarını benden esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Meral ÖNCÜ ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Alpaslan GÖKÇİMEN başta olmak üzere, jüri üyelerimden Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Mehmet K. ÖZER'e teşekkür ederim.

Gerek deneylerin yapılması sırasında gerekse tezimin her aşamasında benden desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarımdan başta Hakan DARICI'ya, Dilek BAYRAM'a, Meltem ÖZGÖÇMEN'e, Belkıs BİRDEN'e, Özgür FEDAKAR'a ve yakın arkadaşım Barış YAŞAR' a çok teşekkür ediyorum.

Beni bugünlere gelmemi sağlayan ve tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan anneme ve babama teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL ve ONAY.....	ii
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
TABLolar, ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. ADEZYON MOLEKÜLLERİ	2
2.1.1. KADERİNLER.....	3
2.1.1.1. Kaderin kompleksinin bileşenleri	4
2.1.1.2. Tip 1 Kaderinler	5
2.1.1.3. Tip 2 Kaderinler	5
2.1.1.4. Desmozomal Kaderinler	6
2.1.1.5. Protokaderinler	6
2.1.1.6. Kaderinlerce sağlanan hücre-hücre adezyonunu artırıcı veya azaltıcı etkiler	6
2.1.1.7. Kanserle Kaderin Anomalilerinin İlişkisi	7
2.1.1.8. Kaderinin Hücre Büyümesindeki Rolü	8
2.1.2. SELEKTİNLER	9
2.1.2.1. L-Selektin	10
2.1.2.2. P-Selektin	11
2.1.2.3. E-Selektin.....	11
2.1.2.4. Selektin Ligandları	11
2.1.2.5. Selektinlerin Fonksiyonları ve Lökosit Göçü	13
2.1.2.6. Selektin Eksikliği Durumları	14
2.1.3. İMMÜNOGLOBULİN SÜPER AİLESİ	14
2.1.3.1. ICAM-1	15
2.1.3.2. ICAM-2	16
2.1.3.3. ICAM-3	17
2.1.3.4. LFA-2 (CD2).....	17
2.1.3.5. LFA-3 (CD58).....	18

2.1.3.6. NCAM (CD56)	18
2.1.3.7. PECAM-1 (CD31)	18
2.1.3.8. VCAM-1 (CD106)	19
2.1.4. İNTEGRİNLER	19
2.1.4.1. β_1 İntegrinler	21
2.1.4.2. β_2 İntegrinler	21
2.1.4.3. β_3 İntegrinler	23
2.1.4.4. İntegrinlerin Fonksiyonları	24
2.1.4.5. İntegrinlerin Aktivasyonu	24
2.1.4.6. İntegrinlerle İlişkili Patolojiler	25
2.2. NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR (NSAİİ)	26
2.2.1. NSAİ İlaçların Tarihçesi	26
2.2.2. NSAİ İlaçların Etki mekanizması	26
2.2.3. NSAİİ'lerin Genel Özellikleri	27
2.2.4. NSAİİ'lerin Sınıflandırılması	27
2.2.4.1. Kimyasal Yapılarına göre	28
2.2.4.2. NSAİ İlaçların Yarı Ömürlerine Göre	28
2.2.5. NSAİİ'lerin Etkileri	29
2.2.5.1. Antiinflamatuvar Etkileri	29
2.2.5.2. Analjezik Etkileri	29
2.2.5.3. Antipiretik Etkileri	30
2.2.5.4. Diğer Etkileri	30
2.2.6. NSAİİ'lerin Yan Etkileri	30
2.2.6.1. Hastalığa Özgü Yan Etkiler	31
2.2.6.2. Gastrointestinal Yan Etkiler	32
2.2.6.3. Böbreğe Ait Yan Etkiler	32
2.2.6.4. Karaciğere Ait Yan Etkiler	33
2.2.7. Yaygın Kullanılan NSAİİ'ler	34
2.2.7.1. Aspirin ve Diğer Salisilatlar	34
2.2.7.2. Fenilbütazon	35
2.2.7.3. İndometazin	35
2.2.7.4. İbuprofen	35
2.2.7.5. Naproksen	36
2.2.7.6. Ketoprofen	36

2.2.7.7. Nabumeton	36
2.2.7.8. Tioprofenik Asit	36
2.2.7.9. Metamizol	36
2.2.7.10. Diklofenak	38
2.3. NİTRİK OKSİT (NO)	38
2.3.1. Nitrik oksit sentezi	39
2.3.2. İndüklenebilir NOS (iNOS)	40
2.3.3. Yapısal NOS (cNOS)	41
2.3.4. NOS inhibitörleri	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Gereç	42
3.1.1. Deney Hayvanları	42
3.1.2. Kullanılan Kimyasallar	42
3.2. Yöntem	42
3.2.1. Deney Planı	42
3.2.2. Doku Takip Çalışmaları	43
3.2.3. İmmünohistokimyasal Çalışmalar	44
4. BULGULAR	48
4.1. Histolojik Bulgular	48
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	54
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	54
ÖZET	
SUMMARY	
KAYNAKLAR	
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGE ve KISALTMALAR

kDA	: Kilo Dalton
L-Name	: L-nitro-arginine-methyl ester
SDS-PAGE	: SDS-polyacrylamide gel electro- phoresis
Wnt	: Wnt sinyal yolağı
Roc	: Hücre içi sinyal düzenleyicisi
Rho	: Hücre içi sinyal düzenleyicisi
CD42	: Hücre içi sinyal düzenleyicisi
ALCAM	: Aktive lökosit hücre adezyon molekülü
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1
ICAM-1	: İntraselüler Hücre Adezyon Molekülü 1
NECAM	: Nöral Hücre Adezyon Molekülü 1
PECAM	: Platelet Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü
APC	: Adenomatous polyposis coli
PKC	: Protein Kinaz C
IL-1	: İnterlökin 1
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
IFN- γ	: İnterferon gama
LFA	: Lökosit Fonksiyon İlişkili Molekül
LPS	: Lipopolisakkarit
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatur İlaçlar
GIS	: Gastrointestinal sistem
DAB	: Diaminobenzedine
PBS	: Fosfat Buffer Solüsyonu
PMN	: Polimorf Nükleer
VLA-4	: CD49d/CD29 integrin

TABLO, ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

TABLolar DİZİNİ:

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Selektin tipleri ve ligandları	12
Tablo 2: NSAİİ'lerin yarı ömürlerine göre sınıflandırılması	29
Tablo 3: NSAİİ'lerin yan etkileri	39
Tablo 4: Deney Planı	43
Tablo 5: Gruplar arasında gözlenen yapısal değişikliklerin Ki-Kare testine göre değerlendirilmesi	49
Tablo 6: iNOS ve VCAM-1 boyanma dereceleri	54

ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1: Hücre-Hücre adezyon molekül tipleri	2
Şekil 2: Klasik bir kaderinin hücre dışı ve hücre içi yapısı	3
Şekil 3: Kaderin-Katenin ve p120 ^{cas} ilişkisi	4
Şekil 4: Desmozomal kaderinler	6
Şekil 5: Selektinlerin genel yapısı	9
Şekil 6: L-selektin, E-selektin ve P-selektinin karşılaştırmalı yapısı	10
Şekil 7: Selektin tiplerine göre ligand bağlantıları	12
Şekil 8: Lökosit göçü	13
Şekil 9: Ig süper ailesi üyeleri	15
Şekil 10: Lökosit göçü ve ICAM-1'in fonksiyonu	16
Şekil 11: Lökosit migrasyonu ve PECAM-1'in rolü	19
Şekil 12: İntegrinlerin temel yapısı	20
Şekil 13: β_2 integrin çeşitleri	22
Şekil 14: β_2 integrin reseptörlerinin lökosit göçündeki durumları	23
Şekil 15: NSAİİ'lerin etkileri ve yan etkileri	34
Şekil 16: Nitrik oksitin L-arjinin amino asidinden sentezlenmesi	40

RESİMLER DİZİNİ:

Resim 1: Kontrol grubuna ait farelerin çizgili kas dokusu	50
Resim 2: Metamizol uygulanan fare grubuna ait çizgili kas dokusu	51
Resim 3: Dikolfenak uygulanan fare grubuna ait çizgili kas dokusu	52
Resim 4: Dikolfenak uygulanan fare grubuna ait çizgili kas dokusu	53
Resim 5: Kontrol grubu farelerde çizgili kas dokusu	55
Resim 6: Metamizol verilen farelerde çizgili kas dokusu.....	56
Resim 7: Dikolfenak verilen farelerde çizgili kas dokusu	57
Resim 8: L-name verilen farelerde çizgili kas dokusu.....	58

1. GİRİŞ

Adezyon molekülleri, 1980'li yılların ortalarında, endotelial hücrelerle lökositler arasında adeziv etkileşimi sağlayan bir grup hücre yüzey molekülü olarak saptanmıştır. Bu dönemden itibaren hücre adezyon molekülleri üzerine araştırmalar yoğunlaşmaya başlamıştır (Güç 2004).

Yapılan çalışmalarla bu moleküllerin sadece adeziv fonksiyonlarla sınırlı kalmayıp, başka hücre etkileşimlerine de katıldığı saptanmıştır. Günümüzde genel olarak 4 tip hücre adezyon molekülü vardır;

1-Kaderinler

2-Selektinler

3-İmmüoglobulin süper ailesi

4-İntegrinler

Adezyon moleküllerinin fonksiyonları şu şekilde sıralanmaktadır; Embriyonik gelişme, farklılaşma, hücre göçü, inflamasyon, kanser metastazı ve yara iyileşmesi.

Adeziv etkileşim mekanizmalarının düzenlenmesi oldukça karışıktır. Tek bir hücrenin farklı tipte adezyon moleküllerinin ekspresyonunu yapabildiği ve bir tek reseptöründe birden fazla liganda bağlandığı bulunmuştur. Adezyon moleküllerinin ekspresyon ve fonksiyonları, hücre gelişimi ve inflamatuvar ajanlar gibi aktive edici faktörlerle düzenlenir.

Adezyon molekülleri, epitelyal hücreler arasında teması sağlamaktadır. Bu hücre temasları hücredeki bağlantı birimleriyle (tıkayıcı, tutturucu ve oluklu) daha da sağlamlaştırılır (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

Bu araştırma, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan diklofenak ve metamizolün ve antioksidan ajan olan L-NAME'nin hücre adezyon molekülleri ve nitrik oksit sentaz ekspresyonuna etkilerinin incelenmesi amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ADEZYON MOLEKÜLLERİ

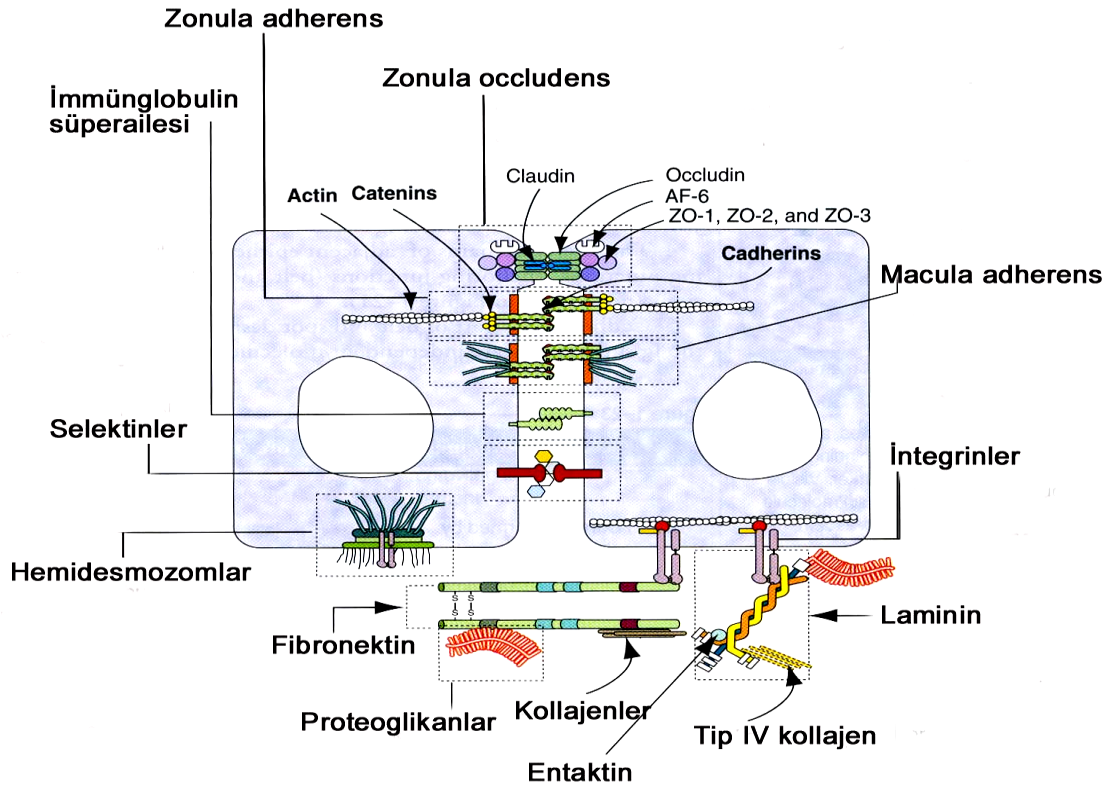
Hücre adezyon molekülleri temel olarak dört gruba ayrılır;

1-Kaderinler

2-Selektinler

3-İmmüoglobulin süper ailesi

4-İntegrinler



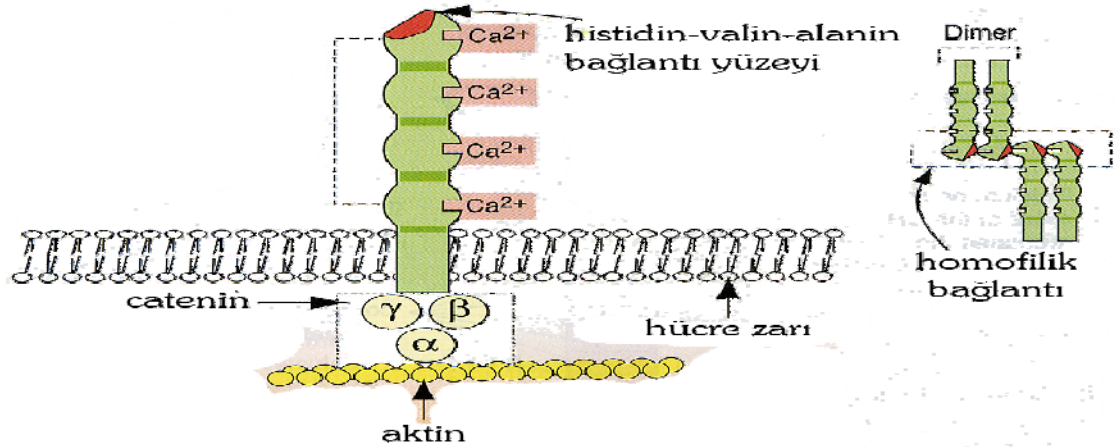
Şekil 1: Hücre-Hücre adezyon molekülü tipleri

<http://histemb.medicine.ankara.edu.tr> (Erişim tarihi: 16 Şubat 2007)'den modifiye edilmiştir.

2.1.1. KADERİNLER

Kaderinler, molekül ağırlıkları 120.000-140.000 kDA arasında değişen yapı ve fonksiyonları açısından Ca^{2+} a bağımlı transmembran proteinleridir (Behrens 1994). Hücre yapışmasında ve farklılaşmasında rolleri olan ve birçok dokuda şekillenebilen hücre adezyon reseptörleridirler (Adhesion molecules.Histology and cell biology 2006). Kaderinler, tutturucu bağlantı (zonula adherens), sıkı bağlantı (zonula okludens) bölgeleri ve desmozomlarda meydana gelen homotipik bağlantıları düzenlerler (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

Klasik bir kaderin, birçok tekrarlayan ilmiğin (domain) oluşan ve Ca^{2+} a bağlanmasını sağlayan hücre dışı bir N-ucu ile hücre iskeleti, bağlantıyı sağlayan, bir transmembran bölge ve bir sitoplazmik bölge içeren C-ucu'ndan oluşur. Hücre dışındaki tekrarlayan bölgeler β -zincirlerinden oluşmaktadır ve bu β -zincirleri karşı hücredeki β -zincirleri ile homofilik ilişki kurarlar. Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişki içerisinde. Bunlar α , β ve γ katenindir (Kemler 1992).



Şekil 2: Klasik bir kaderinin hücre dışı ve hücre içi yapısı <http://histemb.medicine.ankara.edu.tr> (Erişim tarihi: 16 Şubat 2007)'den modifiye edilmiştir.

2.1.1.1. Kaderin kompleksinin bileşenleri

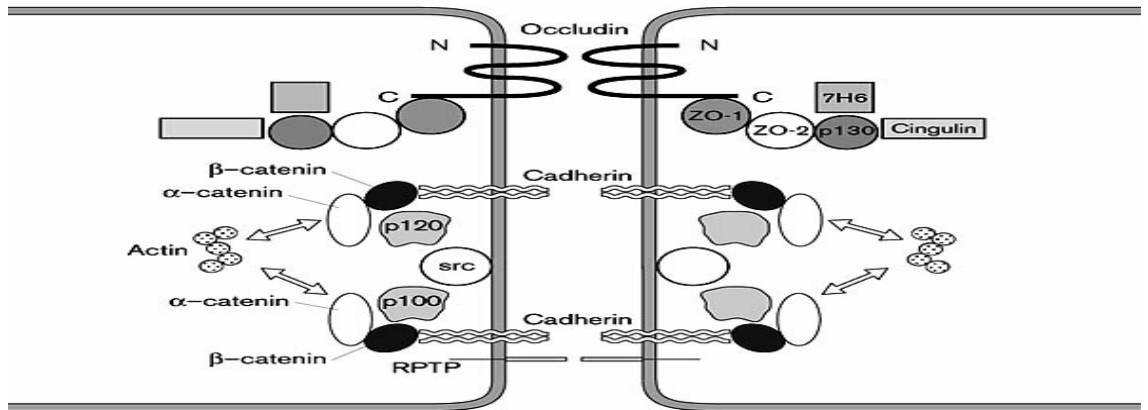
Kaderin kompleksinin bileşenleri şu şekilde sıralanmaktadır:

- 1.Kaderinler ile ilişkili hücre içi bileşenleri (kateninler)
- 2.Hücre iskeleti (aktin gibi)

Kateninler, kaderinlerin hücre içi sitoplazmik bölge ile bağlantısını sağlayan sitoplazmik protein grubudurlar. Bu şekilde, kaderinlerin mikrofilament yapısındaki hücre iskeletine bağlanmasını sağlar ve kaderinlerin fonksiyonunu düzenlerler. SDS-PAGE yürüme hızına göre üç temel katenin tanımlanmıştır:

1. α -katenin
2. β -katenin
3. γ -katenin

α -kateninler, aktin bağlayıcı proteinler olan **vinkulin** ile kısmen benzer homolojiye sahip olduğu için, aktin hücre iskeletine direkt bağlantıyı sağlar. Ayrıca, p120^{cas} olarak tanımlanan katenin ailesine ait yeni bir tip protein de tanımlanmıştır. p120^{cas}, β -katenin ile plakaglobin arasında bağlantıyı sağlar (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).



Şekil 3: Kaderin- katenin ve p120^{cas} ilişkisi

<http://firstsearch.oclc.org> (Erişim tarihi: 8 Mayıs 2007)'den modifiye edilmiştir.

Hücre iskeleti, ökaryotik hücrelerin sitoplazmasına tümüyle dağılmış olan üç boyutlu protein ağıdır. Hücre iskeletinin hücre hareketi, hücrede sağlamlık ve

dayanıklılık, fagositoz, sitokinez, hücre-hücre ve hücre hücre-dışı matriks yapışması ve hücre şeklinin değişimi gibi görevleri vardır.

Kaderinler, hücre-hücre yapışmasında hemidesmozomların yapısına katılarak hücre iskeletinin devamında ve hücre-hücre adezyonuna katkıda bulunurlar (Adhesion molecules. Histology and cell biology 2006).

Kaderinler temel olarak dört gruba ayrılır:

1. Tip 1 kaderinler
2. Tip 2 kaderinler
3. Desmozomal kaderinler
4. Protokaderinler

2.1.1.2. Tip 1 Kaderinler

E-kaderin: Birçok epitelyal dokuda ve epitelyal morfogenezde rol oynar. Yan hücre yüzeylerinde bulunur. E-kaderin molekülleri, komşu hücrenin zarındaki aynı sınıf kaderinlerle homofilik bağlantı kurar. Bu tip bağlantı Ca^{2+} varlığına bağlıdır ve hücreler arasında fermuar benzeri bir yapışma modeli oluşturur (Adhesion molecules. Histology and cell biology 2006).

N-kaderin: Endotelyal hücrelerde, nöral hücrelerde ve bazı kas dokusu hücrelerinde bulunur ve sinir hücresi büyümesinde etkilidir.

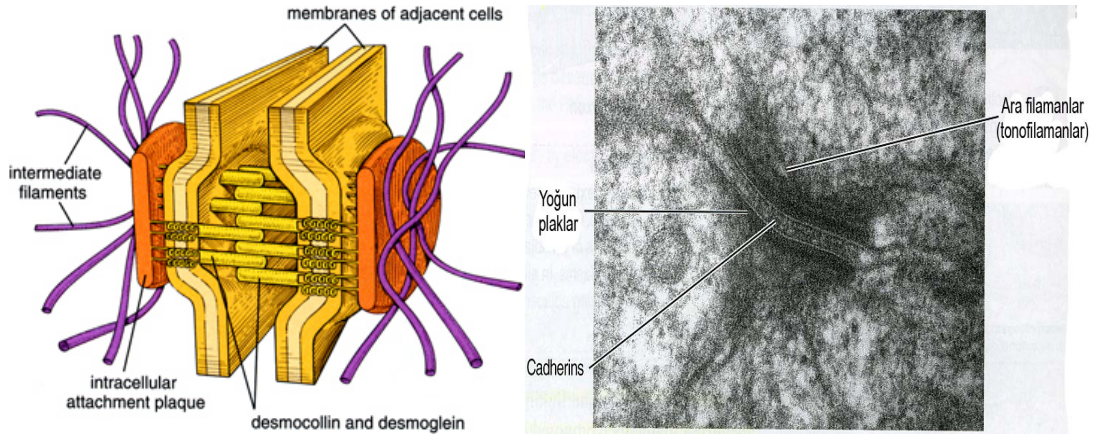
P-kaderin: Embriyonik dokuda ve plasentada eksprese edilirler (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.1.3. Tip 2 Kaderinler

Kaderin-5 ve kaderin-12 olarak tanımlanırlar. Ekspresyonları endotel hücreleri ile sınırlıdır. Bu kaderinler angiogeneizde damar geçirgenliğinin kontrolünde rol oynamaktadır (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.1.4. Desmozomal Kaderinler

Desmoglein ve desmocolinlerde desmozom ile hücre bağlantısının sağlanmasından görevli kaderinlerdir. Bu kaderin türleri, desmoplakin ve plakoglobin (g-katenin) içeren sitoplazmik plak ile etkileşime girerler. Ayrıca bu yapılar da keratin intermediyet filamentlerine tutunurlar (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).



Şekil 4: Desmozomal kaderinler

<http://histemb.medicine.ankara.edu.tr> (Erişim tarihi: 16 Şubat 2007)'den modifiye edilmiştir.

2.1.1.5. Protokaderinler

Kaderinlerin en geniş grubudur. Bu gruptaki kaderinler, sıklıkla beşten fazla tekrarlayan hücre dışı bölge ve diğer kaderinlerden farklı yapıda bir sitoplazmik bölge içerirler. Protokaderinlerin Ca^{2+} bağlı kısımları zayıf hücre içi etkileşimleri düzenlemektedir (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.1.6. Kaderinlerce sağlanan hücre-hücre adezyonunu artırıcı veya azaltıcı etkiler

1. Wnt yollarının aktivasyonu, β -kateninin yüksek düzeylerde sentezlenmesini sağlar. Bu da E-kaderinlerin adezyonunu artırır.

2. α ve β kateninlerin fosforilasyonu, E-kaderine bağlı adezyonu etkiler.

3. Kaderinlerle ilişkili moleküllerin etkileşimi E-kaderin fonksiyonunu etkiler.
4. Hücre içi sinyal düzenleyicilerden Roc, Rho ve CD42, E-kaderinlerin hücre içi moleküllere tutunmasını düzenler.
5. α -katenin, kaderin kompleksinin görev yapmasında anahtar rolü üstlenmektedir. Çünkü E-kaderinlerin ALCAM gibi adezyon moleküllerine tutunmalarını sağlar (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.1.7. Kanserle Kaderin Anomalilerinin İlişkisi

Kaderin kompleksinin hücre-hücre adezyonundaki ve buna bağlı olarak hücrelerin büyümesindeki rolü saptanabilmektedir. Kanserde de, bu komplekste bazı anormallikler meydana gelebilmektedir (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007). Bunlar;

1. Kaderin miktarında düşme: Birçok tümör tipinde E-kaderin miktarı normal dokulara göre önemli miktarlarda düşmektedir.
2. E-kaderinin anormal lokalizasyonu: Kaderinlerce düzenlenen homotipik hücre-hücre etkileşimlerinin meydana geldiği bölgedeki anormallikler hücre-hücre tutunmasını bozmaktadır.
3. E-kaderinlerin mutasyonu: E-kaderinlerin mutasyonu, mide kanseri gibi birtakım kanser tiplerinde söz konusudur. Ancak bu durum çok yaygın değildir.
4. E-kaderinlerin dağılması: E-kaderinler, proteolitik enzimlerce parçalanarak çözünebilir hale gelebilir. Daha sonra bu moleküllerin dolaşıma katılması, transmembran yapının bozulmasına neden olur. Çözünebilir kaderinler, kanda ve idrarda tespit edilebilir (VCAM-1, ICAM-1, E-selektinler ve β_1 -integrin).
5. α -kateninin mutasyonu anormal düzeylerde bulunması: α -katenin mutasyonu ve buna bağlı olarak miktarının düşmesi bazı kanser türlerinde saptanmıştır.
6. β -katenin anormallikleri: β -katenin anormallikleri, özellikle α -kateninin anormal miktarda fosforile edilmesiyle ortaya çıkmaktadır.

7. β -katenine bağlanan moleküllerde meydana gelen anormallikler: β -kateninin bağlandığı; APC, axin, GSK3b, gibi moleküllerde meydana gelen anormallikler (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

8. E-kaderin anormallikleri: İnvaziv karsinoma hücrelerinin başlıca özelliği az farklılaşma yeteneğine sahip olmaları ve hareketliliklerinin artmış olmasıdır. E-kaderin, hücrenin hareketlilik yeteneğinin kaybolmasını sağlar. E-kaderin ekspresyonunun azaldığı epitel hücrelerinde, farklılaşmanın azaldığı ve hücrelerin göç kabiliyetinin arttığı saptanmıştır (Lee 2003).

2.1.1.8. Kaderinin Hücre Büyümesindeki Rolü

Normal epitelyal hücrelerde, hücre yoğunluğunun belli sınırlar içerisinde sabit tutulup, büyümenin ve proliferasyonun kontrol edilmesine “Kontakt inhibisyon” denir. Ancak bu durum kanser hücrelerinde mümkün değildir. Çünkü kanser hücrelerinde kontakt inhibisyonunda sorun vardır. Bu sorun, hücrelerin kontrollü büyümesini engeller ve bir tümör kitlesi oluşumuna sebep olur.

Yakın zamanda, p27^{kip1} olarak tanımlanmış bir molekülün hücre döngüsü ve normal hücre adezyonunda önemli rol oynadığı saptanmıştır. Son yıllarda E-kaderin ve p27^{kip1}'in epitelyal hücrelerde kontakt inhibisyonun sağlanmasında birlikte rol oynadığı saptanmıştır. Nükleustaki p27^{kip1} miktarındaki düşüşe bağlı olarak hücreler arası bağlantılar ve adezyon bozulur (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

Kaderinlerin adeziv fonksiyonunu göstermek için normal koşullarda yüzeyinde bu molekülleri taşımayan hücrelere, kaderin cDNA transfeksiyonu yapılmış ve bu hücrelerin kaderin moleküllerini eksprese etmeye başladığı ve sonrada adeziv işlev kazandığı bulunmuştur (Nagafuchi et al. 1987).

2.1.2. SELEKTİNLER

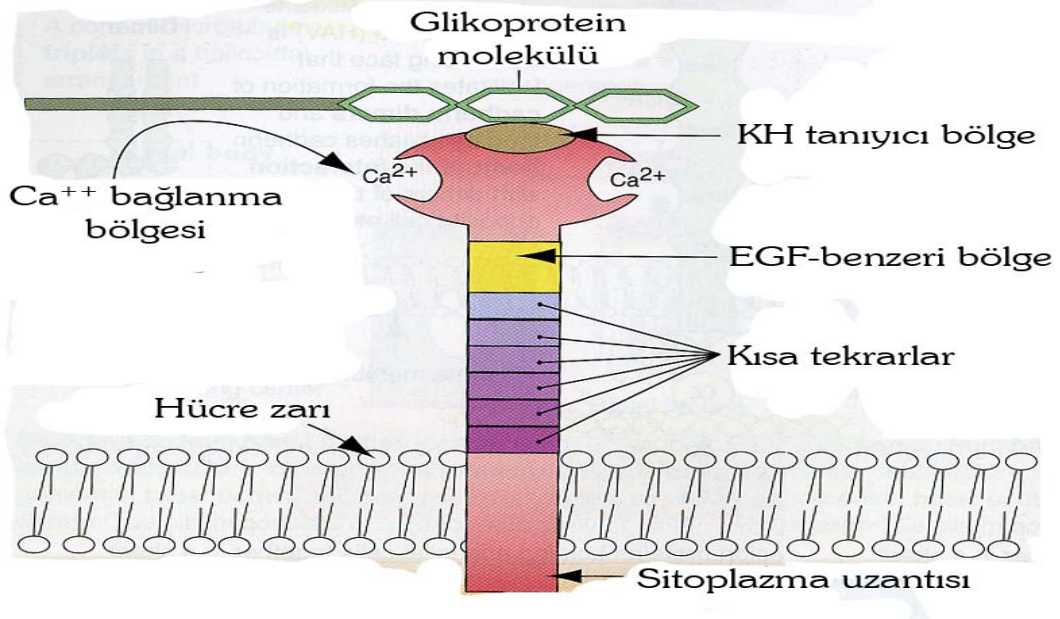
Kaderinler gibi Ca^{2+} bağımlı hücre adezyon molekülleridirler. Fakat kaderinlerin tersine selektinler karbonhidratlara bağlandıkları için lektinler grubuna dâhil edilmektedir (Adhesion molecules. Histology and cell biology 2006).

Selektinlerin üç hücre dışı bölümü vardır:

1. Şeker (mannoz, galaktoz gibi) molekülüne özgü karbonhidrat tanıyıcı bölge (CRD): Bu kısım ligand ile bağlanan kısımdır.

2. Epidermal büyüme faktöründe bulunan tekrarlara benzer bölge (EGF): Bu bölümün molekülün genel yapısının sağlanmasında katkısı vardır. Bu bölümün çıkarılması selektinlerin adezyon fonksiyonunu ortadan kaldırır.

3. Kompleman düzenleyici proteinlerde bulunan bir dizi tekrarlar (SRC): Bu bölümün fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber, delesyonu durumunda fonksiyon kaybı meydana gelmektedir (Kansas 1996).



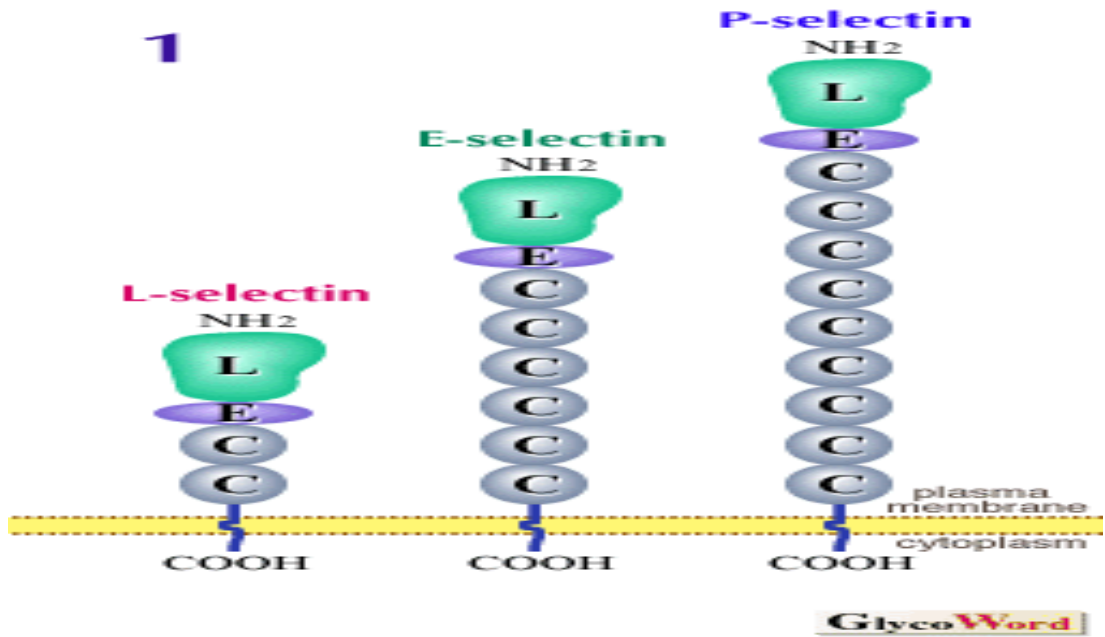
Şekil 5: Selektinlerin genel yapısı

<http://histemb.medicine.ankara.edu.tr> (Erişim tarihi: 16 Şubat 2007)'den modifiye edilmiştir.

Selektinler, buldukları dokuya ve hücre yüzey molekülleri ile ilişkilerine göre üçe ayrılır:

1. L-Selektin (CD62L)
2. P-Selektin (CD62P)
3. E-Selektin (CD62E)

Bu üç tip selektininde yapısı yukarıdaki resimde gösterilmiş olan klasik selektine benzer (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007) .



Şekil 6: L-selektin, E-selektin ve P-selektinin karşılaştırmalı yapısı www.glycoforum.gr.jp (Erişim tarihi: 2 Mayıs 2007)'den modifiye edilmiştir.

2.1.2.1. L-Selektin

Neredeyse tüm nötrofil ve monositlerde, T ve B-lenfositlerin büyük bölümünde ve NK hücrelerinin bir alt grubunda eksprese edilirler. L-selektinler tüm naif hücrelerde eksprese olurken bazı hafıza hücrelerinde eksprese olmazlar (Kansas 1996).

L-selektinler en çok miyeloid hücre farklılaşma sürecinde eksprese edilir ve bu durum en çok nötrofil ve monositlerde görülür. Lenfositlerin aktivasyonu ve

kimokinler tarafından nötrofillerin aktive edilmesi ligand için L-selektin bağlanma aktivitesini artırır. Aktivasyonu takiben lenfosit ve nötrofillerde, endoproteolitik enzimlerin etkisiyle yüzeiden geçici bir L-selektin kaybı gerçekleşir (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.2.2. P-selektin

Trombositlerde ve endotel hücreleri üzerinde bulunurlar. Bu grupta yer alan selektinler trombin, histamin, PKC ve kompleman fragmanları gibi çeşitli mediatörlerle uyarılabilirler. Ancak endotel hücrelerine özgün weibel-Palade cisimcikleri ve trombositlerde bulunan α -granüllerde P-selektinler hazır olarak bulunurlar (Kansas 1996).

İnflamatuvar ajanlar tarafından aktivasyonları sonucunda hızla hücre yüzeyinde mobilize olurlar. P-selektinlerin ekspresyonu geçici ve kısa sürelidir (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.2.3. E-Selektin

Endotel hücre yüzeylerinde bulunurlar. E-selektinlerin vasküler hücre yüzeyinde sentezi, IL-1 ya da TNF- α gibi sitokinler tarafından aktive edilmeleriyle gerçekleşir (Jung and Ley 1999).

2.1.2.4. Selektin Ligandları

Selektinler, C-tip lektinlere homolog domainler içerdiklerinden dolayı, selektinlerin liganda bağlanma analizleri, temel olarak lektin domainlerindeki karbonhidrat grupları tarafından yapılır. Selektin ligandlarının yapısı tam olarak tanımlanamamış olmasına rağmen, üç tip selektinin de sialy Lewis X-tip (sLeX) ve sialy Lewis A-tip (sLeA) yapısına bağlandığı bulunmuştur. Ayrıca yapılan bir çalışmada fare L-selektinlerinin, GlyCAM-1, MadCAM-1 ve CD34'lere in vitro olarak bağlanabildiğini bulmuştur. Bu ligandların her biri yüksek oranda

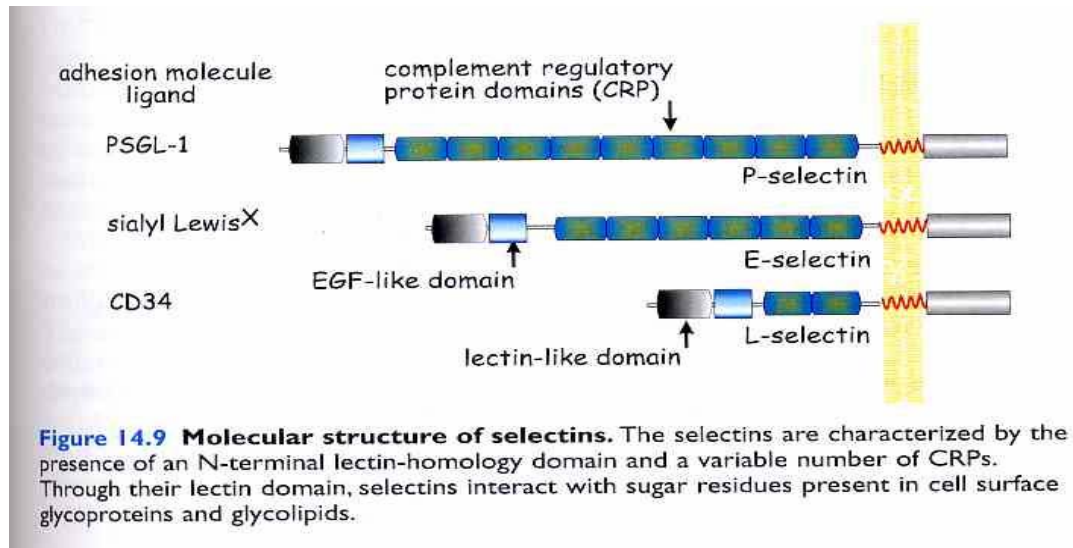
glikosilatlıdır ve yan zincirlerinde L-selektin bağlanması için gerekli olan sülfatlanmış, siyalize olmuş ve fukosilatlı karbonhidrat yan zincirleri içerirler. GlyCAM-1 ve CD34 orijinal olarak lenf nodüllerinin endotelial venüllerinde bulunur. CD34 molekülleri ayrıca kemik iliğindeki hematopoietik hücrelerde ve vücuttaki tüm endotelial hücrelerde eksprese edilir. Ancak lenf nodüllerinin dışında eksprese edilen CD34 ve GlyCAM-1 L-selektin bağlanması için gerekli olan özgül karbonhidrat modifikasyonlarından yoksundur (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

Selektin tipine göre bağlanma proteinleri şunlardır:

Tablo 1: Selektin tipleri ve ligandları

<http://yunus.hacettepe.edu.tr> (Erişim tarihi: 24 Nisan 2007)'den modifiye edilmiştir.

Selektinin Tipi	Selektinin Bağlandığı Ligand
L-Selektinler	GlyCAM-1, MadCAM-1 ve CD34
P-Selektinler	PSGL-1 glikoproteinine bağlanır. Bu yapı sülfatlanmış, siyalize olmuş ve fukosilatlı bir siyalomüsindir.
E-Selektinler	ESGL-1



Şekil 7: Selektin tiplerine göre ligand bağlantıları

<http://bioweb.wku.edu> (Erişim tarihi: 10 Mayıs 2007)'den modifiye edilmiştir.

2.1.2.5. Selektinlerin Fonksiyonları ve Lökosit Göçü

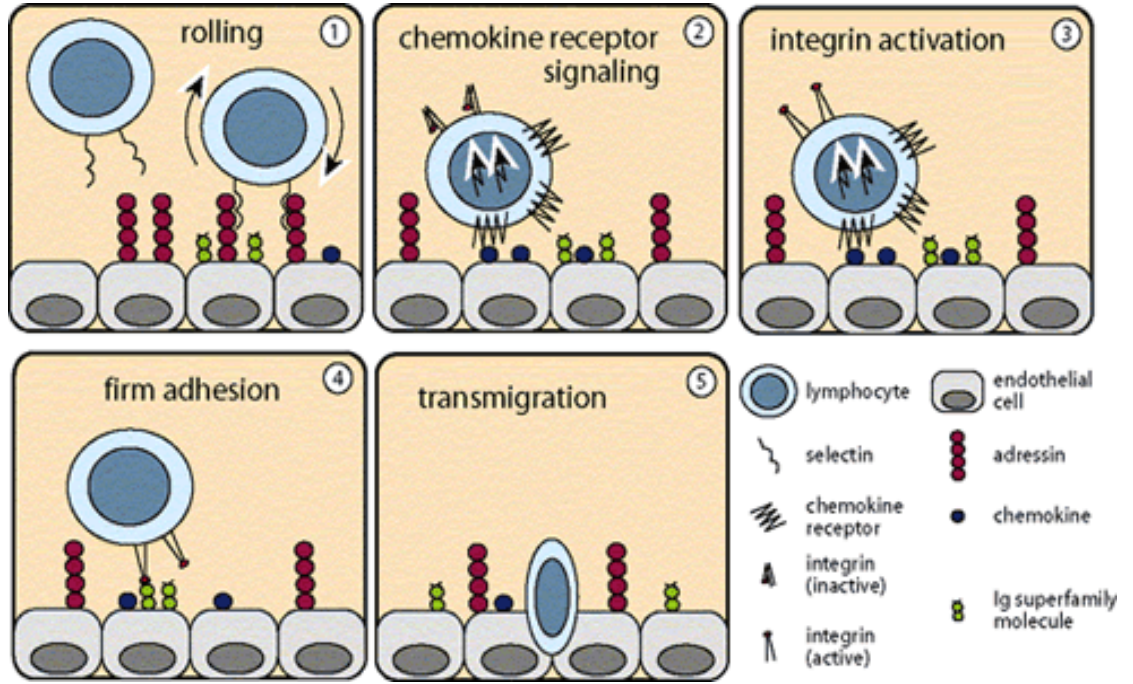
Selektinlerin temel fonksiyonu, lökositlerin özellikle nötrofillerin inflamasyon bölgesine hareketini sağlamaktır.

Lökosit göçü;

1.Yuvarlanma: Selektinler, lökositlerin damar duvarını oluşturan endotele zayıf bir şekilde tutunmalarını düzenlerler.

2.Tutunma: İntegrinler, lökositlerin endotele güçlü bir şekilde tutunmasını sağlayan intrasellüler adezyon moleküllerine (ICAM) bağlanır.

3.Transendotelyal Göç: Lökositler, kemoatraktif maddelerin derişimindeki değişikliklere cevap olarak diyapedez ile endotel hücre membranından dışarı çıkar (http://yunus.hacettepe.edu.tr, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).



Şekil 8: Lökosit Göçü. 1- Yuvarlanma. 2- Kemokin reseptörlerin sinyal iletimi. 3- İntegrin aktivasyonu. 4- Sağlam adezyon. 5- Endotelden göç
http://www.med.lu.se (Erişim tarihi: 13 Mayıs 2007)'den modifiye edilmiştir.

Her selektin farklı hızlarda yuvarlanmaya aracılık eder:

1. L-selektin, akım halindeki hücrelerin yakalanmasında en etkili rolü oynar.
2. E-selektin, durağan yuvarlanmada etkilidir.
3. P-selektin, her ikisini de başlatır. Ayrıca yuvarlanmayı devam ettirir (Jung and Ley 1999).

2.1.2.6. Selektin Eksikliği Durumları

L-selektin eksikliği oluşturulan farelerde bulunan en önemli sonuç, bu canlılarda lenfositlerin lenf nodüllerine yerleşiminin (homing) ortadan kalkmasıdır.

P-selektin eksikliği oluşturulan farelerde ise lenfositler normal kan damarları üzerinde yuvarlanma yeteneğini yitirirken, inflamasyon alanında yuvarlanmaya başlamaktadır.

E-selektin yokluğu olan farelerde herhangi bir değişime henüz rastlanmamıştır. Ancak E- ve P-selektinin aynı anda eksikliği durumunda, inflamasyon alanındaki yuvarlanmanın ortadan kalktığı tespit edilmiştir (Frenette et al. 1996).

2.1.3. İMMÜNOGLOBULİN SÜPER AİLESİ

İmmünoglobulin (Ig) süper ailesi, Ig benzeri bölgeler içeren hücre yüzey moleküllerinin olduğu bir gruptur (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007). Kaderin ve selektinlerden farklı olarak Ig süper ailesi üyeleri, Ca²⁺dan bağımsız hücre yapışma molekülleri olup, tek bir gen tarafından kodlanırlar. Ig süper ailesinin tüm üyelerinde bulunan ortak özellik Ig'ler için tipik olan bir veya daha fazla kez katlanmış hücre dışı segmentidir (Adhesion molecules. Histology and cell biology 2006).

Ig süper ailesi üyeleri:

- ICAM-1
- ICAM-2
- ICAM-3
- VCAM-1 (CD106)
- LFA-1 (CD2)
- LFA-2 (CD58)
- NCAM (CD56)
- PECAM-1 (CD31)

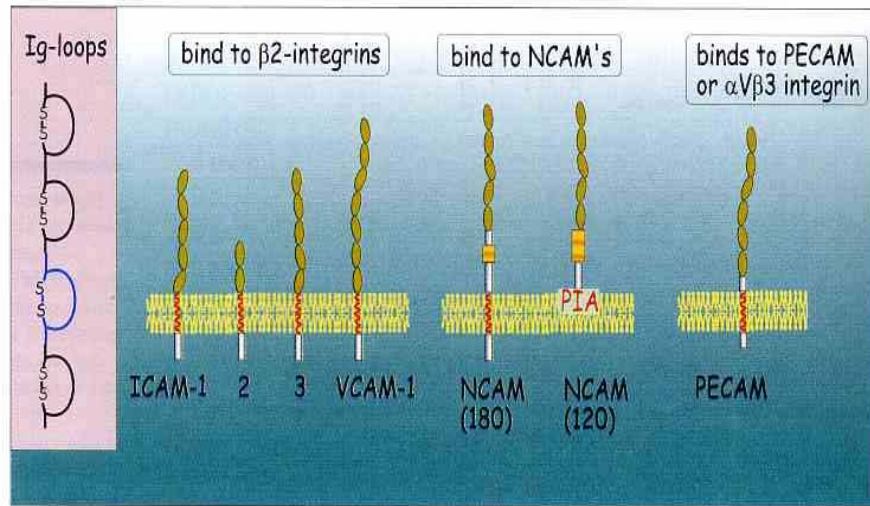


Figure 14.3 Cellular adhesion molecules belonging to the immunoglobulin superfamily. These adhesion molecules are characterized by the presence of repeated loop-like structures that are homologous to those present in immunoglobulins (Ig-loops). There are several members of this family, all having a single membrane-spanning domain. They interact with different ligands (or counter-receptors). PIA, phosphatidylinositol anchor.

Şekil 9: Ig süper ailesi üyeleri

<http://bioweb.wku.edu> (Erişim tarihi: 10 Mayıs 2007)'den modifiye edilmiştir.

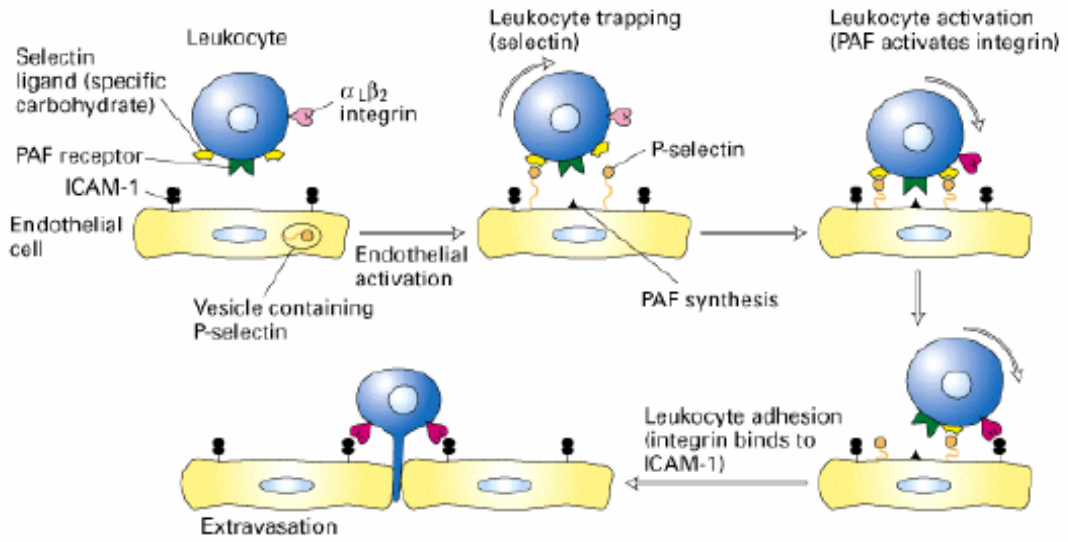
2.1.3.1. ICAM-1

Intrasellüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1), tek bir protein zinciridir ve 5 adet Ig benzeri bölge, bir tek transmembran protein ve kısa bir sitoplazmik bölge içerir. ICAM-1 aşağıdaki yapılara bağlanabilir:

- LFA-1
- Hyaluronon
- Mac-1
- CD43
- Fibrinojen

Dinlenme halindeki endotelial hücrelerde ICAM-1, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β ve LPS gibi dış uyaranlar tarafından aktive olarak, epitelyal ve mezenşimal hücrelerde ekspresyonu artar.

ICAM-1'in temel fonksiyonu, inflamasyonda hücre-hücre adezyonunu sağlamaktadır (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).



Şekil 10: Lökosit göçü ve ICAM-1'in fonksiyonu

<http://bioweb.wku.edu> (Erişim tarihi: 10 Mayıs 2007)'den modifiye edilmiştir.

2.1.3.2. ICAM-2

İntrasellüler hücre adezyon molekülü-2 (ICAM-2), iki tane Ig benzeri bölge içerir(<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007). ICAM-2'nin endotel hücrelerindeki ekspresyonu ICAM-1'e göre daha fazladır. Ayrıca sitokin ve LPS ile uyarılmasından sonra ekspresyon miktarı değişmez (Malik and Lo. 1996).

ICAM-2, endotelde ve lenf nodüllerinin germinal merkezindeki dendritik hücrelerde yüksek miktarlarda eksprese edilir.

ICAM-2 aşağıdaki yapılara bağlanabilir;

- LFA-1

- Mac-1

ICAM-2, inflamasyonun gerçekleşmediği doku endotelinde lökositlerin tekrar sirkülasyonunda rol oynar (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.3.3. ICAM-3

Intrasellüler hücre adezyon molekülü-3 (ICAM-3), ICAM-1 gibi beş tane Ig benzeri bölge içerir. Lökositlerde yüksek düzeyde eksprese edilir ve ICAM-1 ve ICAM-2'nin aksine, birçok endotel hücresinde bulunmaz. ICAM-3'ün LFA-1 ile etkileşiminin, T hücrelerinin antijen sunucu hücrelere bağlanmasının başlangıç aşamasını oluşturur (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.3.4. LFA-2 (CD2)

Lökosit fonksiyonu ilişkili molekül-2 (LFA-2), iki tane Ig benzeri bölge içerir. İnsanlarda ve ratlarda timositlerde, T-hücrelerinde ve NK hücrelerinde sınırlı miktarlarda eksprese edilir. Ratlarda, B-hücrelerinde de eksprese edildikleri bulunmuştur. İnsanlarda LFA-2, LFA-3'e bağlanır ve temel ligandı CD48'dir. LFA-2'nin bu liganda bağlanması, T-hücresi ve antijen sunucu hücreler ya da hedef hücreler arasındaki adezyonu düzenler. LFA-2, ayrıca lenfositlere sinyaller gönderir ve bu sinyaller hücrenin aktivasyonunda rol almaktadır (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.3.5. LFA-3 (CD 58)

LFA-3'ün yapısı LFA-2'ye benzer ve aynı şekilde iki tane Ig benzeri bölge içerir. LFA-3 lökosit, eritrosit, endotel hücreler ve fibroblastlar üzerinde eksprese edilirler. LFA-2'ye bağlanarak T-hücrenin hedef hücre ve antijen sunan hücreler ile ilişkisine, eritrositler ile adezyonuna (rozet oluşumuna) aracılık eder (Martin-Padura et al. 1998).

2.1.3.6. NCAM (CD 56)

Sinir hücre adezyon molekülü (NCAM), transmembran formda ve glukozil-fosfotidilinozitolu birlikte bulunabilmektedir. Farklı izoformlar post-translasyonel mekanizmalarla belirlenir. NCAM, homotipik bağlanma gösterir ve kollajen, heparin, heparan sülfat ve kondroitin sülfat proteoglikanları ile etkileşime girer (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007). NCAM nöral dokularda ve kas hücrelerinde bulunur. Embriyogenez sırasında normal doku mimarisinin gelişimi ve hücre büyümesi sırasında izlenen kontakt inhibisyona katılır (Martin-Padura et al. 1998).

2.1.3.7. PECAM-1 (CD 31)

Platelet ve endotel hücre yapışma molekülü-1, altı tane Ig benzeri bölge içerir. Polimorfonükleer hücreler, monosit, trombosit, nötrofil ve endotel hücrelerinde bulunurlar. PECAM-1 homotipik bağlanma ile CD38 ve $\alpha 5\beta 3$ integrinlerle bağlantı kurmaktadır. PECAM-1, nötrofil ve monositlerin transendotelial göçünde de rol almaktadır.

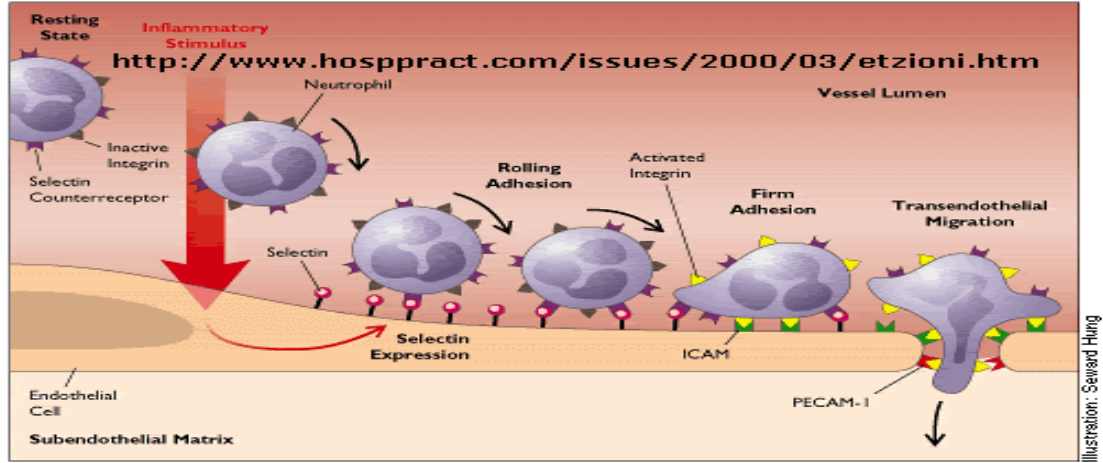


Figure 1. Cell-to-cell adhesions that enable a neutrophil to leave the circulation begin with both the neutrophil and the vascular endothelium in a resting, noninteractive state. Activated by an inflammatory stimulus, the endothelium expresses selectins, whose binding to their receptors on neutrophils initiates a rolling adhesion of neutrophils

to the vessel's luminal wall. The neutrophils activate their integrins, which bind to endothelial ICAMs, permitting a firmer, stationary adhesion. Transendothelial migration may be guided by further adhesive interactions, perhaps involving molecules such as PECAM-1, which endothelial cells express at intercellular junctions.

Şekil 11: Lökosit migrasyonu ve PECAM-1'in rolü

<http://employees.csbsju.edu> (Erişim tarihi: 12 Mayıs 2007)'den modifiye edilmiştir.

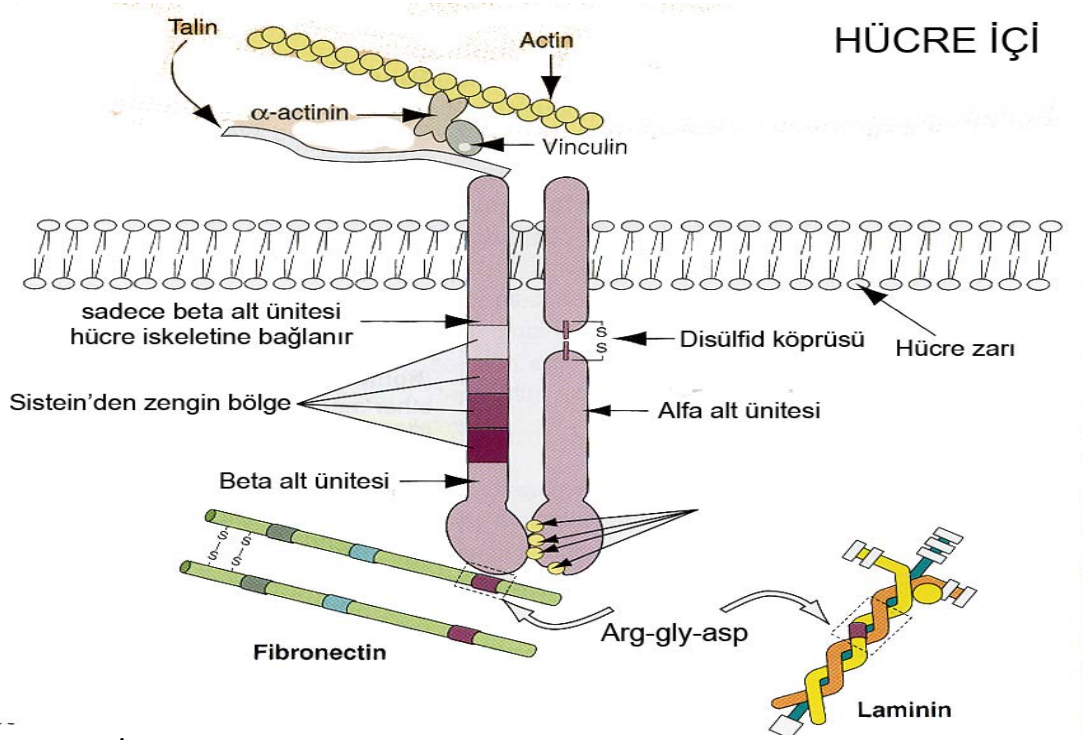
2.1.3.8. VCAM-1 (CD106)

Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), yedi tane Ig benzeri bölge içerir. Endotelial hücrelerde IL-1 ve TNF- α gibi birtakım inflamatuvar düzenleyiciler tarafından uyarılması sonucu eksprese edilir. VCAM-1 ayrıca bazı makrofajlarda, dendritik hücrelerde, kemik iliği stromal hücrelerinde, enfekte eklemlerdeki sinoviyal hücrelerde ve kas hücrelerinde eksprese edilir. VCAM-1 damarlanma bölgesinin dışında lenfositlerin, dendritik hücrelere ve kemik iliği stromal hücrelerine tutunmasını sağlar (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.4 İNTEGRİNLER

İntegrinler, farklı genler tarafından kodlanan iki α ve iki β alt birimlerinden oluşur. Heterodimer yapıda olmalarıyla kaderin, selektin ve Ig süper ailesinden ayrılırlar. Yaklaşık olarak 17 farklı α ve 8 farklı β alt biriminin çeşitli kombinasyonlarından oluşan 25 integrin türü bilinmektedir. α ve β alt üniteleri

birbirlerine kovalent olmayan bağlarla bağlıdır. İntegrinlerin fonksiyonel aktivitesi için her iki alt ünite gereklidir, ancak bağlanma özgülüğünün α alt ünitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Adhesion molecules. Histology and cell biology 2006).



Şekil 12: İntegrinlerin temel yapısı

<http://histemb.medicine.ankara.edu.tr> (Erişim tarihi: 16 Şubat 2007)'den modifiye edilmiştir.

Hemen her hücre bir veya çok sayıda integrin sentezler. Kaderinler gibi β -integrinlerin sitoplazmada bulunan parçası bağlayıcı proteinler olan talin, vinkülin, ve α -aktinin üzerinde aktine bağlıdır.

İntegrinlerin hücre dışında kalan parçası bazal membranın önemli iki bileşeni olan laminin ve fibronektinde bulunan üç peptidli RGD (arginin-glisin-aspartik asid) dizisine bağlıdır. Laminin ve fibronektin ise birçok kollajen tipiyle (tip IV kollajen dâhil), heparan sülfat, proteoglikanlar ve entaktin (nidojen) ile ilişki içindedir (Adhesion molecules. Histology and cell biology 2006).

İntegrinler, β alt ünitelerinin birleşme durumuna göre üç alt üniteye ayrılır:

1. β_1 integrinler (Çok geç aktivasyon antijenleri (VLA))

2. β_2 integrinler (Lökosit CAM)
3. β_3 integrinler (Sitoadezinler)

2.1.4.1. β_1 İntegrinler

İntegrin ailesinin en geniş üyesidirler. Dinlenme halindeki lökositlerde tespit edilebilir düzeyde eksprese edilirler (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007). β_1 yapısında olan integrinlere, çok geç aktivasyon antijenleri (VLA) denir. Bu isim aktive olmuş T-lenfositlerin yüzeyinde iki-dört hafta gibi uzun bir süre sonunda eksprese olmaları nedeniyle almışlardır. β_1 integrinler özellikle lökositlerin endotel hücrelerine ve hücre dışı matrikse bağlanmasında görev alırlar (Etzioni 1996). β_1 integrinlerin ekspresyonuna örnek olarak, hücre yüzeyindeki $\alpha_4\beta_1$ 'in timositlerdeki düzeyi hücre yaşlanınca düşmesi verilebilir. β_1 integrinlerin hücre dışı matrikse bağlanmasına örnek olarak; $\alpha_4\beta_1$ 'in VCAM-1 ve fibronektine bağlanması verilebilir. $\alpha_4\beta_1$ 'in VCAM-1 ile etkileşimi, lenfositlerin aktive olmuş endotel hücrelerine bağlanmasını düzenler. Lökosit adezyonuna ek olarak β_1 integrinler embriyonik gelişmede de kritik role sahiptirler (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.4.2. β_2 İntegrinler

Bu grupta yer alan integrinler üç homologtan oluşur;

- 1- Kompleman reseptör-tip 3 (CR3) = (CD11b) = Mac-1 ($\alpha_m\beta_2$)
- 2- CR4 = (CD11c) = (P150,95)
- 3- Lökosit fonksiyonları ile ilişkili molekül-1 (LFA-1) (Etzioni 1996).

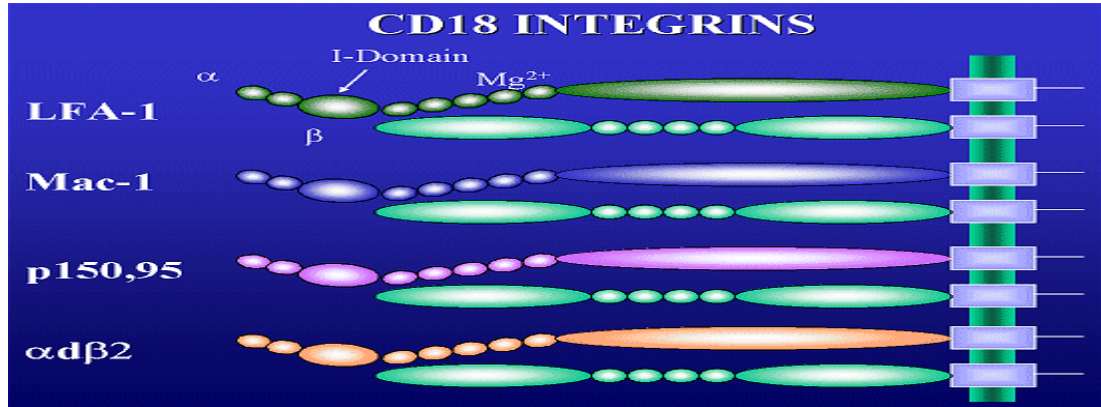
LFA-1; ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3'e bağlanabilir. LFA-1'in bu ligandlarla olan ilişkisi, T ve B-hücrelerinin cevabı ve lökositlerin endotel hücre yüzeyine adezyonu ile sonuçlanır (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

Mac-1 ($\alpha_m\beta_2$) ; Monositlerde ve granüositlerde yüksek düzeyde ve T-hücrelerinde ise düşük miktarlarda eksprese edilir. Granüositlerin ve monositlerin

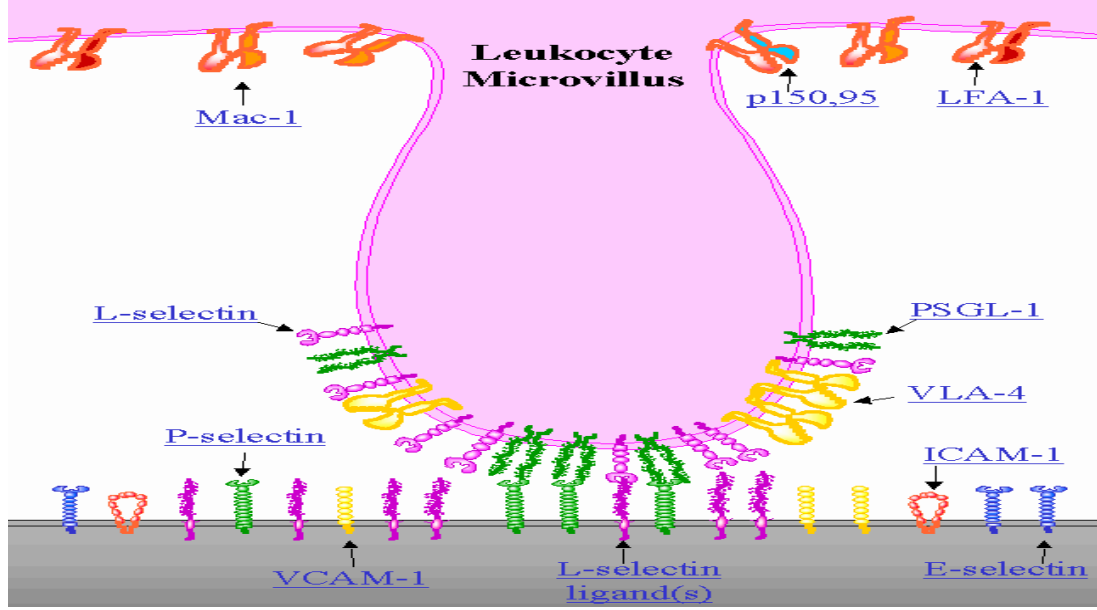
enfeksiyon sonucu aktivasyonu, hücre içi depo Mac-1'in hücre yüzeyinde mobilize olmasını ve hücre yüzeyinde molekülün hızlı ekspresyonu sağlar. Mac-1'in iC3b komplement sistemi bileşeni ile etkileşimi, fagositoz için gerekli olan opsonizasyonu sağlar. Mac-1 ayrıca, monosit ve nötrofillerin transendotelial geçişinde de rol oynar (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

P150,95; Özellikle dendritik hücreler, monositler, makrofajlar ve granülositler tarafından eksprese edilir. NK (Natural killer) hücrelerinde ve T-hücrelerinde düşük miktarda bulunur. P150,95 ayrıca, iC3s, ICAM-1, fibrinojen ve bakteriyel lipopolisakkaridlere bağlanabilir. Bu bağlanmayla birlikte, enfekte olmuş endotele monosit ve nötrofil adezyonunda önemli olduğu, sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonunu sağladığı düşünülmektedir (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

$\alpha_d\beta_2$; Yakın zamanda tanımlanmış bir integrin tipidir. Dalakta kırmızı pulpada, makrofajlarda ve aorta da yer alan köpük hücrelerinde sentezlenmektedir. Lökositlerde sentezi düşüktür. $\alpha_d\beta_2$ ICAM-3'e bağlanabilir, ancak bu bağlantı ICAM-1 ve VCAM-1 ile gerçekleşmez (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).



Şekil 13: β_2 integrin çeşitleri
<http://bme.virginia.edu> (Erişim tarihi: 8 Mayıs 2007)'den modifiye edilmiştir.



Şekil 14: β_2 integrin reseptörlerinin lökosit göçündeki durumları <http://bme.virginia.edu> (Erişim tarihi: 28 Mayıs 2007)'den modifiye edilmiştir.

2.1.4.3. β_3 İntegrinler

β_3 'ü oluşturan alt üniteler şunlardır;

1. CD61
2. $\alpha_2\beta_3$ (CD41)
3. α_5 (CD51)

β_3 integrin heterodimerik bir yapıya sahiptir. $\alpha_2\beta_3$ reseptörünün ekspresyonu özellikle plateletlerde gerçekleşir. $\alpha_2\beta_3$ aktive olmamış plateletlerde yalnızca fibronojene bağlanırken, aktive olmuş plateletlerde ise fibrinojen, von Willebrand faktör, fibronektin, vitronektin ve trombospondine bağlanmaktadır (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

$\alpha_2\beta_3$ ve $\alpha_5\beta_3$ integrinlerde bu grupta yer alır.

$\alpha_2\beta_3$ tarafından düzenlenen adezyon, platelet agregasyonunda ve aktivasyonunda önemli rol oynar. Platelet aktivasyonu $\alpha_2\beta_3$ 'ün ligand bağlanması sonucu geçirdiği değişiklik sonucu meydana gelir (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

$\alpha_5\beta_3$ reseptörleri ise, hematopoietik hücreler ve endotel hücreleri, bazı lenfositler, düz kas hücreleri, osteoklastlar ve tümör hücreleri gibi hematopoietik olmayan hücreler tarafından da eksprese edilir. Bu integrinde, vitronektin, fibrinojen, von Willebrand faktör, fibronektin ve trombospondine bağlanabilir. $\alpha_5\beta_3$ ayrıca platelet ve lökosit endotelyumunda da bulunur (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.4.4. İntegrinlerin Fonksiyonları

İntegrinler, dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup, yapıştıktan sonra, inflamatuvar alana göç etmelerinde rol alırlar (Malik and Lo 1996). Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlarlar (Etzioni 1996). Embriyolojik gelişim, hemostazis, trombozis, yara iyileşmesi, immün ve immün olmayan savunma mekanizmaları gibi birçok fizyolojik olayda hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonuna katılırlar. Kardiyovasküler sistemde hücre-hücre ilişkisi dinamik bir olgudur ve ince ayarlı bir düzenleme gerektirir. Fibrinojen varlığına rağmen trombositler agregre olmaz, kan akımına rağmen lökositler inflamasyon alanına gidebilir. Bütün bu olaylar dizisinde integrinler anahtar rolü üstlenmektedir (Luscinskas and Lawler 1994).

İntegrinlerin, lökositlerin inflamasyon bölgesine göçü sırasında diğer adezyon molekülleri ile koordinatlı bir şekilde fonksiyon görür. Lökosit göçü esnasında, başlangıçta olan yuvarlanma aşaması selektinler tarafından kontrol edilir. Bunu takiben lökositlerin yavaş gerçekleşen akış hareketi, aktive olmuş integrinler tarafından kontrol edilir (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.4.5. İntegrinlerin Aktivasyonu

Aktif hale geçen bir hücre sitoplazmasından sinyal iletildiğinde, integrinlerin hücre dışında kalan kısmı şekil değişimi göstererek kendi ligandına olan afinitisini artırır. Bu olaya içeriden dışa sinyal (inside-out) iletimi denir. Bu olay adezyon molekülleri arasında sadece integrinlerde görülür. İntegrinlerin ligandına bağlanması

ile bu kez dışarıdan içeriye (outside-in) sinyal mekanizması çalışır. Bu olayda, hücre içerisinde apoptozisten proliferasyona kadar birçok işlevde etkili olur (Frenette and Wagner 1996).

İntegrinler, T-hücre reseptör kompleksi (TCR) ve protein kinaz C (PKC)'yi aktive eden forbol esterleri aracılığıyla içeriden dışarıya doğru sinyal iletimi sağlarlar (Kotovuori et al. 1999). Fakat yapılan çalışmalarda integrinlerce düzenlenen, endotel hücrelerine tutunma ve lökosit adezyonu ile sonuçlanan olaylarda temel rolü "kimokinler" in oynadığı saptanmıştır (<http://yunus.hacettepe.edu.tr>, Erişim tarihi: 24 Nisan 2007).

2.1.4.6. İntegrinlerle İlişkili Patolojiler

Adezyon moleküllerinin, lökositleri dokulara yönlendirmesindeki önemi, insanlarda rastlanan ve adezyon moleküllerinin fonksiyonel bozuklukları sonucu ortaya çıkan hastalıklarla daha iyi anlaşılmıştır. Lökosit adezyon eksikliği-1 (LAD-1) sendromunda, β_2 integrin eksikliği ve mutasyonu sonucu polimorfonükleer hücrelerin ve monositlerin damar dışına çıkışı azalmıştır. Bu hastalık tablosu, hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olur (Werle-Haller and Imhof 2003). Bu hastaların lökositlerinde adezyon bozukluğu, fagositoz ve kemotaksi anomalileri vardır (Frenette et al. 1996).

Konjenital musküler distrofi, kas zayıflığı ile ortaya çıkan, otozomal resesif geçiş gösteren ve diğer musküler distrofilerle (Duchenne) ilişkili bir hastalıktır. Sebebi ise, kasa özgül α_7 -integrin alt ünitesinde mutasyon taramalarında bozukluk çıkmasıyla saptanmıştır. Buradaki rolü tam olarak bilinmemekle beraber hücre dışı çevre bağlantılarındaki rolü nedeniyle patolojik bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir (Hayashi et al. 1998).

2.2. NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

2.2.1. NSAİ İlaçları Tarihçesi

NSAİ'lerin keşfedilmesi M.Ö. 3500'e kadar uzanır. Mısır papirüslerinde, karın ve eklem ağrıları için mersin ağacı kabuklarının kullanıldığı görülmektedir (Greenberg and Spitzer 1995). M.S.30' larda ise inflamasyonun ölçütleri tanımlanmış ve söğüt ağacı yaprakları bunları yok etmede kullanılmıştır (Koçar ve ark. 1997). NSAİ terimi ise ilk defa 1949'da fenilbutazon için kullanılmıştır (Greenberg and Spitzer 1995). NSAİ'lerin çeşitli hastalıklarda kullanılması çalışmaları hızlandırmış ancak 1971'e kadar bu ilaçların etki mekanizması ile ilgili kesin bir açıklama yapılamamıştır. 1971'de Sir John Vane arasıdonik asit mekanizmasını ve bu mekanizmada antiinflamatuvarların yerini göstermiştir (Vane 2001). 1976 yılında ise prostaglandin endoperoksit sentetaz (PGHS) veya siklooksijenaz (COX) adı ile adlandırılan enzim bulunmuştur (Hasçelik 2001, Vane 2001). Antiinflamatuvarların tümü aynı etkiye sahip değildir. 1990'da Needleman siklooksijenaz enzimlerinin birden fazla olduğunu bildirerek COX'un izoenzimlerinden bahsedilmiştir, 1991'de ise Xie ve arkadaşları tarafından COX-2 tanımlanıp klonlandı (Hasçelik 2001, Koçar ve ark. 1997, Yeğin 2004, Hinz and Brune 2002). Son yıllarda ise COX-3 izoenziminden bahsedilmektedir. COX enziminin birden fazla izoenziminin olması etki farklılığı ve yan etki sıklığının değişikliğini açıklamaya yardımcı olur (Ketenci 1998).

2.2.2. NSAİ İlaçların Etki Mekanizması

NSAİ ilaçların çoğu etkilerini prostaglandin sentezini azaltarak gösterirler (Hasçelik 2001, Yeğin 2004, Tıkız 1998, Deniz ve Saygı 2000). Prostaglandinler, yapılarında bir halka taşıyan 20 karbonlu doymamış yağ asiti türevleridir. Bu bileşikler bazen eikonozoitler olarak da adlandırılırlar; "eikoza" 20 karbon atomlu anlamına gelmektedir (Antiinflamatuvar İlaçlar Nobel Tıp Kitabevleri). Prostaglandinler ile ilgili bileşikler hemen hemen her doku tarafından az miktarlarda sentezlenir. Genellikle sentezlendikleri dokuda lokal olarak etkilidirler ve etki

bölgelerinde hızla etkin olmayan metabolitlere çevrilirler. Bu nedenle kan dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunmazlar. TXA² (tromboxan A₂), lökotrienler ve hidroperoksieikozatetraenoik asit ve hidroksieikozatetraenoik asit (HPETE-HETE) prostaglandilere benzeyen lipitlerdir ve benzer öncü maddelerden, ortak yollardan geçerek sentezlenirler (A.İ. Nobel Tıp Kitabevleri).

Prostaglandinler çoğu etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak sağlarlar. Endojen olarak dokuda üretilen prostaglandinler ve metabolitleri belirli bir hücre tipinin verdiği yanıtların ince ayarını yapan lokal sinyaller olarak davranırlar. Fonksiyonları dokudan dokuya çok büyük farklılıklar gösterebilir. Örneğin; TXA² kasılmaya neden olur. Prostaglandinler alerjik ve inflamatuvar reaksiyonlarda salgılanan kimyasal mediyatörlerin bir grubunu oluşturmaktadır (Mardini and Fitzgerald 2001). Prostaglandinler 20 karbonlu bir yağ asiti olan araşidonik asitten sentezlenirler (A.İ. Nobel Tıp Kitabevleri). Araşidonik asit hücre zarlarında fosfolipitlerin yapısında bulunmaktadır (Ketenci 1998, Narushima et al. 2003, Gökçimen ve Ark 2000). Serbest araşidonik asit doku fosfolipitlerinden fosfolipaz A₂ ve diğer uyarıların kontrolü altındadır (A.İ. Nobel Tıp Kitabevleri).

2.2.3.NSAİİ'lerin Genel Özellikleri

NSAİİ'lerin çoğu organik asit yapısındadır. Ph azaldıkça ilaçların lipitte çözünen non-iyonize miktarları artıp, ilacın hücre zarının lipit yapısıyla birleşimi fazlaşacağından, NSAİİ'ler seçici olarak mide, böbrek medullası ile iskemik ve inflamasyonlu bölgeler gibi asiditesi fazla olan dokularda daha fazla birikirler (Ertenli ve Öztürk 2000).

2.2.4. NSAİİ'lerin Sınıflandırılması

Pek çok sınıflandırma şekli vardır. Çoğu kaynakta NSAİİ'ler iki şekilde sınıflandırılmıştır (Ketenci 1998, Haşçelik 2001).

2.2.4.1. Kimyasal Yapılarına Göre

A- Arilkarboksilik asitler;

- 1.) Salisilik Asit: Aspirin, diflusinal, sodyum salisilat vb.
- 2.) Antranilik Asit (Fenamatlar) : Flufenamik asit, mefenamik asit, meklefenomik asit, niflumik asit

B- Arilalkonoik Asitler:

- 1.) Arilasetik Asitler: Diklofenak, fenklofenak, alklofenak, fentiazak
- 2.) Arilpropionik Asitler: İbuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, naproksen, fenoprofen, suprofen, fenbufen, indoprofen, tioprofenik asit, benoksoprofen vb.
- 3.) Heteroarilasetik Asitler: Tolmetin, zomeprak, kloprak vb.
- 4.) İndol ve İnden Asetik Asitler. İndometazin, sulindak vb.

C- Enolik Asitler:

- 1.) Pirozilidin Türevleri: Fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon, feprazon
- 2.) Oksikamlar: Piroksikam, tenoksikam

Nonasitik NSAİİ'ler

Prokuazon, fluprokuazon, tiaramid, bufeksamak, flunizol, epirazol, tinoridin, nabumeton (Ertenli ve Öztürk 2000, Ketenci 1998, Koçar ve Ark. 1997).

2.2.4.2. NSAİ İlaçların Yarı Ömürlerine Göre

- 1- Uzun Yarı Ömürlü İlaçlar: Bu ilaçların yarı ömrü 10-12 saat ve üzerindedir. Günde bir-iki kez uygulanır.
- 2- Kısa Yarı ömürlü İlaçlar: Bu ilaçların yarı ömürleri 6 saat ve altındadır (Ertenli ve Öztürk 2000, Ketenci 1998, Koçar ve Ark. 1997).

Tablo 2: NSAİİ'lerin Yarı Ömürlerine Göre Sınıflandırılması
Kiraz ve Öztürk (2000)'den modifiye edilmiştir.

Uzun Yarı Ömürlü İlaçlar	Kısa Yarı Ömürlü İlaçlar
Azapropazon	Diklofenak
Diflunisal	Etodolak
Fenbufen	Fenoprofen
Fenilbutazon	Flufenamik Asit
Nabumeton	Flurbiprofen
Naproksen	İbuprofen
Oksaprazosin	İndometazin
Piroksikam	Ketoprofen
Sulindak	Pirprofen
Tenoksikam	Tiaprofenik Asit
Prokuazon	Tolmetin

2.2.5. NSAİİ'lerin Etkileri

NSAİİ'ler aspirin de dahil olmak üzere tedavide inflamasyon (antiinflamatuvar) ve ağrıyı azaltırlar (analjezi), ateşi düşürmek (antipiretik) üzere 3 temel tedavide kullanılır (Kayaalp 1998). NSAİİ'lerin güçleri bu üç etki açısından birbirlerinden farklıdır.

2.2.5.1. Antiinflamatuvar Etkileri

NSAİİ'ler siklooksijenazı engellediklerinden prostaglandinlerin yapımını baskılayarak prostaglandinlerin rol oynadığı inflamatuvar reaksiyonları kontrol altına alır (Şekil: 1) (Campbell and De Beaux 1992).

2.2.5.2. Aneljezik Etkileri

Prostaglandin E2 (PGE2) inflamatuvar süreçte hücrelerden bölgesel olarak salgılanan bradikinin, histamin ve diğer kimyasal mediyatörler sinir uçlarının daha duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır (Koçar ve Ark. 1997).

2.2.5.3. Antipiretik Etkileri

Ön hipotalamusta yer alan termoregülatuar merkezin uyarılmasına bağlı olarak ateş ortaya çıkar (A.İ. Nobel Tıp Kitabevleri). İnfeksiyon, aşırı duyarlılık reaksiyonları, malignite veya inflamasyon nedeniyle uyarılan lökositlerden salgılanan pirojenik (vücutta ateş oluşmasına neden olan) etkili sitokinler tarafından uyarılan PGE₂ sentezi termoregülatuar merkezin ayar noktasını (set-point) yükseltmektedir. NSAİİ'ler PGE₂'nin sentezini ve salınımını azaltarak vücut ısısını düşürmektedir (Ketenci 1998). NSAİİ'ler ısı merkezinin hızla normale dönmesini sağlamaktadır. Periferik vazodilatasyon ve terleme ile ısı kaybını arttırarak ateşli hastaların vücut ısısını düşürmektedir (www.algoloji.org.tr, Erişim Tarihi: 23 Ocak 2007).

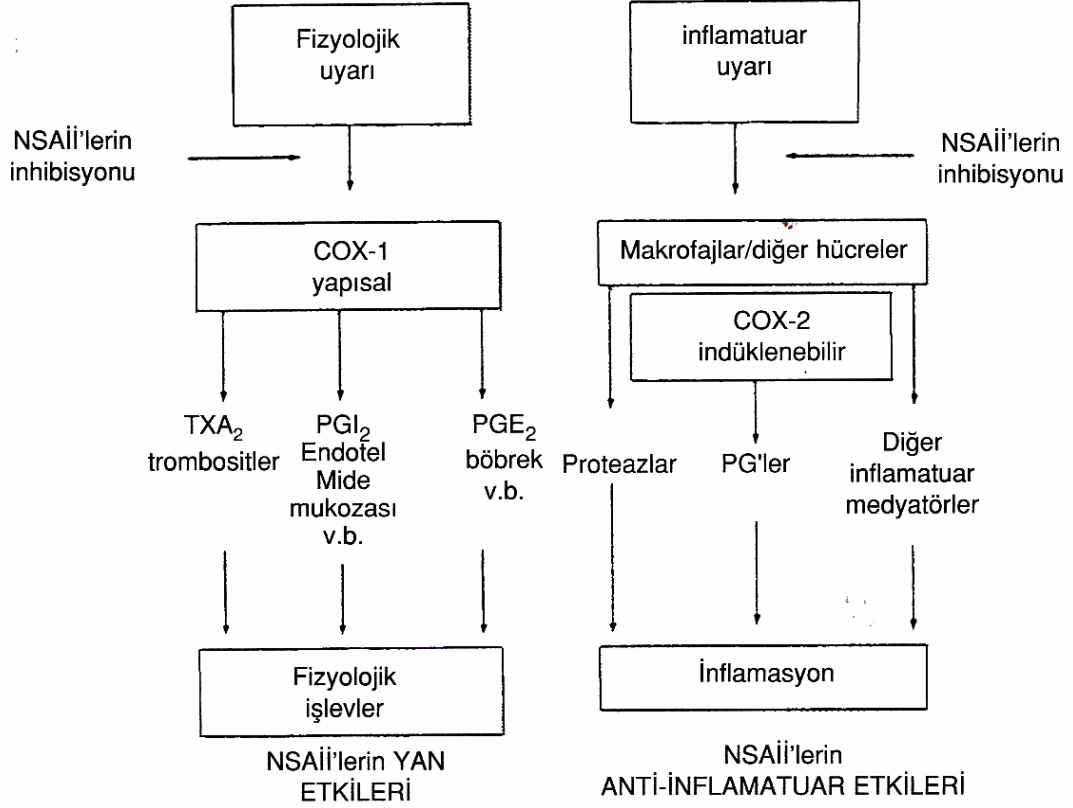
2.2.5.4. Diğer Etkiler

Menstrüel krampları azaltır (Ketenci 1998, www.algoloji.org.tr, Erişim Tarihi: 23 Ocak 2007). Etki mekanizmaları kandaki prostaglandin düzeyini azaltmaya dayanır. İlaça ağrı başlar başlamaz veya menstrüasyonun başlamasıyla birlikte başlanır ve 48-72 saat devam edilir. Ortalama tedavi yanıtı %67-95 arasındadır (Mercan 1994). NSAİİ'lerin bir grubuna yanıt vermeyen hasta başka bir gruptaki NSAİİ'ye cevap verebilir. Patent duktusarteriosus'un kapanmasına yardımcı olur (Kayaalp 1998, Uçan ve Ark. 1996). Oküler inflamasyon, şok, periodontal hastalık ve spor travmasının tedavisinde, kanser kemoterapisinde ve cerrahi girişimlerde kullanılır.

2.2.6. NSAİİ'lerin Yan Etkileri

Klasik NSAİİ'ler (ibuprofen, naproksen, diklofenak, indometazin, piroksikam, tenoksikam vb.) plazma eliminasyon sürelerine, doz ve kullanım sürelerine bağlı olarak değişik düzeylerde etkinlik ve yan etkiye sahiptirler (Eryavuz 2004). İlaç yan etkilerinin %25'den fazlasından NSAİİ'ler sorumludur (Gökalp ve Mollaoğlu 2003). GİS, böbreğe ait yan etkiler, platelet agregasyon baskılanması ve bronkospazm PG sentez azalmasına bağlı iken, dermatit, santral sinir sistemi etkileri, hepatotoksisite

ve akut intersitisyel nefrit idiyosenkratik reaksiyonlar olarak kabul edilir (Ertenli ve Öztürk 2000).



Şekil 15: NSAİİ'lerin etkileri ve yan etkileri
Kiraz ve Öztürk (2000)'den modifiye edilmiştir

2.2.6.1. Hastalığa Özgü Yan Etkiler

Bazı yan etkiler hastalıkla ilişkili gibi görünmektedir. Örneğin, naproksenle tedavi edilen osteoartritli hastalarda romatoid artritli hastalara göre karaciğer fonksiyon testleri bozulmaları daha sıktır. Bir seride osteoartritli ve romatoid artritli 1616 olguda aspirin, diklofenak ve plasebo kullanılmıştır. Osteoartritli diklofenak alan hastalarda aspartataminotransferaz (AST) seviyelerinde 6-12 haftalık bir sürede %12'lik; romatoid artritli hastalarda %7'lik bir değişme olmuştur. Aspirin için ise tam tersi bir sonuç ortaya çıkmıştır (romatoid artrit için %6 ve osteoartrit için %2) (Koçar ve Ark. 1997).

2.2.6.2. Gastrointestinal Yan Etkiler

NSAİİ'lerin gastrointestinal etkileri hastaların büyük çoğunluğunda görülür. Bunlar ülserasyon, kanama veya perforasyon, ince ve kalın barsak mukoza zedelenmesi gibi ciddi yan etkilerdir (Yeğın 2004). Bunlardan mide ülseri %12-30, on iki parmak ülseri %2-19 oranında görülür. Geis ve arkadaşları NSAİİ kullanan hastalarda %14 mide ve %9 on iki parmak barsağı lezyonu saptamışlar ve bunun yaşla ve dozla arttığını bildirmişlerdir (Koçar ve Ark. 1997). NSAİİ'ler rektal veya intravenöz verilmesi ile de gastrointestinal hasar yapar; başka bir değişle mukoza ile doğrudan temas olmasa da mukozal hasar ortaya çıkmaktadır (Norian and Clive 2002). Normalde PGI₂ mide asiti salgısını azaltır. PGI₂ ve PGF₂'a ise mide ve ince bağırsakta koruyucu etkili olan mukus salgısını arttırlar (Yeğın 2004, Deniz ve Saygı 2000, Norian and Clive 2002). NSAİİ bu prostaglandinlerin sentezlenmesini engelleyerek mide-asiti salgısının artmasına ve koruyucu etkili mukusun sentezinin azalmasına neden olur (Norian and Clive 2002).

NSAİİ'lere bağlı belirtiler dispepsi, epigastrik ağrı, hazımsızlık, bulantı ve kusma şeklinde gelişebilir (Reuter et al. 1997). NSAİİ'lerin yol açtığı alt bağırsak sistemine ait yan etkileri son zamanlarda ortaya konuldu. NSAİİ'ler sessiz inflamatuvar bağırsak hastalıklarını aktive edebilirler ve uzun süreli kullanımdan sonra bağırsak hasarına, kan ve protein kaybına yol açabilirler (Bjarnason 1987).

2.2.6.3. Böbreğe Yan Etkileri

NSAİİ'lerin bu sistemdeki yan etkileri temel olarak böbrek kan akımını destekleyen PGE₂ ve PGI₂'nin baskılanmasıyla gelişir (Giovanni 2002). Konjestif kalp yetmezliği, glomerülo nefrit, asit ile beraber karaciğer yetmezliği ve diüretik kullanımı gibi böbrek fonksiyonlarının azaldığı durumlarda risk artmıştır (Yeğın 2004, Mardini and Fitzgerald 2001). Prostaglandin metabolizmasını etkilemelerine bağlı böbrekte oluşturulan yan etkiler, NSAİİ'lerin en belirgin özelliklerindedir ve özellikle intrinsik hastalık, hipoalbuminemide önemlidir (cnserv0.nkf.med.ualberta.ca, Erişim tarihi:7 Haziran 2007, www.http:/med.adu.edu.tr, Erişim tarihi: 5 Aralık 2007). Bazı şüpheler bulunmakla

beraber sulindak ve non-salisilik asetik asit diğerlerine göre prostaglandinlerin sebep olduğu yan etkiler daha seyrekler (Koçar ve Ark. 1997).

NSAİİ'ler kan basıncını 10 mm/Hg kadar yükseltebilirler ve bazı antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilirler (Koçar ve Ark. 1997, www.med.miami.edu, Erişim tarihi: 3 Mart 2007, www.http://med.adu.edu.tr, Erişim tarihi: 5 Aralık 2007). Başta indometazin olmak üzere tüm NSAİİ'ler özellikle tiyazid diüretikleri, beta blokörler ve ACE (Anjiyotensin konverting enzim) inhibitörleri kullananlarda hipertansiyonun farmakolojik kontrolünü bozarak da hipertansiyona neden olabilirler (www.http://med.adu.edu.tr, Erişim tarihi: 5 Aralık 2007). ACE inhibitörleri ile birlikte kullandıklarında hiperkalemi riski artar ve serum potasyum düzeylerinin izlenmesi gerekir. NSAİİ'ler ayrıca sıvı birikimi ve hipertansif etki ile konjestif kalp yetmezliğine sebep olabilir (Ertenli ve ztrk 2000).

2.2.6.4. Karaciğere Yan Etkileri

NSAİ ilaçların neredeyse hepsi karaciğer enzim düzeylerinde hafif de olsa bir artışa neden olabilmektedir. Hepatosellüler toksik etkileri ise bilirubin ve alkalen fosfataz düzeylerinde artış ile seyretmektedir. Bazen hem hepatosellüler hem de kolestatik toksik etkiler birlikte olabilir (<http://www.med.gazi.edu.tr>, Erişim tarihi: 18 Mart 2007).

İleri yaş, yüksek doz NSAİİ kullanımı, tedavi sresinin uzaması, alkolizm, siroz, geğirilmiş hepatit öyküsü, kronik aktif hepatit, konjestif kalp yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının bozulmuş olması, bu ilaçların hepatotoksiteleri açısından risk grubunu oluştururlar (<http://www.med.gazi.edu.tr>, Erişim tarihi: 18 Mart 2007).

Juvenil romatoid artrit ve SLE (Sistemik lupus eritromosus) gibi sistemik tutulum ile seyreden hastalığı olanlarda NSAİ ilaçları kullanırken karaciğer fonksiyon testleri ile sıkı takip edilmelidir.

Karaciğer enzim düzeylerinin yükselmesi, hiperbilirubinemi, protrombin zamanının uzaması gibi durumlarda NSAİ ilaçların kesilmesi gerekmektedir. Çünkü lmcl olabilen karaciğer nekrozu, ilerleyen karaciğer hastalıklarına neden olabilmektedir. Yaşlı hastalarda özellikle karaciğer toksisitesi daha az olan NSAİ

ilaçlar verilmelidir. Fenilbutazon ve benoksaprofen yüksek doz kullanımının yaşlı hastalarda ölüme neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda diklofenak, sulindak ile de toksisite görüldüğü, ibuprofen ve ketoprofen ile daha az yan etki geliştiği bildirilmektedir (<http://www.med.gazi.edu.tr>, Erişim tarihi: 18 Mart 2007).

Karaciğere ait toksisite bütün NSAİİ'lerle izlenirken asetaminofen, diklofenak, sulindak ve fenilbutazonda daha fazla ibuprofen ve ketopropende biraz daha azdır. Hastalarda genellikle belirti yoktur ve doz azaltıldığında veya ilaç bırakıldığında normale döner (Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi 2001).

Tablo 3: NSAİİ'lerin yan etkileri
Kiraz ve Öztürk (2000)'den modifiye edilmiştir.

Mide-bağırsak	Dispepsi	Psikolojik	Başağrısı
	Gastrik erozyon		Baş dönmesi
	Peptik ülser		Huzursuzluk
	Üst GİS kanaması		Sara tetiklenmesi
	Barsak inflamasyonu		Aseptik menenjit
Böbrek	GFR azalması	Deri	Ürtiker
	Akut böbrek yetmezliği		Lökositoklastik vaskülit
	Ödem		Ödem Eritema multiforme
	İnterstitial nefrit		Fiks ilaç erupsiyonu
	Hiperkalemi	Kan	Kanamaya eğilim
	Hipertansif etki		Aplastik anemi
	Papiller nekroz		Trombositopeni
Akciğer	Astım provakasyonu		Agranülositoz
	Bronkospazm	Karaciğer	Toksik hepatit
	Pnömoni		Kolestatik sarılık
			Ağır Karaciğer yetmezliği

2.2.7. Yaygın Kullanılan NSAİİ'ler

2.2.7.1. Aspirin ve diğer salisilatlar

Aspirin zayıf bir organik asittir ve siklooksijenazı geriye dönüşümsüz olarak işlevsiz hale getirdiği için diğer NSAİİ'lerden farklıdır (A.İ. Nobel Tıp Kitabevleri). Salisilatlar ve diğer NSAİİ'ler siklooksijenazı geri dönüşümlü şekilde asetillerler (www.algoloji.org.tr, Erişim tarihi: 23 Ocak 2007). Aspirin vücuttaki esterazlar

tarafından hızla asetilesyonu bozularak salisilata çevrilir. Salisilat antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkilerden sorumludur. Aspirinin düşük dozları geçici iskemik atakların, dengeli olmayan anjinaların ve koroner arter trombozunun görülme sıklığını azaltmak amacıyla profilaktik olarak kullanılır. Aspirin aynı zamanda patent duktus arteriyozusun kapanmasını da sağlar (Duktus arteriyozusun açık kalmasında PGE2 sorumludur) (Kayaalp 1998, www.gata.edu.tr, Erişim 12 Şubat 2007, www.aspirin-foundatain.com, Erişim 12 Şubat 2007).

2.2.7.2. Fenilbutazon

Güçlü antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır. 30 yıldan daha fazla süredir kullanılmasına karşın ölümcül aplastik anemi ve agranülositoz yapması nedeni ile birçok ülkede klinik kullanımdan kaldırılmıştır (Kiraz ve Öztürk 2000).

2.2.7.3. İndometazin

Romatoid artrit, gut, ankilozan spondilit ve reaktif artritler gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklar yanında PG sentezi üzerine olan güçlü baskılayıcı etkisi nedeniyle perikardit, prematür eylem ve infantlarda patent duktus arteriyozus tedavisinde kullanılır. Kıkırdak yıkımını arttırdığını bildiren çalışmalar nedeni ile osteoartritte önerilen bir NSAİİ değildir. En önemli yan etkileri GIS ve Santral sinir sisteminde (baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo) gözlenir (Gökalp ve Mollaoğlu 2003, Koçar ve Ark. 1997).

2.2.7.4. İbuprofen

Propriyonik asit türevi bir NSAİİ'dir (Koçar ve Ark. 1997). Düşük dozlarda yalnızca analjezik etki gösterirken, 2100-2400 mg/gün dozlarında antiinflamatuvar etki gösterir. Düşük dozlarda yan etkilerinin diğer NSAİİ'lerden daha az olduğu söylenmesine karşın, yüksek dozlarda yan etkisi diğer NSAİİ'lere benzer (Kiraz ve Öztürk 2000, Koçar ve Ark. 1997).

2.2.7.5. Naproksen

Yaygın kullanılan NSAİİ'lerden biridir. Alımından sonra tamamına yakını emilir. Yarı ömrü erişkinlerde ve çocuklarda 12-15 saat arasındadır. Yan etkileri indometazinle aynıdır. Antiinflamatuvar etkisi indometazinden biraz daha zayıftır (Kiraz ve Öztürk 2000).

2.2.7.6. Ketoprofen

Propionik asit türevi bir NSAİİ'dir. Yarı ömrü yaklaşık olarak 2 saattir. Yaşlılarda plazma klirensi %22-50 oranında azalır. %99 oranında proteinlere bağlı olarak taşınır. Yan etkileri diğer NSAİİ'lere benzer ve esas olarak GİS'dedir (Kiraz ve Öztürk 2000).

2.2.7.7. Nabumeton

Non-asidik bir NSAİİ'dir ve hayvan modellerinde zayıf siklooksijenaz enzim inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. %99 oranında proteine bağlı olarak taşınır. Antiinflamatuvar etkisi diğer NSAİİ'lere benzerse de analjezik etkisinin daha az olduğu düşünülmektedir (Kiraz ve Öztürk 2000).

2.2.7.8. Tioprofenik Asit

Asitik yapıda bir propionik asit türevidir. 1,5-2,1 saat gibi kısa bir serum eliminasyon yarı ömrü vardır. Yaşlılarda yarı ömrü %50 oranında artar. İn-vitro çalışmalarda indometazin ve naproksenin aksine kıkırdakta proteoglikan sentezini azaltmadığı gösterilmiştir. Etki ve yan etkileri açısından diğer NSAİİ'lere benzer. Ayrıca hemorajik sistite yol açabilir (Kiraz ve Öztürk 2000).

2.2.7.9. Metamizol sodyum (Andolor)

Aminpirin'in 4-metilaminometansülfonat sodyum türevidir. Suda kolay çözünmektedir; bu nedenle injeksiyonluk preparat yapılmaya elverişlidir. Ağızdan alındığında mide suyu içinde non-enzimatik olarak ve hızlı bir şekilde aktif metaboliti olan 4-metilaminoantipirin (4-MAA)'ya dönüşür ve o şekilde mide barsak

duvarından absorbe edilir. İntravenöz verildiğinde kanda hemen bu metabolite dönüşür. Mide barsak kanalından absorpsiyon oranı %85 dolayındadır. 4-MAA karaciğerde 4-formilaminoantipirin ve 4-aminoantipirin'e dönüştürülür; son metaboliti N-asetilasyona uğrar. 4-MAA'nın eliminasyon yarılanma ömrü 2.6-3.5 saat kadardır. Metabolitlerin büyük kısmı böbreklerden itrah edilir. Bazen böbrekte rubazon asidi metabolitlerinin oluşmasından dolayı idrarı kırmızıya boyar. Dipiron, farmakolojik yönden, yan tesirleri dâhil, aminopirine benzer. Analjezik etkinliği aspirininkinden yüksektir. Bazı incelemelerde meperidininkine eşit bulunmuştur. Antispazmodik etki potansiyeli vardır (Kayaalp 2005).

Dipiron sodyum yarım yüzyıldan fazla bir zamandır kullanılan bir ilaç olmasına karşın farmakolojik özellikleri, güncel kavramlar bağlamında ancak son zamanlarda incelenmeye başlanmıştır. Siklooksijenaz inhibitörü etkinliği ve antiinflamatuvar etkinliği zayıf, fakat analjezik etkinliği oldukça güçlüdür. Esas olarak bir ön ilaç olduğu için adı geçen enzimi in vitro deneylerde pek denenmez. Analjezik etkisinin santral bir komponentinin olduğu bulunmuştur. Periakvaduktal gri maddeden omuriliğe inen ağrı inhibitörü yolları aktive eder. Antinosiseptif etkisi opioid antagonisti nalokson ile inhibe edilir (Kayaalp 2005).

Ağızdan bir kez de 500-1000mg verilir. Günde 5 g'a kadar verilebilir. %50'lik injeksiyonluk solüsyonları 1,2 ve 5 ml'lik ampuller halinde bulunur. 0,5-2,0 gram dozunda intramüsküler injekte edilir. İntravenöz yoldan yavaş olarak injekte edilirse de bu yoldan kullanılması seyrekte olsa anafilaktoid şoka neden olduğu için pek tavsiye edilmez; gerekirse i.v. yoldan Ig'ı aşmayan dozda yavaş injekte edilerek verilebilir. Uzun süre kullanılacaksa kan hücrelerinin sayısı periyodik olarak izlenmelidir. Son zamanlarda akut migren ağrısının geçirilmesinde ağızdan 1 g dozunda belirgin terapötik etkinliğinin olduğu kontrollü, kör şartlar altında iki kez yapılan bir değerlendirme ile de kanıtlanmıştır (Kayaalp 2005).

Türkiye'de kullanılan en ucuz 3 analjezik ilaçtan biridir (diğerleri aspirin ve parasetamoldür) . Parenteral yoldan da kullanılabilmesi, diğer NSAİİ'lerin çoğuna göre bir üstünlüğüdür (Kayaalp 2005).

2.2.7.10. Diclofenac sodyum (Dipiron)

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkili bir fenilasetik asid türevidir. Romatoid artrite karşı aspirin ve indometasin kadar ve osteoartrite karşıda indometasin derecesinde etkili olduğu bulunmuştur. İbuprofen, naproksen ve sulindak gibi hastalar tarafından görece iyi, dayanç gösterilen bir ilaçtır. Bu gruptaki diğer ilaçlar gibi, mide ve duodenum mukozasını bozucu etkisi diğer NSAİİ'lerin çoğuna göre daha zayıftır. Mide-barsak kanalından tam olarak ve çabuk absorbe edilir. Maksimum plazma düzeyine 1,5-2 saatte erişir. Plazma proteinlerine fazla bağlanır. Birlikte aspirin verilirse diklofenak'ın plazma düzeyini belirgin şekilde azaltır. Karaciğerde esas olarak hidroksillenmek ve konjügasyon suretiyle inaktive edilir. Böbreklerden ve kısmen karaciğerden ıtrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1,2-1,8 saat kadardır (Kayaalp 2005).

Erişkinlerde başlangıçta günde 3 kez 25-50 mg dozunda ağızdan verilir; sonra bu miktar azaltılır. Yavaş salan tablet şeklinde günde 1 kez 75-100 mg verilir. Diklofenak sodyum i.m. olarak 75 mg dozunda günde 1-2 kez injekte edilebilir (en fazla 2 gün). Hastane ortamında i.v. olarak da uygulanabilir. Çocuklarda günlük dozu 1-3 mg/kg kadardır. Rektal yoldan süpozituar şeklinde de uygulanabilir. Yan tesirleri aspirin ve indometasininkilere benzer, fakat daha seyrek görülür ve daha hafif olur. Tedavi edilen hastaların yaklaşık olarak %10'unda yan tesir oluşturur. Yan tesirlerinin çoğu gastrointestinal sistemle ilgilidir. Nadirde olsa aplastik anemi yapabilir (Kayaalp 2005).

Diklofenak'ın lokal antiinflamatuvar tedavi için cilt üzerine uygulanan jel şekli de pazarlamıştır; bu preparatı lokal olarak dokuda görece yüksek konsantrasyon oluşturursa da terapötik yararı aynı indikasyonlarda sistemik uygulanan ilacınki kadar belirlenmemiştir (Kayaalp 2005).

2.3. Nitrik Oksit (NO)

Atmosferde yaygın bulunan azot (N) ve oksijen (O) gazlarının birleşimi ile oluşturulmuş bir azot monoksit gazıdır. Moleküler orbitalinde eşlenmemiş elektron (e-) çifti içerdiği için serbest radikal olarak yarı ömrü çok kısa (2-30sn.) ve kimyasal

etkinliği oldukça yüksektir. NO, gaz fazında renksiz, standart, ısı ve basınçta suda çözülebilen bir moleküldür. Memeli hücrelerin bioaktif salgı ürünleri içinde en düşük moleküler ağırlığa sahip ve hücre membranından kolaylıkla diffüze olabilen lipitte çözülebilir bir moleküldür (Ignarro 1990, Xie et al. 1992, Kiechle and Malinski 1993).

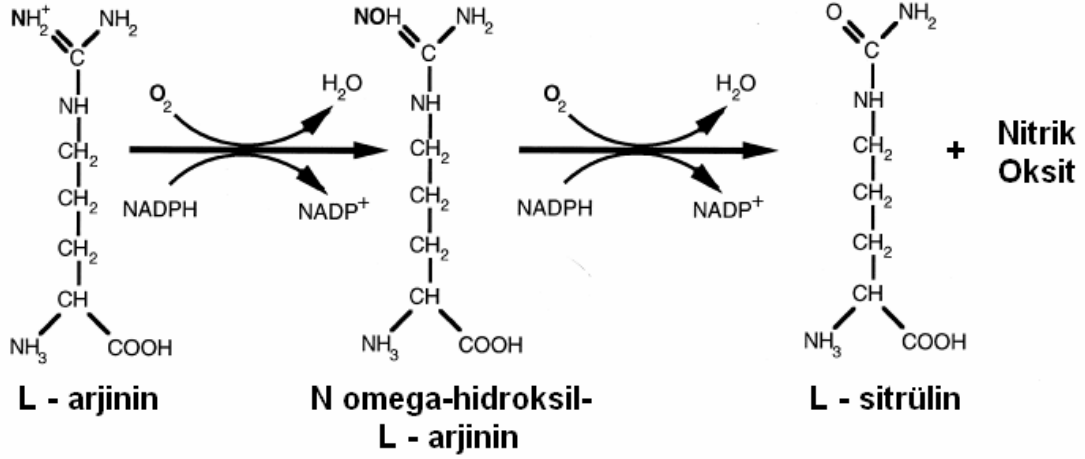
Basit bir gaz molekülü olan NO'nun doğada varlığı çok eskiden beri bilinmektedir. NO atmosferin üst tabakalarında bulunmasının yanı sıra; taşıt egzozlarında, elektrik trafolarında ve asit yağmurlarında da zehirli bir gaz olarak ortaya çıkabilmektedir. Organizmadaki rolü 1980'lerde ortaya konabilmiştir. İlk olarak Furchgott ve Zawatzki asetilkolinin yol açtığı endotele bağımlı damar gevşemelerinden EDRF (Endotel kaynaklı gevşeme faktörü)'nin sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Damar endotelinden salıverilen bu faktörün, daha sonra yapılan çalışmalarda NO olduğu anlaşılmıştır. Ancak EDRF'nin sadece NO' den ibaret olmadığı, EDHF'nin (Endothelium-Derived Hyperpolarising Factor) de, EDRF içinde yer aldığına dair bulgular bulunmaktadır (Biyokimya 2005, İnsan biyokimyası 2002).

NO hem bazal şartlarda salgılanarak sürekli damar tonusunu düzenlemektedir, hem de çeşitli eksojen ve endojen uyarılarla salgılanabilmektedir. Asetilkolin, ADP, ATP, anjiotensinII, noradrenalin, arasidonik asit, substans P, histamin, bradikinin, serotonin, endotelin, trombin, vazopressin, NO salgılanmasını uyaran etkenlerdendir. NO'in yarı ömrü oldukça kısadır. Saniyeler içinde (2–30 sn) inaktive olması nedeniyle etkisi lokaldir ve kısa sürmektedir. NO'in birçok etkisi bildirilmiştir. Vasodilatatr, venodilatatr, (-) inotrop, antiagregan, hücre koruyucu, düz kas proliferasyonunun engelleyici, nörotransmitter, nöromodülatör, immün modülatör, mikroorganizma ve tümör hücre si öldürücü etkileri ortaya konmuştur (Biyokimya 2005, İnsan biyokimyası 2002).

2.3.1. Nitrik Oksit Sentezi

L-arjinin amino asidinin bir guanido azotun, 5 e- luk oksidasyona uğrar ve NW-L arg ara ürününün oluşumundan sonra gaz formunda bir radikal olan NO sentezlenir. Nikotinamin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bu ara ürünün oluşumu

için 2e- ve ileri oksidasyon içinde bir e- verir (Moncada and Higgs 1993, Gardner et al. 1992).



Şekil 16: Nitrik oksidin L-arginin amino asidinden sentezlenmesi Barry (1998)'den modifiye edilmiştir.

NO organizmada, L-argininin L-sitrüline dönüşümü sırasında açığa çıkmakta ve bu reaksiyonu nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi gerçekleştirmektedir. Tepkimeyi katalizleyen NOS'un üç izoformu bulunmaktadır. Tip 1 formu; nöronal NOS (nNOS), tip 2 indüklenebilir NOS (iNOS) ve tip 3 endotelyal NOS (eNOS). Bazen nNOS ve eNOS'a beraber yapısal (cNOS) da denilebilmektedir. Kalsiyuma bağımlı olan nöronal ve endotelyal NOS, sürekli olarak az miktarda sentezlenmektedir. Makrofajlar, miyositler, düz kas hücreleri ve hepatositlerde bulunan iNOS, belirli sitokinlerin uyarısıyla NO üretmektedir (Laskin et al. 1995, Chamulitrat et al. 1995, Biyokimya 2005, İnsan biyokimyası 2002).

2.3.2. İndüklenebilir NOS (iNOS)

iNOS, endotoksin ve sitokinlerin uyarısı ile özellikle makrofaj, endotel, hepatosit, nötrofil, mezenşiyal hücrelerin aktivasyonundan sonra saatler içinde sentezlenmektedir. Uyarılmasından sonra iNOS geninin transkripsiyonu ve 'de novo' protein sentezi ile ekspresyonu gerçekleşmektedir. Daha sonra uzun süreli olarak nanomol düzeyinde NO sentezi yapılmaktadır. Enzim sitosoliktir ve Ca⁺²dan bağımsızdır. Kalmodulin, iNOS'a tek başına bağlanmakta ve enzim serbest Ca⁺²

değişikliklerine duyarlılık göstermemektedir (Laskin et al. 1995, Chamulitrat et al. 1995).

2.3.3. Yapısal NOS (cNOS)

Kalsiyum/ kalmodulin bağımlı sitozolik bir enzimdir. Reseptör veya fiziksel uyarılar sonucunda birkaç dakika veya saniyeler içinde aktive olmaktadır. Daha önceden hücre içinde bulunduğu için ajanların indüksiyonu ile hemen aktif hale geçmektedir. cNOS'un protein düzeyinde ekspresyonu, katalitik fonksiyonların yetersiz olduğu durumlarda gerçekleşmektedir. Bu yol ile sentezlenen NO, kısa süreli olarak pikomol düzeyde salınmakta ve glukokortikoidlerden etkilenmemektedir. cNOS'un nöron ve endotelial hücrelerden izole edilmiş iki formu bulunmaktadır. Endotelial hücrelerde bulunan eNOS; vasküler düz kas gevşemesini ve trombosit agregasyon ve adhezyon inhibisyonunu sağlamaktadır (Radomski et al. 1987). Nöronal hücrelerde bulunan nNOS ise, santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin nonkolinerjik (NANC) sinirlerinde, nörotransmitter ve nöromodülatör olarak rol oynamaktadır.

2.3.4. NOS İnhibitörleri

NOS inhibitörleri arasında en çok çalışılan L-NMA'dır. Yüksek sıcaklıklara, asidik ve bazik pH'a dayanıklı olan bu enzim suda yüksek derecede çözünür olup toksisitesi de azdır. Protein sentezine de etkisi olmadığından kullanımı güvenlidir. L-NNA ile L-NAME de L-NMA gibi arjininle rekabete girerek NOS'u inhibe eder. L-NAME'nin NOS'a karşı afinitesi L-NNA'dan daha fazladır. L-NMA'nın alkil homologlarından Nomega-inometil-L-ornitin (L-NIO) ise spesifik olarak iNOS'u inhibe etmektedir (Francis 1987).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmanın deneysel kısmı Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Merkezi ve Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. Gereç

3.1.1. Deneysel Hayvanları

Çalışmada ağırlıkları 30-35 gr arasında değişen, toplam 40 adet Swiss cinsi erkek albino fare kullanıldı. Deneysel süresince farelerin su ve yeme (Yem Kurumu Standart Fare Yemi) sınırsız erişimine (ad libitum) izin verildi.

3.1.2. Kullanılan Kimyasallar

Deneysel hayvanlarına uygulanan kimyasallar aşağıda belirtilmiştir.

- Diklofenak sodyum (Dikloron) (Deva Holding A.Ş.)
- Metamizol sodyum (Andolor) (İ.E. Ulagay İlaç Sanayii A.Ş.)
- L-NAME (Fluka)

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneysel Planı

Çalışmada, her grupta 10 fare (n=10) olmak üzere üç ayrı deneysel grubu ve bir kontrol grubu oluşturuldu ve toplam 40 fare (n=40) kullanıldı. Deneysel planı tablo I' de verilmiştir.

Grup I (Kontrol grubu): Serum fizyolojik, 10 gün boyunca her gün 0,1 ml intraperitoneal olarak verildi.

Grup II (10 mg/kg verilen metamizol grubu): Metamizol sodyum, 10 gün boyunca her gün 500 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı (Pakulska 2004).

Grup III (20 mg/kg verilen diklofenak grubu): Diklofenak, 10 gün boyunca her gün 20 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. Bu süre içinde deney grubunda 1. Gün 4 ve 2. Gün 6 olmak üzere bütün hayvanlar öldü. Bunun sonucunda grubun tekrar edilmesine karar verildi (Cristiano 2008).

Grup IV (40 mg/kg verilen L-NAME grubu): L-NAME, 10 gün boyunca her gün 20mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. Bu süre içinde deney hayvanlarından 9 numaralı hayvan 2. gün öldü (Reis 2009).

Deneyin başlangıcında, 5. ve 10. günlerde (deneyin bitiminde) farelerin ağırlıkları ölçüldü.

Tablo 4: Deney planı.

Deney Grupları	Hayvan Sayısı	Verilen İlaç Türü	Verilen Doz Miktarı	Süre
I	10	Serum fizyolojik	10mg/ml	10 gün
II	10	Metamizol sodyum	500mg/ml	10 gün
III	10	Diclofenac sodyum	20 mg/ml	Tek doz
IV	10	L-NAME	20 mg/ml	10 gün

İntraperitoneal olarak uygulanan % 10'luk ketamin IM (Alfamin Alfasan IBV.)-% 2'lik ksilazin (Alfazin, Alfasan IBV.) anestezisi altında deney sonlandırıldı. Farelerin bacak femur bölgesindeki kas dokuları alındı. Alınan çizgili kas dokuları histolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar için %10'luk nötral formaldehitte tespit edildi.

3.2.2. Doku takip çalışmaları

Nötral formaldehit ve paraformaldehit solüsyonunda, immersiyon fiksasyon yöntemi uygulanarak tespit edilen dokular yıkama işleminden sonra aşağıda gösterilen işlemlerden geçirildi.

A) Dehidratasyon

Dokular dereceli alkollerde aşağıdaki sürelerde bekletildi.

Alkol derecesi	Süre
%50	1 saat
%70	1 saat
%80	1 saat
%90	1 saat
%96	1 saat
%100	1 gece

B) Şeffaflaştırma

Ksilolde 5-15 dk

C) Emdirme

Ksilol+parafin (60 °C etüvde) 15 dakika

Yumuşak parafin (60 °C etüvde) 1 saat

Sert parafin (60 °C etüvde) 4 saat

D) Gömme

Sert parafin kullanılarak dokular bloklandı. Hazırlanan parafin bloklardan, Leica marka kızaklı mikrotom kullanılarak 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Histolojik değerlendirme için preparatlara Hematoksilen- Eozin ile rutin boyama yapıldı.

3.2.3. İmmunohistokimyasal Çalışmalar

a) Kesitlerin elde edilmesi:

Elde edilen tüm doku örnekleri, immersiyon fiksasyon yöntemiyle %10'luk nötral formaldehit solüsyonuna alındı ve 24 saat formaldehit solüsyonunda bekletildi. Daha sonra yukarıda sayılan rutin histolojik yöntemler kullanılarak dokular parafine gömüldü. Mikrotom (Leica tipi kızaklı mikrotom) ile alınan 4 µm kalınlığında seri kesitler lizinli lamlara alındı.

İmmünohistokimyasal boyamada kullanılan kimyasalların hazırlanışı:

Primer antikorlar:

Kullanılan primer antikorlar

- VCAM-1 (Mouse Anti-ICAM-1 antibody) (R&D Systems).
- iNOS (Mouse Anti-iNOS antibody) (Santa Cruz).

V-CAM antikoru 1:100 oranında, Antibody diluent (Labvision) solüsyonu ile sulandırıldı. iNOS antikoru aynı şekilde, Antibody diluent (Labvision) solüsyonu ile 1:50 oranında sulandırıldı.

Sekonder antikor:

Sekonder antikor olarak kullanılan goat-anti rabbit IgG (Santa Cruz) 1:200 oranında dilue edildi.

Fosfat Tampon Solüsyonu (PBS; Phosphate Buffer Solutaion):

Hazır PBS tabletlerin her biri 100 ml distile suda çözülerek hazırlandı ve taze olarak kullanıldı.

Sodyum Sitrat Solüsyonu:

16,5 gr sodyum sitrat, 500 gr distile su ile karıştırılarak pH=6 olacak şekilde ayarlandı. Her boyama için taze solüsyon hazırlandı.

%3'lük Hidrojen Peroksit Solüsyonu:

90 ml metanol üzerine 10 ml %30'luk hidrojen peroksit eklenerek karıştırılır. Her boyama için taze solüsyon hazırlandı.

Kromojen :

DAB (diaminobenzidin), Horseradish-peroksidaz enziminin substratı olarak kullanıldı. Üretici firmanın (Labvision) önerisine göre 2 ml substrat için 1 damla kromojen içerecek şekilde karıştırıldı. Her karışım kullanımından yaklaşık 20 dk önce taze olarak hazırlandı.

Zıt Boyama:

Zıt boyamada amaç dokudaki antijenik olmayan hücre ve hücre yapılarını boyamaktır. Zıt boyama için Mayer hematoksilen (J.T. Baker) kullanıldı.

İmmünohistokimyasal Boyama Prosedürü

- 4 µm kalınlığında ede edilen parafin kesitler etüvde 37C' de etüvde bir saat bekletildi.
- Deparafinizasyon işlemi için Ksilol-1'de 10 dk
- Deparafinizasyon işleminin devamı Ksilol-2'de 10 dk
- Dehidratasyon işlemi için sırasıyla %100'lük alkolde 5 dk
- %96'luk alkolde 5 dk
- %90'luk alkolde 5 dk
- %80'lik alkolde 5 dk
- %70'lik alkolde 5 dk bekletildi.
- PBS solüsyonunda 5 dk bekletildi.
- Kesitler sodyum sitrat tamponunda 600W'a ayarlı mikrodalga fırında 1 dk ısıtıldı ve 20 dk oda sıcaklığında dokularla birlikte soğumaya bırakıldı.
- Kesitler üç ayrı PBS solüsyonunda 3'er dk bekletildi.
- PAP Pen kalem ile polilizinli lamların üzerindeki doku kesitlerinin etrafını çizildi. Bu işlem ileriki safhalarda da gerektiğçe tekrarlandı.
- Dokuların üzerini kaplayacak şekilde ve diğer dokularla karışmamasına dikkat edilerek %3'lük H₂O₂ solüsyonu damlatıldı. 10 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- Kesitler üç ayrı PBS solüsyonunda 3'er dk bekletildi.
- Dokunun üzerini kapatacak şekilde Ultra V Block (Labvision) damlattık ve 10 dk bekletildi.
- Lamlardaki son kesitlere kontrol amacıyla sekonder antikor, diğer kesitlerin üzerine de primer antikorumuza damlatıldı. Lamlar nemli kabin içerisinde +4C^o'de bir gece bekletildi.
- Ertesi gün kesitler PBS-1, PBS-2 ve PBS-3'te 3'er dk bekletildi.
- Sekonder antikor, dokuların üzerini kaplayacak şekilde damlatılarak 10dk beklendi.
- Kesitler üç ayrı PBS solüsyonunda 3'er dk bekletildi.
- Dokunun üzerini tamamen kaplayacak şekilde Streptavidin Horseradish Peroksidaz (Labvision) damlatıldı ve 10 dk beklendi.
- Kesitler üç ayrı PBS solüsyonunda 3'er dk bekletildi.

- DAB solüsyonu (Labvision), dokuların üzerine damlatıldı ve reaksiyon vermesi için 10dk beklendi.

- Kesitler üç ayrı PBS solüsyonunda 3'er dk bekletildi.

- Zıt boyama Hematoksilen (Mayer) ile 10 sn süresince yapıldı.

- Çeşme suyunda 5 dk yıkandı.

- Sırasıyla %70, %80, %90 ve %100'lük alkol serilerinden batır çıkar yapılarak geçirildi.

- Kesitler şeffaflaşana kadar ksilolde bekletildi.

- Entellan kullanılarak kapama yapıldı.

Boyanan örnekler Olympus BX50 tipi binoküler mikroskopta incelendi ve fotoğraflar elde edilerek değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Histolojik Bulgular

Kontrol grubu ve deney grubuna ait çizgili kas dokusu kesitlerinde incelenen yapısal değişiklikler Abdel-Wahhab ve arkadaşlarının yapmış oldukları skorlamaya göre değerlendirildi. Gruplar arasında gözlenen değişikliklerin “p” değerleri aşağıda verilmiştir.

Kontrol grubu farelere ait çizgili kas dokusu kesitlerinin histolojik incelenmesinde, bu organa ait normal histolojik yapılar dışında herhangi bir bulguya rastlanmadı (Resim 1).

Metamizol grubu farelerde, çizgili kas dokusu incelendiğinde kontrol grubuna göre miyofilerde dejenerasyon, vasküler konjesyon, mononükleer hücre infiltrasyonu ve hemoraji gözlemlendi ($p < 0,05$) (Resim 2).

Diklofenak grubu farelerin çizgili kas dokusunda vasküler konjesyon, hemoraji, ve mononükleer hücre infiltrasyonları gözlemlendi. Metamizol grubu ile karşılaştırıldığında histopatolojik bulguların düşük düzeyde olduğu belirlendi (Tablo 5) (Resim 3).

L-NAME grubunda ise çizgili kas dokusunda histopatolojik bulgu olarak sadece hemoraji gözlemlendi (Tablo 5) (Resim 4).

Deneysel parametrelerin histolojik (yapısal) değerlendirmesi skorlandı.

(-) skor (negatif skor): hiçbir yapısal değişikliğin olmaması,

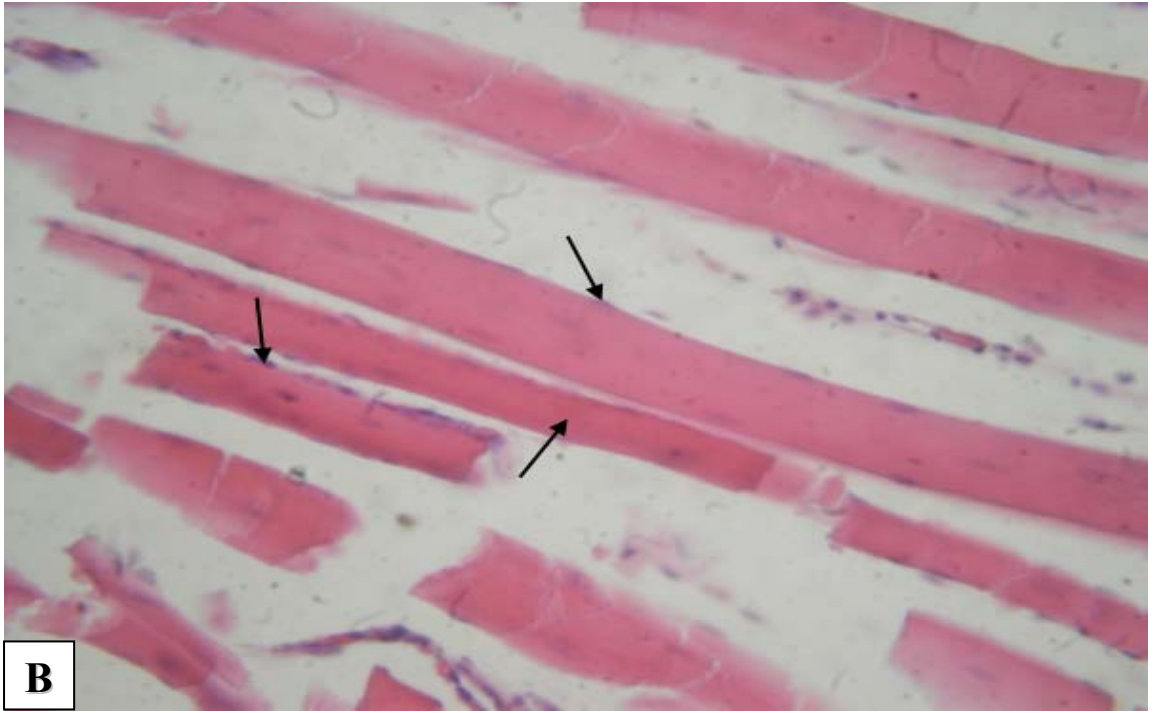
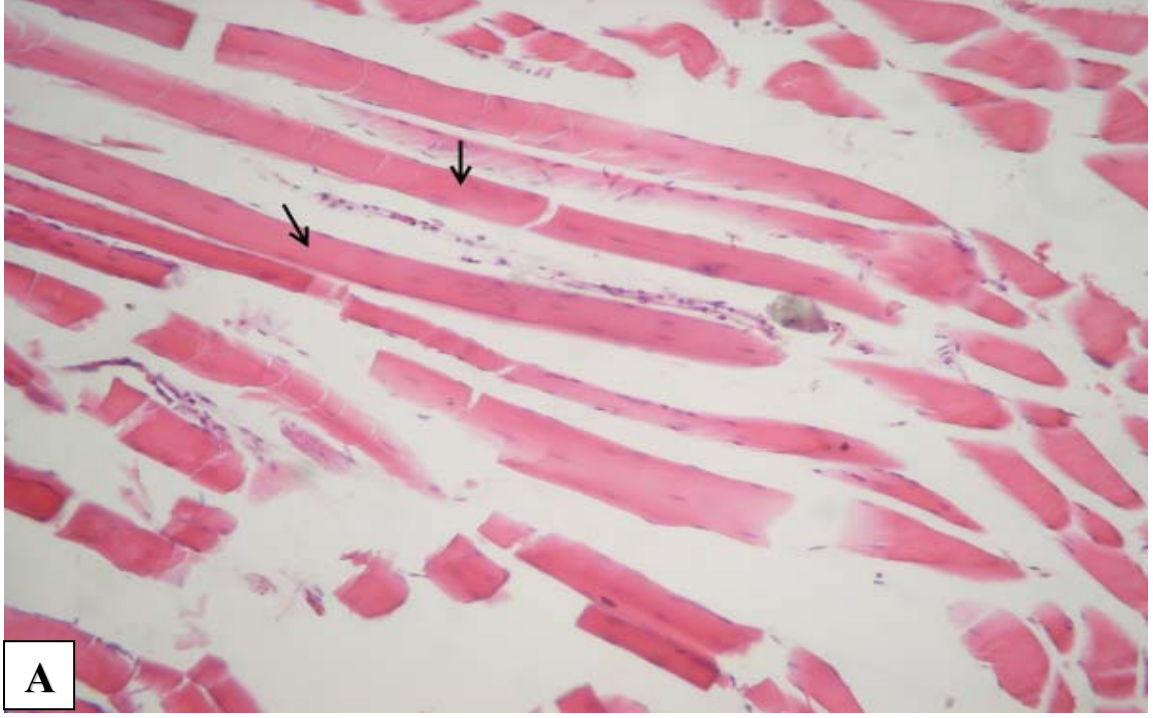
(+) skor (1 pozitif skor): hafif derecede,

(++) skor (2 pozitif skor): orta derecede,

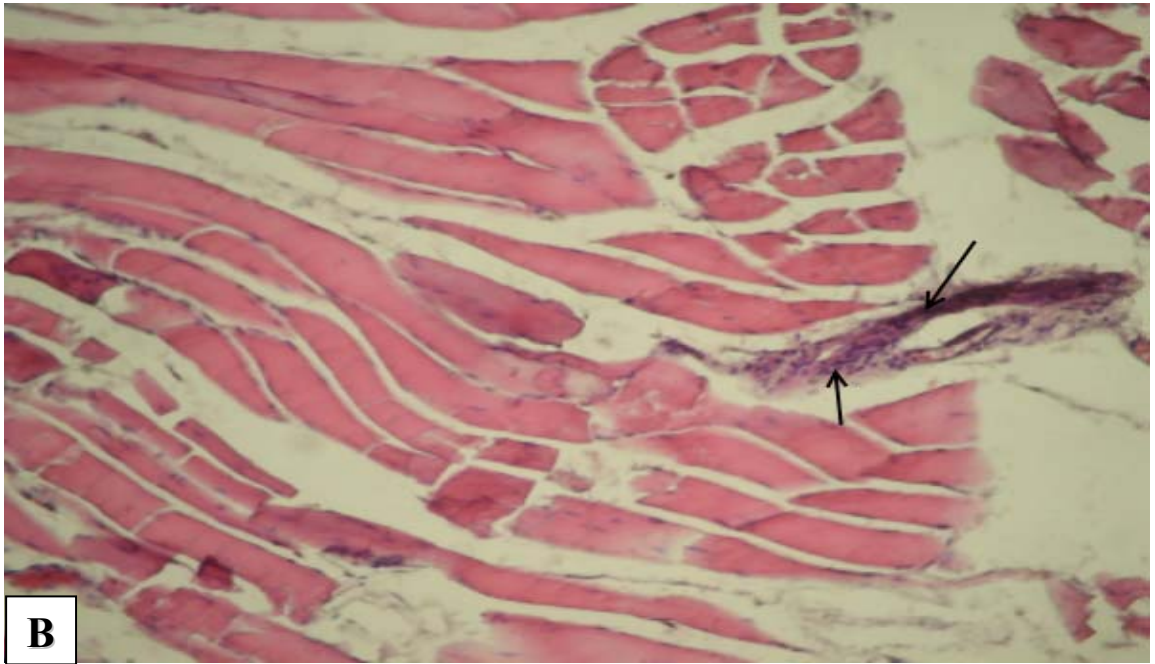
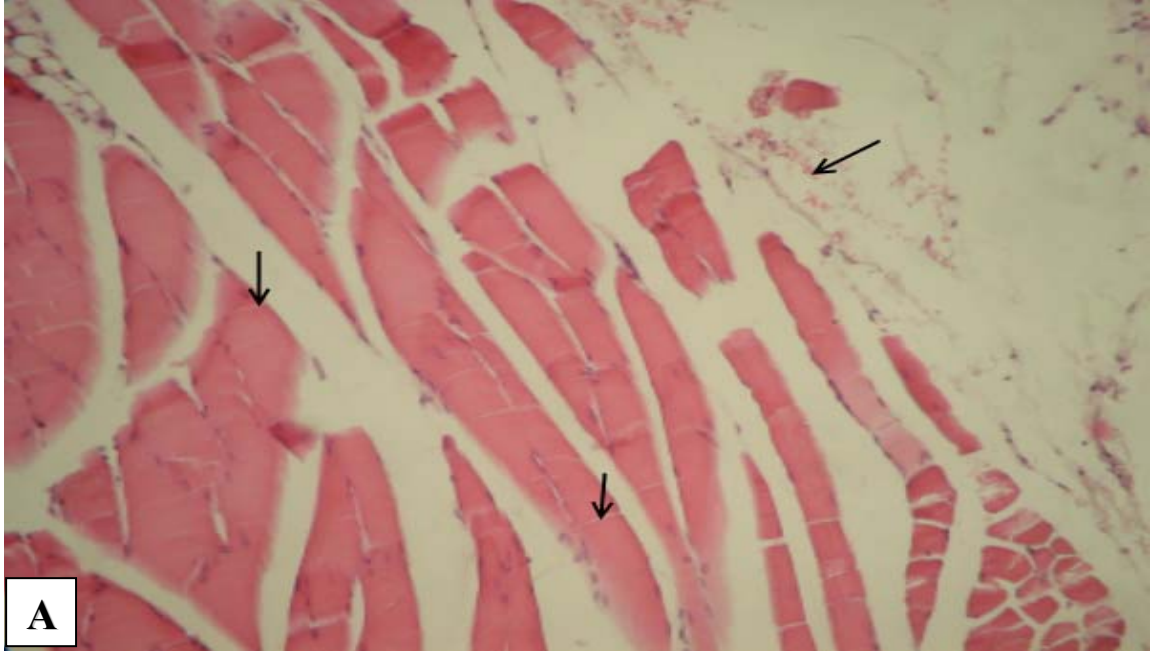
(+++) skor (3 pozitif skor): ciddi derecede yapısal değişikliği ifade etmektedir

Tablo 5: Ki-kare testine göre değerlendirilen gruplar arasında gözlenen yapısal değişikliklerin p değerleri. Belirtilen özellikler bakımından anlamlı fark bulunan gruplar koyu renkte belirtilmiştir.

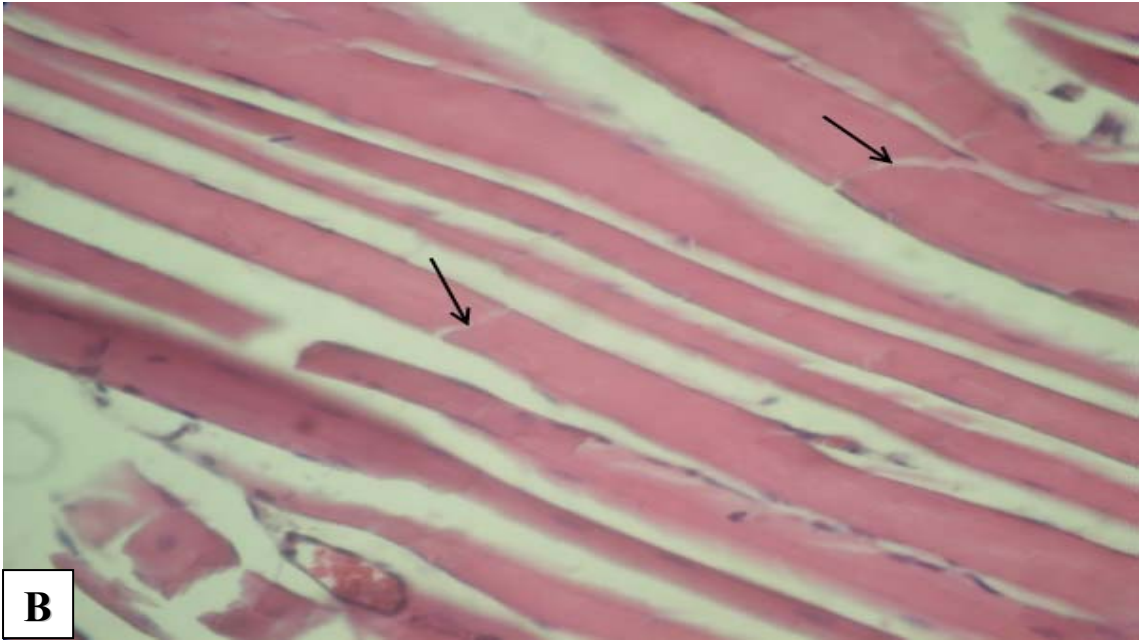
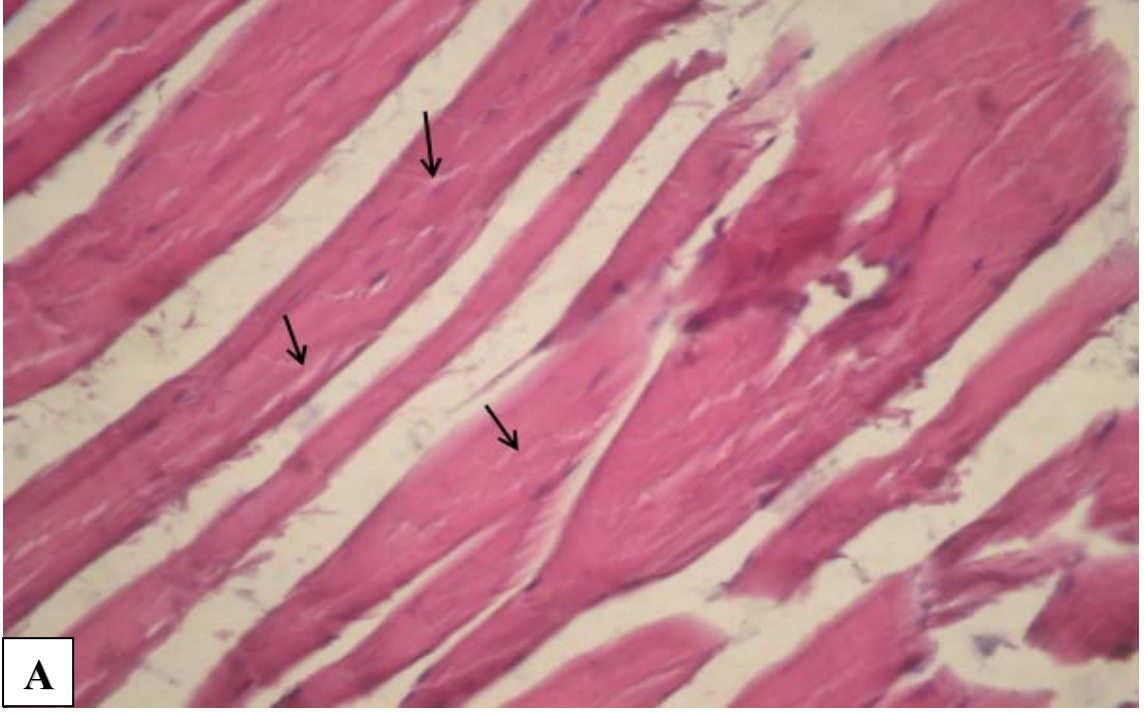
	Myoliflerde dejenerasyon	Vasküler Konjesyon	Mononükleer hücre infiltrasyonu	Çekirdek İnternalizasyonu	Hemoraji	Denervasyon
Kontrol	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Kontrol-Metamizol	p < 0,0015	p > 0,0843	p < 0,0097	p < 0,0310	p < 0,0070	p > 1,000
Kontrol-Diklofenak	p < 0,0034	p > 1,000	p > 1,000	p > 1,000	p > 0,4615	p > 0,2657
Kontrol-L-NAME	p > 0,4667	p > 1,000	p > 1,000	p > 1,000	p < 0,0333	p > 1,000
Metamizol-Diklofenak	p > 1,00	p > 0,0282	p < 0,0406	p > 0,1189	p > 0,1319	p > 0,3147
Metamizol- L-NAME	p < 0,0406	p > 0,0282	p < 0,0406	p < 0,0430	p > 1,000	p > 0,5152
Diklofenak-L-NAME	p < 0,0406	p > 1,533	p > 1,000	p > 1,000	p > 0,2424	p > 0,1933



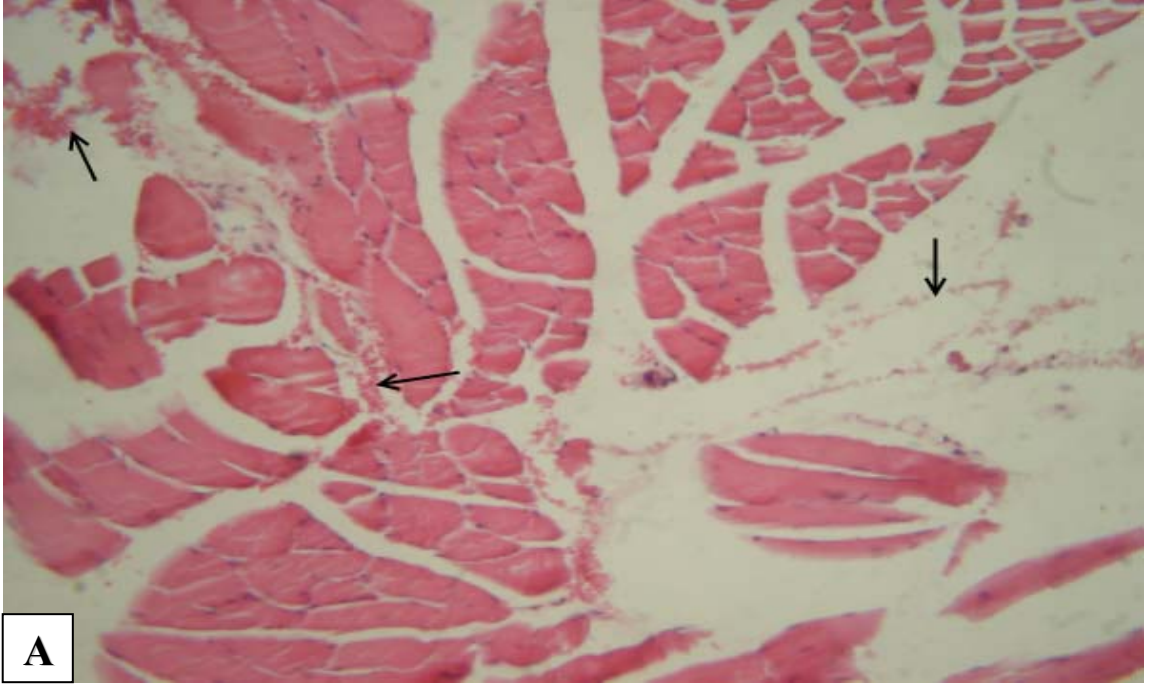
Resim 1: Kontrol grubuna ait farelerin çizgili kas dokusu. Myolifler (**A**), çizgilenmeler (**B**) ve hücrelerin çekirdekleri (yatay) normal görünümde izlenmekte (Hematoksilen-Eozin) (**AX240**; **BX480**)



Resim 2: Metamizol uygulanan fare grubuna ait çizgili kas dokusu A: Miyoliflerde dejenerasyon ve hemoraji B: mononükleer hücre infiltrasyonları gözlenmekte (Hematoksilen-Eozin) (A \times 240; B \times 240)



Resim 3: Diklofenak uygulanan fare grubuna ait çizgili kas dokusu A ve B: Metamizolde görülen patolojilerin daha azaldığını görmekteyiz. Burada sadece miyofibrinlerin dejenerasyonu gözlenmekte (Hematoksilen-Eozin) (AX480; BX480).



Resim 4: Diklofenak uygulanan fare grubuna ait çizgili kas dokusu A ve B: Hemoraji gözlenmekte (Hematoksilen-Eozin) (**AX240**; **BX480**).

4.2. İmmünohistokimyasal bulgular

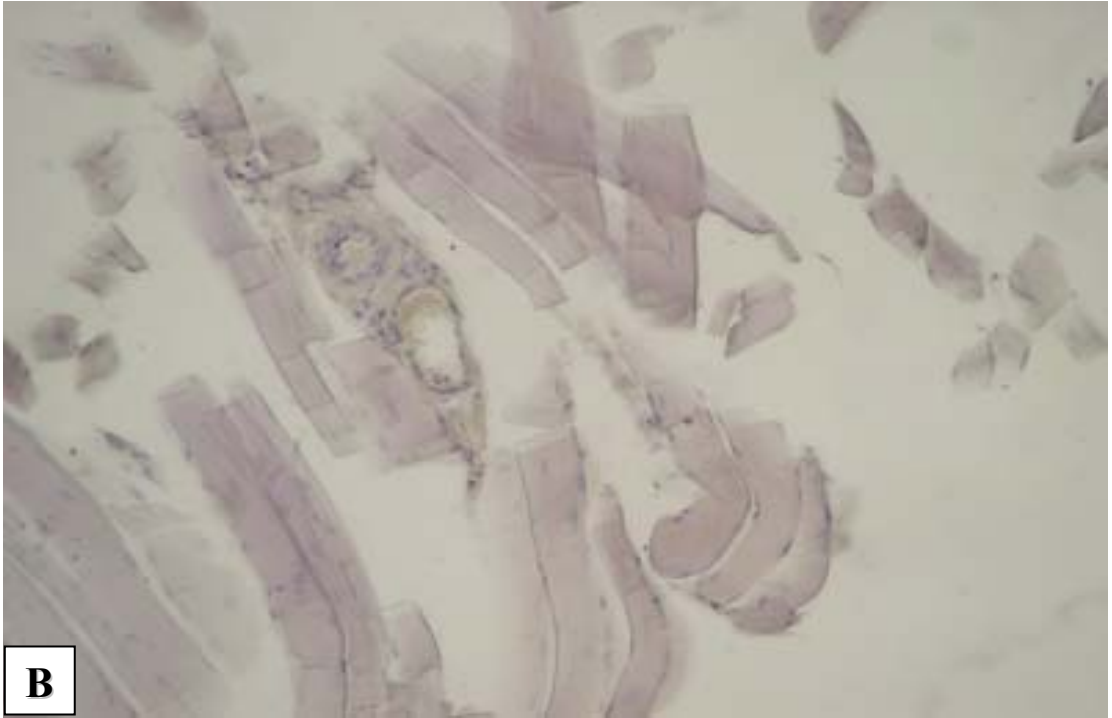
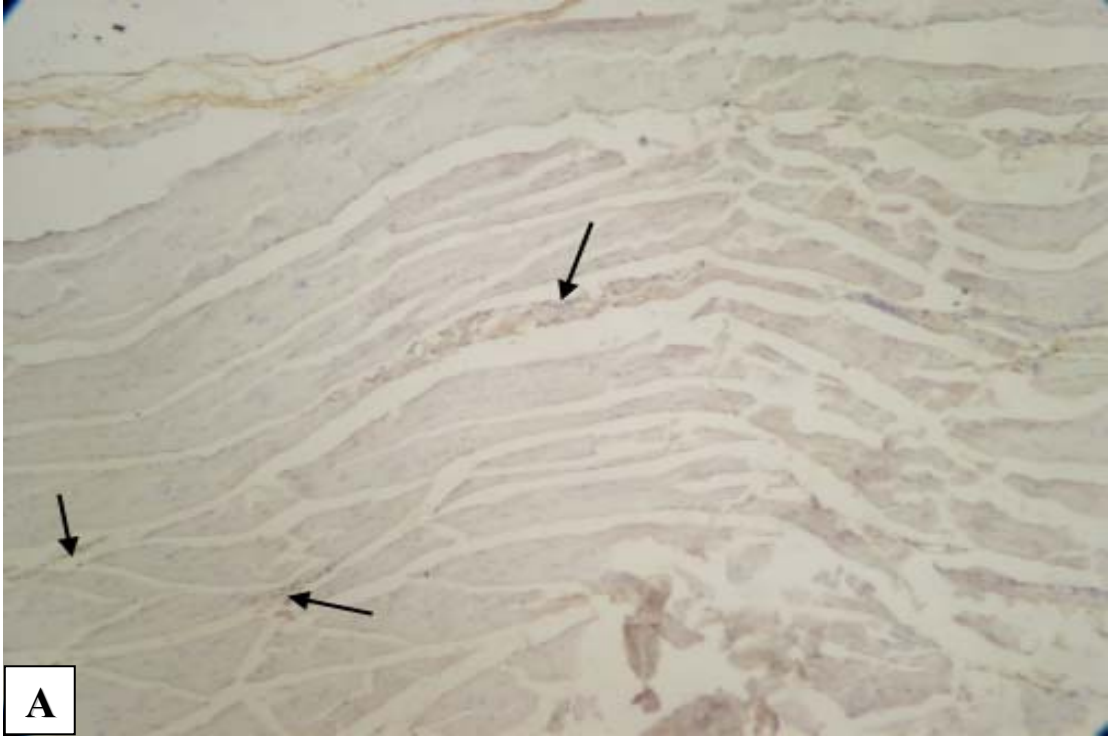
Doku kesitlerinin histopatolojik incelemesinde, kontrol grubuna ait çizgili kas dokusu içerisinde yerleşmiş olan kapiller ve bağ dokusu içerisindeki orta tip arter ve venlerde VCAM-1 ve iNOS boyamasının oldukça az olduğunu gözlemlendi (Resim 5). Bunun yanı sıra çalışma gruplarındaki doku kesitlerine ait immünohistokimya boyamalarında, NSAİ ilaçlarda (metamizol ve diklofenak) ve L-NAME de kontrol grubundan farklı bulgular elde edilemedi.

Tablo 6: iNOS ve VCAM-1 boyanma dereceleri

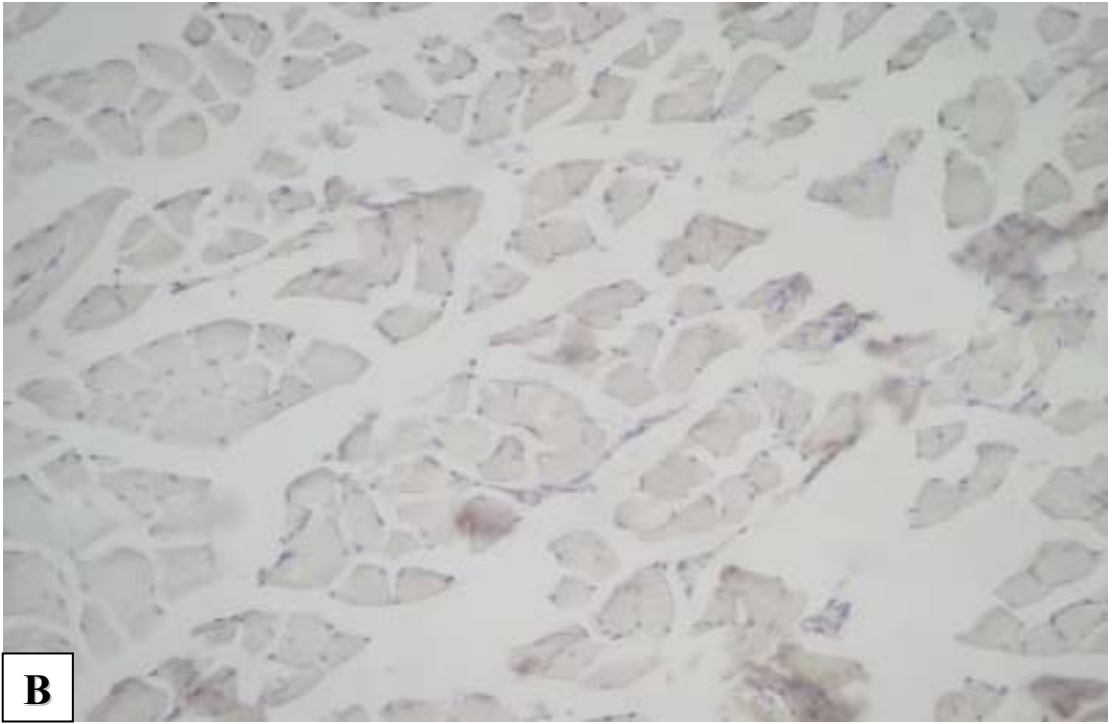
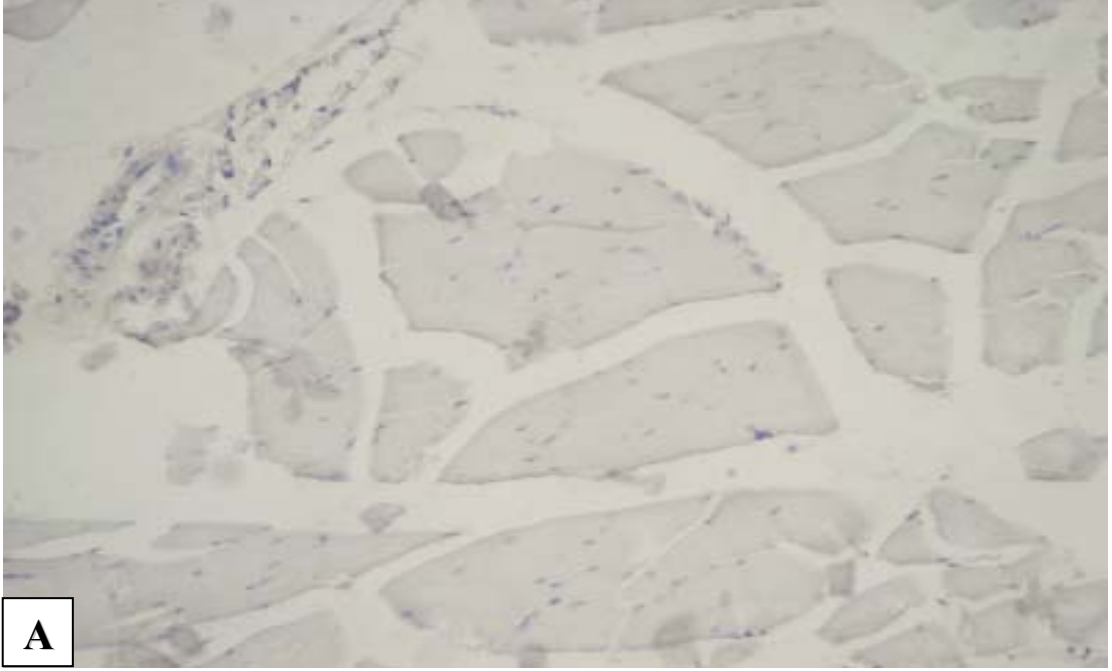
	Kontrol	Metamizol	Diklofenac	L-NAME
Boyanma derecesi	- /+	- /+	- /+	- /+



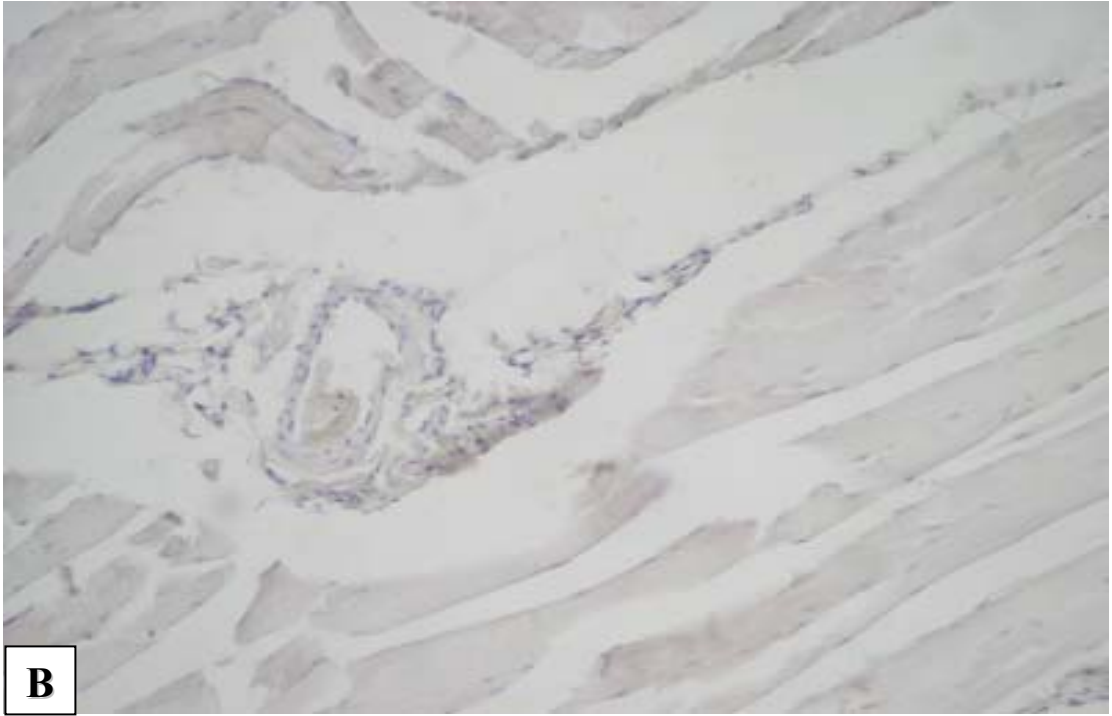
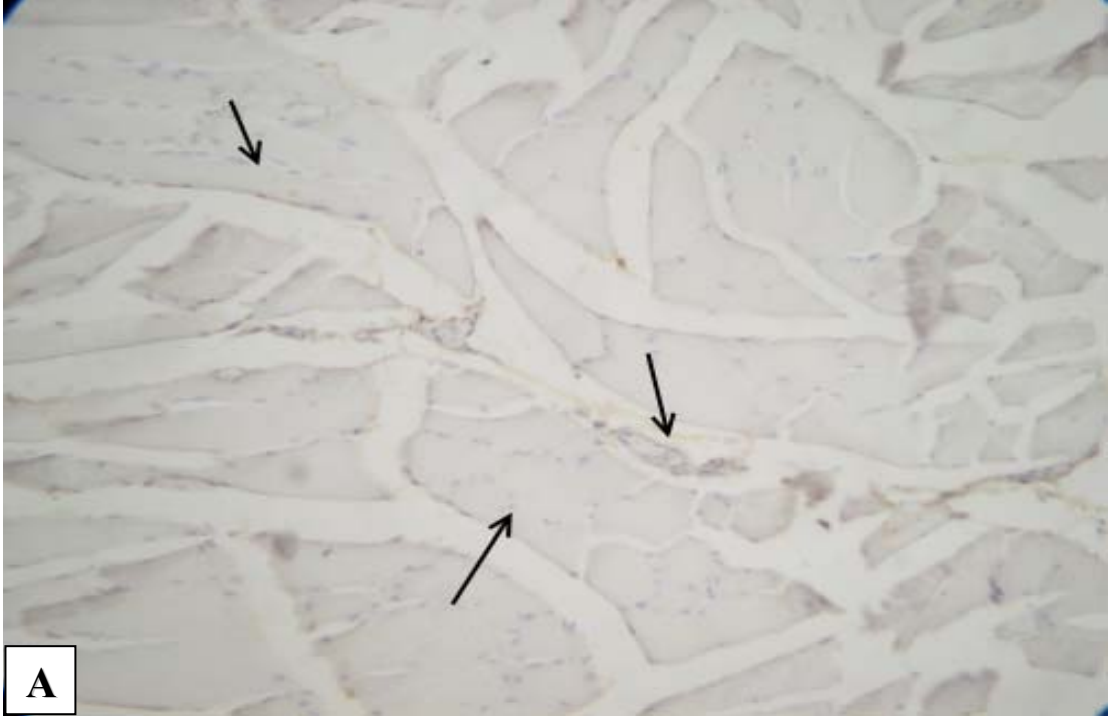
Resim 5: Kontrol grubu farelerde çizgili kas dokusu
A: (iNOS immün boyama, x240), **B:** (VCAM-1 immün boyama, x240).



Resim 6: Metamizol verilen farelerde çizgili kas dokusu
A: (iNOS immün boyama, x240). **B:** (VCAM-1 immün boyama, x240).



Resim 7: Diklofenak verilen farelerde çizgili kas dokusu
A: (iNOS immün boyama, x240). **B:** (VCAM-1 immün boyama, x240).



Resim 8: L-NAME verilen farelerde çizgili kas dokusu
A: (iNOS immün boyama, x240). **B:** (VCAM-1 immün boyama, x240).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Organizmada hücreler arası uyum yaşamın devamlılığının temel kuralıdır. Bu uyum ise çeşitli faktörler yardımıyla sağlanır. İşte bu faktörlerden birini de adezyon molekülleri oluşturmaktadır (Ergüler ve Ark. 2002).

Doku ve organ bütünlüğünün sürdürülmesiyle birlikte hücre fonksiyonlarının gerçekleşmesinde de adezyon molekülleri etkilidir (Ergüler ve Ark. 2002).

Adezyon moleküllerinin en önemli görevlerinden birisi de inflamatuvar yanıtta aldıkları roldür. Çünkü inflamatuvar yanıt çok iyi düzenlenmiş karmaşık bir olay olmakla birlikte iki kenarı keskin bir bıçak gibidir. İnflamasyonda lökosit trafiğinin bozulması veya inflamatuvar yanıtta başarısız olunması durumunda infeksiyonların kontrol edilememesi veya lökositlere bağlı aşırı doku yıkımı olabilmektedir (Sakarya 1998).

İnflamasyonda kan damarları reaksiyonun temelini oluşturmaktadır. Damar duvarını döşeyen endotel hücreleri de inflamasyon olayının önemli elemanlarından biridir.

İnflamatuvar yanıtın olduğu bölgedeki damarlarda vazodilatasyon ve kan akımı artışı meydana gelmektedir (Eken ve Çakmak 2003).

İnflamatuvar yanıtın sonradan lökosit aktivasyonu ve mikroorganizma fagositozu sonucu ortaya çıkan radikaller ve parçalanma ürünleri de hem lökosit trafiğini hızlandırmakta hem de doku yıkımını arttırmaktadır (Sakarya 1998).

Yüzey adezyon molekülleri ve ligandlarının ekspresyonu ve birbirlerine olan ilgilerinin artış ve azalışıyla seyreden çok iyi organize edilmiş bir dizi olay sonucu PMN, EH'ye bariyerini geçerek dokuya ulaşmaktadır. Bunların dışında ortama salınan Ca^{+2} ve NO gibi radikaller bu olaylar dizisinde aktive edici ve inhibe edici roller üstlenirler (Sakarya 1998).

Ortaya çıkan bu radikallerin inflamasyon bölgesinde birikmesi ise adezyon molekülleri üzerinde baskılayıcı bir etki oluşturmaktadır.

İnflamasyon esnasında damar endotelinden sentezlenen iNOS miktarı hızla artmaktadır. Bu artış inflamasyona paralel olarak takip eder. iNOS sentezinin sürekliliği ve buna bağlı yıkımı ortamda süperoksit dismutaz (SOD) radikali oluşumunda arttırmaktadır.

Bu radikalın inflamasyonun ilk zamanlarında adezyon molekülleri üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. iNOS artışı da adezyon molekülleri üzerinde pozitif yönde bir artış sağlamaktadır (NO-AD bağlantısı). Fakat ilerleyen zaman diliminde SOD birikimi damar endotelinden salınan adezyon molekülleri üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmektedir.

VCAM-1 de birçok hücre tipi tarafından eksprese edilebilen Ig süper ailesinin bir üyesidir. VCAM-1'in VLA-4 ile bağlantısı inflamatuvar hücre ve endotel arasındaki bağı kuvvetlendirmektedir (Ergüler ve Ark. 2002). VCAM-1 ekspresyonu kronik inflamasyon alanlarında özellikle belirgindir (Eken ve Çakmak 2003).

NSAİ ilaçlar olan ve kuvvetli analjezik etki gösteren diklofenak ve metamizol, inflamasyon esnasında alındıklarında tedavi edici etki göstermektedirler.

Biz çalışmamızda diklofenak ve metamizol sodyumun uzun süreli kullanımları sonrasında iNOS ve VCAM-1 üzerine etkilerini, yukarıda bahsetmiş olduğumuz durumlar göz önünde bulundurarak histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak değerlendirmeyi planladık.

Histokimyasal veriler neticesinde, metamizol ve diklofenak kullanımının uzun süreli olması durumunda, çizgili kasta yapısal değişiklikler (miyofilerde hasarlanma, vasküler konjesyon, hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonu artışı) olabileceği saptanmıştır. Dokulara ayrıca immünohistokimyasal yöntemler uygulandı. İmmünohistokimya çalışması neticesinde bulgular tam olarak beklediğimiz gibi çıkmadı. Boyanma farklılıklarına göre yapılan değerlendirmelerde kontrol ve NSAİ ilaç grupları arasında VCAM-1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ($p>1,000$) görülemedi.

İmmünohistokimyasal boyamada çizgili kas ve bağ dokusu içerisindeki damar endotelinde anlamlı boyanma farkları gözlenemedi.

NSAİ ilaçların adezyon molekülleri üzerine etkisi ile ilgili oldukça az kaynak bulunmakla birlikte, diklofenak ve metamizol sodyum kullanılarak yapılan çalışmaya rastlanmamıştır.

Yapılan son araştırmalarla birlikte adezyon moleküllerinin gelişimdeki rolü, ekspresyon paternleri ve fonksiyonları, sinyal iletimindeki rolleri ve bunun farklılaşmaya etkisi hâlâ araştırılmaktadır (Güç 2004).

Adezyon moleküllerinden özellikle integrinler embriyodan itibaren vücuttaki doku ve organların gelişmesi ve şekillenmesinde oldukça önemli roller aldığına inanılmaktadır(Güç 2004).

Adezyon moleküllerinin hem hücre içi hem de hücre dışı yapıları bulunduğu için tümörlerin yayılmasında veya tedavi edilmesinde hayati fonksiyonlara sahiptirler (Seller 2001).

Bu şekilde adezyon moleküllerinin ekspresyonunun hastalıklarda, ilaçların kullanımında ve özellikle kanserdeki prognostik değeri klinik ve temel araştırmalarda saptanarak bu moleküllerin farklılaşma ve invazyonu engelleyici özelliklerini artırıcı ilaçlarla tedavi yolları aranacaktır (Güç 2004).

Son yıllarda yapay peptitler protein fragmanları ile adeziv reseptörlerin bağlantısı da hala kurulmaya çalışılmaktadır.

Adezyon molekülleri organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için gerekli mekanizmaların çalışmasında, hücre-hücre davranışlarının belirlenmesinde dolayısıyla fonksiyonlarını yerine getirebilmesinde oldukça önemli görevler üstlenmektedir (Ergüler ve Ark. 2002).

Sonuç olarak NSAİD antiinflamatuvar ilaçların çizgili kas dokusunda bazı histopatolojik değişikliklere yol açtığı belirlendi. Fakat immünohistokimyasal olarak gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

ÖZET

NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLARIN ÇİZGİLİ KAS DOKUSUNDAKİ ADEZYON MOLEKÜLLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Organizmada hücreler arası uyum yaşamın devamlılığının temel kuralıdır. Bu uyum ise çeşitli faktörler yardımıyla sağlanır. Adezyon molekülleride bu önemli faktörlerden birisidir. Adezyon moleküllerinin inflamasyonda oynadığı rol ise hayatsaldır. Bu da adezyon moleküllerini araştırmalarda daha da cazip hale getirmektedir. Aynı şekilde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) çok kullanılmasında bu konu üzerindeki çalışmaları arttırmaktadır. Bu çalışmada, NSAİİ'lerin sürekli kullanımının çizgili kas dokusundaki adezyon molekülleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada 40 adet Swiss cinsi erkek fare kullanıldı. Fareler kontrol grubu (I. Grup), metamizol grubu (II. Grup), Diklofenak grubu (III. Grup) ve L-NAME grubu (IV. Grup) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Kontrol grubuna 10 mg/ml, metamizol ve diklofenak grubuna 20 mg/ml ve L-NAME grubuna da 10 mg/ml olmak üzere 10 gün boyunca günde bir kez intraperitoneal (ip) enjeksiyon yapıldı.

Elde ettiğimiz histokimyasal bulgular neticesinde kontrol-metamizol, kontrol-diklofenak ve kontrol-L-NAME grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Fakat immünohistokimyasal bulgular incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak NSAİİ ilaçların uzun süreli kullanımı çizgili kas dokusunda olumsuz etkiler yaratabilir. Eğer bu konu üzerine gidilip daha fazla çalışma yapılırsa yeni bulgular elde edileceğine inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Çizgili kas, Hücre adezyon molekülleri, Steroid olmayan anti-enflamatuar ajanlar, İmmünohistokimya.

SUMMARY

EFFECT OF NONSTEROID ANTIINFLAMATORY DRUGS ON ADHESION MOLECULES OF SMOOTH MUSCLE TISSUE

Intracellular consistency is the major rule of the continuity of life. This consistency is provided by several factors. Adhesion molecules is one of the these important factors. Role of adhesion molecules playing in inflammation is essential. This reason makes adhesion molecules more attractive in scientific researches. Similarly, widely usage of nonsteroid antiinflamatuvar drugs increases researches made about this subject. In this research, we aimed to investigate the effects of continous usage of non-steroid antiinflamatuvar drugs on adhesion molecules in striated muscles.

In this research 40 Swiss male Mouse were included. Mouse divided into four groups as: Control group (Group 1), methamizol group (Group II), diclofenac group (Group III) and L-NAME group (Group IV). Intraperitoneal injections was made 10 mg/ml to control and L-NAME group, 20 mg/ml to methamizol and diclofenac group once a day during 10-day period.

In the end of histochemical findings, statistical differences were found between control-methamizol, control-diclofenac and control-L-NAME groups. But, there were no statistical difference between groups in immunohistochemical findings.

In conclusion, continous usage of non-steroid antiinflamatuvar drugs can cause negative effects in striated muscles. We expect further studies will provide us new findings about this subject.

Keywords: Striated muscle, Cell adhesion molecules, Nonsteroidal anti-inflammatory agents, Immunohistochemistry.

KAYNAKLAR

Abraham L, Kierszenbaum, MD, PhD, Adhesion molecules. Histology and cell biology, 9-13.2006 Behrens J. Cadherins as Determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta Anat (Basel)* 1994;149:165–9.

Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, Smethurst P, Smith T, Levi S, Gumpel MJ, Levi AJ. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal antiinflammatory drugs. *Lancet*. 1987 Sep 26; 2(8561): 711–4.

Campbell K L, De Beaux AC, Non steroidal anti-inflammatory drugs and appendicitis in patients aged over 50 years. *Br J Surg*. Sep 1992; 79 (9): 967–8

Cristiano MP, Cardoso DC, da Silva Paula M.M & Costa Campus L. Antinociceptive effect of a ruthenium complex in mice. *Autonomic&Autocoid pharmacology* 2008; 28: 103-8

Deniz G, Saygı S. Selektif COX–2 inhibitörlerinin klinik önemi ve gastrointestinal toksisitesi olmayan yeni antiinflamatuvar ajanlar. *Tip Bilimleri Dergisi* 2000; 20; 2

Eken A, Çakmak SK. Adezyon Molekülleri ve Deri Hastalıklarındaki Rolü. *T Klin J Dermatol* 2003; 13: 183-96

Ertenli İ, Öztürk MA, Spesifik COX–2 inhibitörleri. *Romatizmal Hastalıklara Giriş*. 2000; 16: 208–16

Eryavuz MS, Ağrı Tedavisinde Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların Etki ve güvenirligi. *Novartis Med*. Aralık 2004; 12: 66

Etzioni A, Adhesion molecules their role in health and disease. *Ped Res* 1996; 39: 191-8.

Frenette PS, Denisa D, Wagner DD, Adhesion molecules- part II. *N Engl J Med* 1996; 335: 43-5.

Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-part I. *N Engl J Med* 1996; 334: 1527-9.

Ergüler G, Demir N, Demir R. Adezyon Moleküllerinin Yapısal Özellikleri ve Fonksiyonları. *T Klin J Med Sci* 2002; 313-27

Giovanni G, Giovanni P, Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX–2 selective inhibitors have different renal effects? *Nephrol* Sep-Oct 2002; 15 (5): 480–8

Gökalp O, Mollaoğlu H, Uygunsuz ilaç kullanımı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 10: 17–20

Gökçimen A, Akdoğan M, Karaöz E, Çiçek E, Malas M A, Öncü M, Yüksek doz diklofenak sodyum uygulanan sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında meydana gelen yapısal ve biyokimyasal değişiklikler. *Yeni Tıp Dergisi* 2000; 17 (2): 72–7

Güç D, Adezyon Molekülleri, *Astım Allerji İmmünoloji* 2004;2(2):95-02

Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi. Antiinflamatuvar analjezikler. 2001; 1

Hasçelik Z, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. *Sted.* Ocak 2001; 10: 25–8

Hayashi YK, Chou FL, Engvall E, Ogawa M, Matsuda C, Hirabayashi SYokochi K, Ziober BL, Kramer RH, Kaufman SJ, Ozawa E, Goto Y, Nonaka I, Tsukahara T, Wang JZ, Hoffman EP, Arahata K, Mutation in the integrin alpha-7 gene cause congenital myopathie. *Nature Genet* 1998; 19: 94-7.

Hinz B, Brune K, Cyclooxygenase–2—10 years later. *J Pharmacol Exp Ther* Feb 2002; 300 (2): 367–75

<http://bioweb.wku.edu/courses/biol566/L21AdhesionSigTransdctn.html>, 10.05.2007

<http://bme.virginia.edu/ley/integrins.html>, 08.05.2007

http://bme.virginia.edu/ley/rolling_up_close.html, 28.05.2007

<http://employees.csbsju.edu/HJAKUBOWSKI/classes/ch331/cho/complexoligosacc.htm>, 12.05.2007

<http://firstsearch.oclc.org/html/JCOB/articles/19961001/13350506/13350506.FIG2.100.jpg>, 8.05.2007

http://histemb.medicine.ankara.edu.tr/Hucre_Hucre_Hucre_Matriks_Ilişkileri.ppt

<http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/lectin/LEA05E.html>, 02.05.2007

<http://www.med.gazi.edu.tr/egitim/donem5/ftRHast/nonsteroitfatalay.htm>

<http://www.med.lu.se/expmed/forskning/lymfocytmigration>, 13.05.2007

<http://yunus.hacettepe.edu.tr/~mali/ders/hucre%20fiziyojisi.pdf>, 24.04.2007

Jung U, Ley K, Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. *J Immunol* 1999; 162: 6755-62.

Kansas GS, Selectins and their ligands: Current concepts and controversies. *Blood* 1996; 88: 3259–87.

www.aspirin-foundatain.com/uses/asprincancer/epi.html

Epidemiological studies of colorectal cancer chemoprevention by aspirin
Kayaalp S.O, Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji 11.Baskı, Ankara-
Türkiye, *Hacettepe-Taş Kitapçılık*, 2005; 851-6

Kayaalp SO, Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji Ankara: Feryal matbaası
1998 Kemler R. Classical cadherins. *Stem Cell Biol* 1992; 3: 149-55.

Ketenci A, Nonsteroid antiinflamatuvar kullanımına yeni bir bakış; COX-1,COX-2.
Prognoz. 1998; 1(4); 210-7

Kiraz S, Öztürk MA, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. *Romatizmal Hastalıklara
Giriş*. 2000; 16: 195-07

Koçar H, Halbant S, Turan M, Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaçların klinik kullanımı.
Klinik Bilimler 1997; (1): 28-46

Kotovuori A, Pessa-Morikawa T, Kotovuori P Nortamo M, Gahmberg CG. ICAM-2
and a peptide from its binding domain are efficient activators of leukocyte adhesion
and integrin affinity. *J Immunol* 1999; 162: 6613-20.

Landowski TS, Olashaw NE, Agrawal D, Dalton WS, Cell adhesion-mediated drug
resistance (CAMDR) is associated with activation of NF-kappa B (RelB/p50) in
myeloma cells. *Oncogene* 2003; 22: 2417-21.

Lee SW. H-cadherin, a novel growth inhibitory function and diminished expression
in human breast cancer. *Nature Med* 1996; 2: 776-82.

Luscinskas FW, Lawler J, Integrins as dynamic regulators of vascular function.
FASEB J 1994; 8: 929-38.

Malik AB, Lo SK, Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation.
Pharmacol Rev 1996; 48: 213-29.

Mardini IA, Fitzgerald GA. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2: A growing
class of antiinflammatory drugs. *Molecular Interventions* April 2001; 1 (1): 30-8

Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneeman M. Junctional adhesion molecule, a novel
member of the immunoglobulin super family that distributes at intercellular junction
and modulates monocyte transmigration. *J Cell Biol* 1998; 142: 117-23.

Melih Ö, Babaoglu M D. Non-Steroid antiinflamatuvar ilaçların farmakolojisi ve
gut tedavisinde kullanılan ilaçlar

Mercan R. Dismonere ve tedavisi. *Hekimler Yayın Birliği Yayını Romatizma ve Ağrı
Bülteni* cilt 1, sayı 3, 1994

Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K., Yasuda K, Takeichi M, Transformation of cell adhesion properties by exogeneously introduced E-cadherin cDNA. *Nature* 1987; 329: 341–3.

Narushima S, Spitz DR, Oberley LW, Toyokuni S, Miyata T, Gunnett CA ,Buettnner GR, Zhang J, Ismail H, Lynch RG, Berg DJ, Evidence for oxidative stress in NSAID-Induced colits in IL10-/-Mice. *Free Radical Biology&Medicine* 2003; 34 (9): 1153–66

Norian G, Clive D, Cyclo-oxygenase–2 inhibitors and the kidney: a case for caution. *Drug Saf.* 2002; 25 (3): 165–72

Ogbru O, Pharma D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Reis OTX, Raini JC, Coradi ST, Constantino DHJ, Effect of L-arginine and L-NAME treatments on polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells influx during tumor growth. *Acta Cirurgica Brasileria*-Vol.24 (2) 2009; 107-11

Oktay S. Antiinflamatuvar İlaçlar. *Farmakoloji: Nobel Tıp Kitapevleri*; 401–19

Pakulska W, Influence of sertraline on the antinociceptive effect of morphine, metamizol and indomethacin in mice. 2004 Mar-Apr; 61 (2) 157-63

Ross MH, Pawlina W, Histology with Correlated Cell and Molecular Biology. *LWW*, Philadelphia. 5th Ed. 2006; 116-117

Sakarya S, İnfeksiyonlara Karşı Konağın Savunmasında Lökosit Adezyon Moleküllerinin Rolü. *Klinik Dergisi* Cilt 11, Sayı:3, 1998; 75-81

Seller Z, Cellular Adhesion and Adhesion Molecules. *Turk J Biol* 25. 2001; 1-15

Şahin A, www.algoloji.org.tr/analjezikler *Türk Algoloji Derneği*

Tıkız C, Selektif Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri KOKSİB'ler; <http://www.ftr.org.tr/Dergi> Uçan H, Seker N, Öğüt B. Gebe ve emzicklilerde steroid ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanımı. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi* Ekim 1996; 5 (10)

Vane J, Selektif COX–2 inhibitörlerinin ortaya çıkması. COX–2 inhibitörlerine Olan inanışlar ve Gerçekler. *Abstracts From an international Symposium: 23–24 April, 2001*; 7

Wang JF Greenberg SS, Spitzer JJ, Chronic alcohol administration stimulates nitric oxide formation in the rat liver with and without pretreatmentby lipopolysaccharide. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 387-93

Werle-Haller B, Imhof BA, Integrin-dependent pathologies. *J Pathol* 2003; 200: 481-7.

Whelton A, Hamilton CW, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *The Journal of Clinical Pharmacology*: 588

[www.http://med.adu.edu.tr/akademik/bolumler/ftt/ra-tedavi.htm](http://med.adu.edu.tr/akademik/bolumler/ftt/ra-tedavi.htm). Romatoid artritinin medikal tedavisi. 06.12.2005

www.kanser-merkezi.com/kalinbarsak.htm. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSA). Öztürk B.

www.gata.edu.tr/dahilibilimler/onkoloji/kemoprevansiyon.htm

www.MedicineNet.com, Piroxicam

Yegin A, Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar. *Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel* 2004; 2 (1): 46–51

ÖZGEÇMİŞ

İbrahim Aydın CANDAN

Kişisel Bilgiler: Doğum Yeri/Tarihi : Isparta / 01.01.1982
Cinsiyeti : Bay
Medeni Durumu : Bekar
Askerlik Durumu : 2008 Ağustos'a Kadar Tecilli

İletişim Bilgileri: Ev Adresi : Davraz Mah. 3948 Sokak No:2
ISPARTA
GSM : 0555 556 43 68
E-posta : aydncandan@yahoo.com

ÖĞRENİM DURUMU

Ortaöğretim

Isparta Gazi Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı Lise)

Lisans

Süleyman Demirel Üniversitesi - Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

ISPARTA, Eylül 2000–Temmuz 2004 (Son 4 Dönem Başarı Belgeleri İle)

Yüksek Lisans

Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji
A.D

Uzmanlık Alanları:

Biyoloji Bilimleri, Biyoteknoloji, Moleküler Biyoloji, Moleküler Hücre Biyolojisi, Histoloji ve Embriyoloji.

Ayrıca Mikrobiyoloji, Biyokimya ve Hematoloji Laboratuvarlarında gönüllü staj deneyimi bulunmaktadır.

Katılan Kongreler:

- Uluslararası Katılımlı I. Ulusal İyon Kanalları ve Oksidatif Stres Kongresi (Isparta 2006)
- Uluslararası Katılımlı XI. Histoloji ve Embriyoloji Kongresi (Adana 2008)

Katılan Kurslar:

- VI. Stereolojik Metotlar ve Uygulamaları Kursu (SDÜ–2004)
- Hayvan Deneyleri Laboratuvarı Kursu

Katılan Sempozyumlar

- Apoptoz Sempozyumu

Katılan Stajlar:

- SSK Isparta Hastanesi Mikrobiyoloji, Biyokimya, Hematoloji Laboratuvarlarında 45 günlük gönüllü staj (2003)
-

Yabancı Dil: İngilizce