

ONKOLOJİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

YÜTBAT

Cilt 9, Sayı 1 | 2026





“En hakiki mürşit ilimdir, fendir.”

K. Atatürk

İçindekiler

Ön Bölüm

Dekanımızın Ön Sözü	4
Danışmanımızın Ön Sözü	5
YÜTBAT Başkanının Ön Sözü	6
Editör Ekibimiz	7

Bilimsel Röportajlar

Prof. Dr. Aylin Yaba Uçar

Hippo Sinyal Yolağı ve Testiküler Seminoma Üzerine	9
--	---

Prof. Dr. Seda Güleç Yılmaz

miRNA-17 ve Glial Tümörlerde Biyobelirteç Yaklaşımı	13
---	----

Prof. Dr. Burcu Gemici Başol

Melatonin ve Kemoterapi Etkileşimi: Kolorektal Kanser Modeli	17
---	----

Prof. Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel

Oral Lökoplaki ve İmmünolojik Biyobelirteçler	20
---	----

Prof. Dr. Soner Doğan

Kalori Kısıtlaması ve Meme Kanseri Mikroçevresi	23
---	----

Prof. Dr. Bilge Güvenç Tuna

Kolorektal Kanserde Biyobelirteç ve Mikrobiyota Analizi	29
---	----

Prof. Dr. Bala Başak Öven

Onkolojide Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Klinik Perspektif	34
--	----

Doç. Dr. Veysel Umman

Hepatoselüler Karsinomda Karaciğer Nakli Yaklaşımları	42
---	----

Özel Konuk

Prof. Dr. John Maher (King's College London)

CAR-T Hücre Tedavisi ve Translasyonel İmmünoterapi	46
--	----

ve

Sosyal Sorumluluk Faliyetleri

Dekanımızın Ön Sözü



Prof. Dr. Sina Ercan
Yeditepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi Dekanı

Değerli Okuyucular,

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Topluluğu (YÜTBAT) üyeleri tarafından ilki 2012 yılında yayınlanan dergimizin 2025–2026 eğitim-öğretim yılını kapsayan son sayısı elinizde bulunmaktadır. Tıp Fakültesi öğrencilerimiz her yıl büyük özveriyle düzenledikleri Ulusal Tıp Öğrencisi Kongreleri'nin bu yıl 19'uncusunu gerçekleştiriyorlar. YÜTBAT öğrenci kongresi, tıp fakültesi öğrencileri için akran ve meslektaşları ile bir yere gelip bilgi birikimlerini aktarma, bilimsel tartışma ortamlarına katkıda bulunma fırsatı ve tecrübesini sunmaktadır.

YÜTBAT ekibi Ulusal Tıp Öğrencileri Kongresi ile eşzamanlı olarak yayınladıkları bu dergide bu yıl onkoloji teması çerçevesinde hem dahili hem de temel bilimler alanlarından kıymetli hocalarıyla röportajlar gerçekleştirdiler.

Bunun yanı sıra, King's College London'dan Prof. Dr. John Maher ile de röportaj yaparak özellikle onkolojide yenilikçi bir yaklaşım olan CAR-T immünoterapisi üzerine birinci elden edindikleri bilgileri sizler için derlediler. Kısa bir süre sonra 25. Dönem öğrencilerini mezun etmeye hazırlanan fakültemizde, öğrencilerimizin yoğun ve zorlu tıp eğitimlerini başarıyla devam ettirmenin yanında, her yıl bilimsel seviyesi böylesine yüksek kongreler düzenlemeleri ve katılımcılarla paylaşılacak bu güzel dergiyi hazırlamaları takdire şayan bir akademik başarıdır. Bu başarılarının ileride her birini kariyerlerinde çok güzel noktalara getirecek bilimsel faaliyetlerinin habercisi olduğunu belirtmek isterim. Geleceğe yön verecek hekimlerin yetiştiği tıp fakültemizin öğrencileri de çıkarttıkları bu dergi ile bilgi ve düşüncelerini, bilimin ifade dili olan yazı ile aktarma kültürünü edinmekte olduklarını en iyi şekilde gösterdiler. Bu vesile ile öğrencilerimize hazırlamış oldukları 19. Ulusal Tıp Öğrencisi kongresinde başarılar ve siz okuyucularımıza da çok zengin bir içerikle hazırlanan bu YÜTBAT dergisi için iyi okumalar diliyorum.

Prof.Dr.Sina Ercan

Danışmanımızın Ön Sözü



Değerli Okuyucular,

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Topluluğu'nun (YÜTBAT) danışmanı olarak sizlerle bu anlamlı yayında yeniden buluşmaktan büyük bir onur ve mutluluk duyuyorum. Bu yılki bültenimizde, günümüz tıbbının en hızlı gelişen alanlarından biri olan onkolojiyi farklı boyutlarıyla ele alıyoruz. Temel bilimlerden klinik uygulamalara kadar geniş bir perspektifle hazırlanan bu sayıda, hücresel sinyal yolları, mikroRNA'ların tümör biyolojisindeki rolleri, immünoterapi uygulamaları, kanser metabolizması, mikrobiyota araştırmaları ve deneysel kanser modelleri gibi güncel araştırma konularını okuyucularımızla buluşturuyoruz. Ayrıca, karaciğer kanserinde nakil uygulamaları ve cerrahi onkolojide yenilikçi yaklaşımlar gibi güncel klinik konulara da yer veriyoruz. Bu sayıda yer alan çalışmalar, onkolojinin temel bilimlerden klinik uygulamalara uzanan çok yönlü yapısını ortaya koyarken, bilimsel araştırmaların tıbbın gelişimindeki vazgeçilmez rolünü de gözler önüne sermektedir.

**Dr. Öğr. Üyesi Elif
Çiğdem Keleş
YÜTBAT Danışmanı
Yeditepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi**

Bu sayımızda, öğrencilerimizin dönem boyunca gerçekleştirdikleri sosyal sorumluluk çalışmalarına da yer verdik. Bu çalışmalarını okurken, tıp eğitiminin yalnızca bilgi edinmekten ibaret olmadığını, aynı zamanda topluma katkı sunan hekimler yetiştirmeyi de hedeflediğini hissedeceksiniz.

Her yıl olduğu gibi, bu yıl da Türkiye'nin dört bir yanından tıp fakültesi öğrencilerini bir araya getiren 19. Ulusal Tıp Öğrencisi Kongresi, YÜTBAT tarafından başarıyla düzenlenmektedir. Bu yılın kongre teması olan "Derinden Kemiğe", multidisipliner bir bakış açısıyla ilgi çekici vaka ve operasyonları bir araya getirerek, alanlarında önde gelen akademisyenlerin katılımı ve rehberliğinde öğrencilerin bilimsel bakış açılarını geliştirmekle kalmayacak, aynı zamanda mesleki gelişimlerine de önemli katkılar sağlayacaktır.

Bu anlamlı yayının ortaya çıkmasında emeği geçen başta Dönem II öğrencimiz Mert Önen olmak üzere değerli YÜTBAT editör ekibine, katkı sunan tüm öğretim üyelerimize ve öğrencilerimize teşekkür ederim. Destekleri için Sayın Dekanımız Prof. Dr. Sina Ercan'a, Sayın Rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Durman'a ve Kurucu Başkanımız Sayın Bedrettin Dalan'a en içten şükranlarımı sunarım.

**Dr. Öğr. Üyesi Elif Çiğdem Keleş
YÜTBAT Danışmanı
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Yütbat Başkanın Ön Sözü



Mehmet Ali Er
YÜTBAT Başkanı

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Topluluğu (YÜTBAT) adına sizleri bültenimizin dokuzuncu sayısı ile buluşturmaktan büyük mutluluk ve gurur duyuyorum. Bilim, yalnızca yeni bilgiler üretmekle değil, bu bilgileri paylaşarak ortak bir anlayışa dönüştürmekle ilerler. YÜTBAT olarak her yıl hazırladığımız bültenimizle, akademik üretimi desteklemenin yanı sıra öğrencilerin bilimsel düşünceye olan ilgisini artırmayı ve bakış açısını güçlendirmeyi amaçlıyoruz. Bu yıl dergimizin temasını, modern tıbbın en dinamik ve en hızlı gelişen alanlarından biri olan onkoloji olarak belirledik. Kanser; yalnızca biyolojik mekanizmalarıyla değil, tanı yöntemlerinden tedavi yaklaşımlarına, teknolojik yeniliklerden etik tartışmalara kadar uzanan geniş kapsamıyla tıp dünyasının merkezinde yer almaya devam ediyor. Bu sayımızda kanser biyolojisinin temel prensiplerinden güncel tedavi stratejilerine, immünoterapilerden hedefe yönelik tedavilere kadar onkolojinin farklı yönlerini ele alan içeriklere yer verdik.

Sayfalar arasında ilerlerken yalnızca bilimsel yazılarla değil, aynı zamanda yıl boyunca emek veren öğrencilerimizin, akademisyenlerimizin ve dergi ekibimizin ortak çabasının izleriyle de karşılaşacaksınız. Çünkü bu bülten, akademik bir yayının ötesinde; merakın, üretkenliğin ve öğrenci dayanışmasının somut bir yansımasıdır.

Bizim gözümüzde bir doktorun sadece bilimsel yanı güçlü olmamalı. Aynı zamanda sosyal becerilerini geliştirmeli, insanlarla olan iletişimini güçlendirmeli, onların halinden anlamalı ve onlara yardım etmeyi istemeli, sevmelidir. YÜTBAT bünyesindeki doktor adaylarının bu yönlerine de katkı sağlayabilmek amaçlı olarak geçen sene kurduğumuz Sosyal Sorumluluk Ekibimiz, tüm hızıyla çalışmalarına devam etti. Geleneksel hale getirmeyi hedeflediğimiz Kütüphane projemizi bu sene Keşan/Edirne'deki Çamlıca İlkokulunda gerçekleştirdik. Yaklaşık 40 kişilik bir ekiple hayata geçirdiğimiz bu projede Diş Hekimliği Fakültesi'nden arkadaşlarımız da bizlere yardım etti. Proje kapsamında kütüphane kurulumunun yanı sıra okuldaki küçük dostlarımızla oyunlar oynadık, onlara el yıkama ve diş temizliği eğitimleri verdik. Bu projede emeği geçen başta Sosyal Sorumluluk Başkanımız Karya Turabik olmak üzere herkese gönülden teşekkür ederim. YÜTBAT olarak geleceğimiz olan çocuklarımızın eğitim hayatlarına katkıda bulunma motivasyonu bu tarz projelerimizi önümüzdeki senelerde de sürdürmeyi planlıyoruz. Zira Ulu Önderimiz Mustafa Kemal Atatürk, "Bugünün çocuklarını yarının büyükleri olarak yetiştirmek, hepimizin insanlık görevidir." demiştir. Biz de bu görev doğrultusunda ilerlemeye ve her sene birer adım daha atmaya devam edeceğiz.

9. YÜTBAT Bülteni'nin hazırlanmasında emeği geçen başta YÜTBAT Dergi Ekibi Başkanımız ve Başeditörümüz Mert Önen olmak üzere, titiz çalışmalarıyla içeriğin şekillenmesini sağlayan editörlerimize, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşarak dergimizin içeriğinin oluşmasına katkı sağlayan akademisyenlerimize, süreç boyunca özveriyle çalışan ekip arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunuyorum. Bilimsel üretimin ancak paylaşım, iş birliği ve ortak emekle anlam kazandığına inanıyor; bu derginin de bu anlayışın bir yansıması olduğunu düşünüyorum. Umuyorum ki bu sayı, sizlere yalnızca güncel bilimsel bilgiler sunmakla kalmayacak, aynı zamanda yeni sorular sormanıza, farklı bakış açıları geliştirmenize ve gelecekteki çalışmalarınız için ilham kaynağı olmasına katkı sağlayacaktır. Bilimsel merakın ve öğrenme tutkusunun her zaman yolumuzu aydınlatması dileğiyle, keyifli okumalar dilerim.

Mehmet Ali Er
YÜTBAT Başkanı

Editör Ekibimiz

Değerli Okuyucular,

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Topluluğu (YÜTBAT) olarak, sizlerle "Onkolojide Yeni Yaklaşımlar" temalı dergimizin bu sayısını paylaşmanın gururunu yaşıyoruz. Bilimsel merakın, disiplinli çalışmanın ve ekip ruhunun ürünü olan bu sayı, tıp öğrencilerinin yalnızca bilgi tüketen değil; aynı zamanda bilgi üreten bireyler olma yolculuklarının somut bir yansımasıdır.

Bu sayıda, onkolojinin hem temel bilimler hem de klinik uygulamalar açısından hızla dönüşen doğasını yansıtan geniş bir içerik sunmayı amaçladık. Moleküler düzeyde kanser biyolojisini anlamaya yönelik çalışmaların yanı sıra, güncel tedavi yaklaşımları, immünoterapi, transplantasyon ve biyobelirteç araştırmaları gibi translasyonel öneme sahip konulara da yer verdik. Bu kapsamda, farklı disiplinlerden değerli akademisyenlerle gerçekleştirilen röportajlar aracılığıyla, bilimsel bilginin üretim sürecine ve klinik pratiğe nasıl yansıdığına dair çok yönlü bir bakış açısı sunmayı hedefledik.

Özellikle King's College London'dan Prof. Dr. John Maher ile gerçekleştirdiğimiz görüşme, immünoterapi alanında çığır açan CAR-T hücre tedavisinin bilimsel arka planı ve geleceği hakkında önemli bir perspektif sağlamıştır. Bunun yanı sıra, karaciğer nakli, kanser metabolizması, mikrobiyota, biyobelirteçler ve hücrel sinyal yolları gibi farklı başlıklarda yapılan röportajlar, onkolojinin ne denli multidisipliner bir alan olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

Bu sayının hazırlanmasında emeği geçen tüm akademisyenlerimize, katkı sağlayan öğrenci arkadaşlarımıza ve editör ekibimize teşekkür ederiz. Bilimin paylaşım ile anlam kazandığına inanıyor, bu derginin okuyucularına ilham vermesini temenni ediyoruz. Keyifli okumalar dileriz.

Mert Önen
YÜTBAT Dergi Ekibi Başkanı

Editör Ekibimiz



Mert Önen
Başeditör



Leylanur Özçelik
Editör



**Hayrunisa
Hazal Bulut**
Editör



Serap Su Göçer
Editör

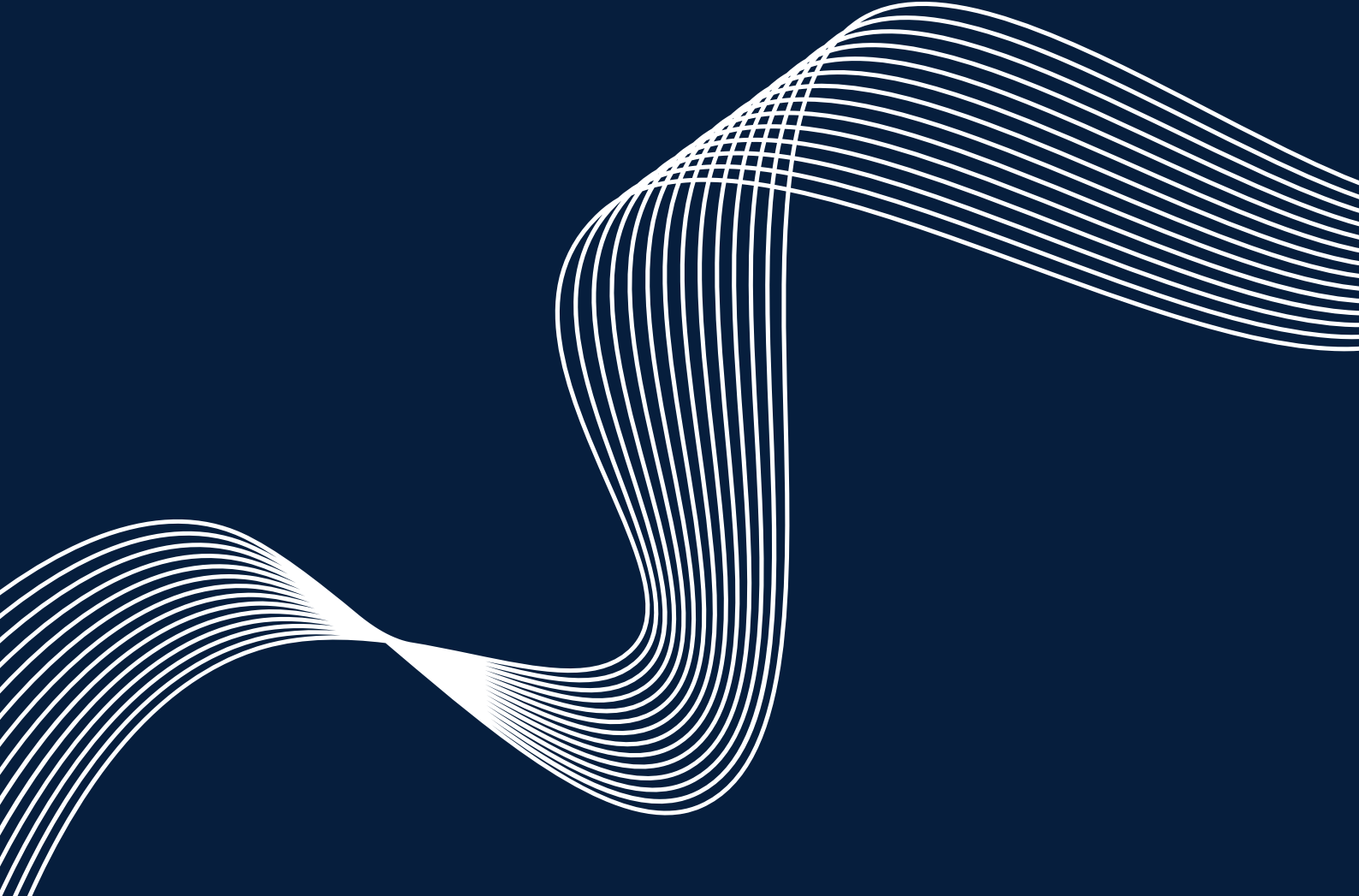


Ezgi Doğan
Editör

**Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bilimsel Araştırma Topluluğu**

SUNAR

Onkolojide Yeni Yaklaşımlar



Röportaj: Prof. Dr. Aylin Yaba Uçar



Hippo signaling pathway in human testis and seminoma: anticancer effect of verteporfin on human seminoma TCam-2 cells

Prof. Dr. Aylin yaba Uçar

Hakkında

Prof. Dr. Aylin Yaba Uçar, 2002 yılında Akdeniz Üniversitesi'nden fen-edebiyat fakültesinden mezun olmuştur. 2004 yılında yüksek lisansını ve 2011 yılında doktorasını Akdeniz Üniversitesi'nden Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji bölümünden bitirmiştir. 2011 yılında İstanbul Bilim Üniversitesi, 2014'te İstanbul Medipol Üniversitesi'nde yardımcı doçent olarak çalışmıştır. 2015'te Yeditepe Üniversitesi'nde doktor öğretim üyesi olarak gelen Prof. Dr. Aylin Yaba Uçar, 2023'den beri Yeditepe Üniversitesi'nde profesör olarak kariyerine devam etmektedir.

Dr. Aylin Uçar'ın 2025 yılında Journal of Molecular Histology'de yayınlanan "Hippo signaling pathway in human testis and seminoma: anticancer effect of verteporfin on human seminoma TCam-2 cells" isimli makalesini bu röportajda ele almaktayız.

Makale Üstüne

Benim primer çalışma alanım üreme biyolojisi ve infertilite. Bu çalışmaların içerisinde pandemi döneminde yeni bir alan daha oluşturmuş olduk ve testiküler seminoma (testislerin sperm üreten germ hücrelerinden köken alan, genellikle 20-35 yaş arası erkeklerde görülen yavaş büyüyen ve radyoterapiye oldukça duyarlı bir kanser türüdür) üzerine yoğunlaşmaya başladık. Aslında bu benim akademik hayatımın ilk yıllarında başladığım ama daha sonra ara vermek zorunda kaldığım bir alandı. Testiküler seminoma, Türkiye'de ve tüm dünyada aslında hiç azımsanmayacak bir sıklıkla karşımıza çıkıyor ve bir infertilite nedeni. Tedavisine yönelik yapılan bir takım cerrahi işlemler ve terapiler mevcut ama hala hem cost-effective hem de hastanın refahı açısından daha etkili terapilerin gelişmesine ihtiyaç var. Biz de buradan yola çıkarak bu çalışmaya yöneldik.

Bu çalışmada kullandığımız sinyal mekanizmasını biz erken embriyonik gelişimde çalışıyorduk. Hippo sinyal yolağı organ büyüklüğünün belirlenmesinde ve hücre büyümesinde oldukça etkili. Erken embriyonik gelişimde de zigottan blastokist aşamasına geçene kadar embriyodaki hücrelerin kaderinin belirlenmesinde çok etkili. Biz de acaba testiküler kanserde; kanser hücrelerinin kaderinin belirlenmesinde, proliferasyonunda, bu hücrelerin göç etmesinde bu sinyal yolağı etkili olabilir mi diye düşündük. Sonra baktık evet bu sinyal yolağının ekspresyonu farklılık gösteriyor. O zaman bir inhibitör verirsek eğer, bu sinyal yolağını inhibe edersek, acaba kanser hücrelerinin büyümesini, göç etmesini engelleyip apoptosunu indükleyebilir miyiz?

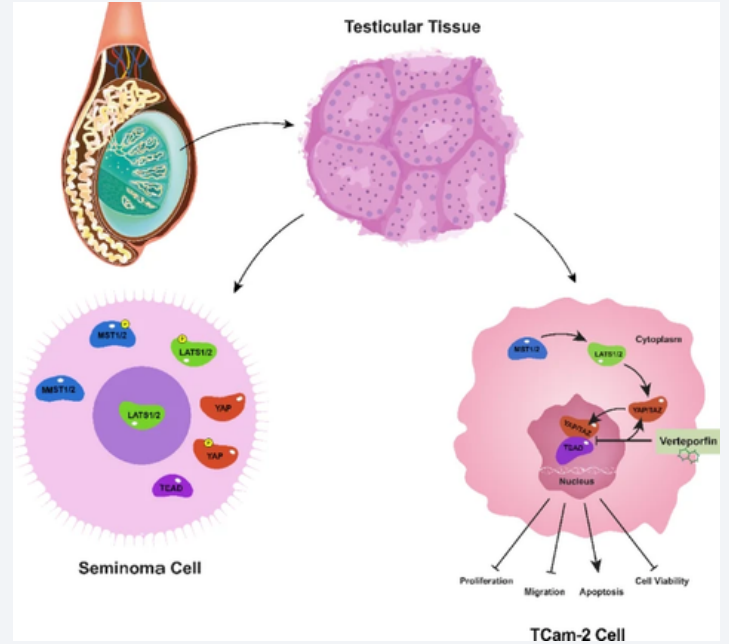
Röportaj: Prof. Dr. Aylin Yaba Uçar

Çünkü biz kanser hücresi bölünemesin, büyüyemesin, göç edemesin, başka bir yere metastas yapamasın ve apoptoza gitsin istiyoruz. Tüm bunlar olurken de sağlıklı hücelere minimum zararla biz bu işi başaralım istiyoruz. Bu bağlamda biz hippo sinyal yolağının inhibitörü olan verteporfini seçtik. Aslında verteporfin gözle ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılıyor ve farklı modifikasyonlarla farklı alanlarda da kullanılmış ama testiküler kanserde ilk defa biz göstermiş olduk. Bu bağlamda yaptığımız çalışmalarda da çok etkili olduğunu gördük; hücrenin proliferasyonunu ve migrasyonunu azaltıyor, apoptozunu artırıyor, hücre nekroza gidiyor. Tüm bunları gördüğümüzde gerçekten çok heyecanlandık. Bu bulgular umut verici, sonuçta bu bir temel bilimlerden çıkan bir çalışma ancak klinikte dikkat çekecek ve ilerde terapatik etkisinin değerlendirilebileceği bir çalışma olacak.

Sinyal Yolağı Üzerine

Güzel bir grafik abstrak nezdinde bir çizimimiz var. Seminoma hücrelerinde bu hippo sinyal yolağının iki ayrı reaksiyonu var. Hippo sinyal yolağı "on" olabilir "off" olabilir. On olduğunda farklı bir mekanizma işliyor off olduğunda farklı bir mekanizma işliyor. Gördük ki hippo sinyal yolağı, seminoma hücrelerinde proteinlerin sitoplazmadan çekirdeğe geçişini tetikliyor. Biz hippo sinyal yolağının bir bileşeni olan YAP'ın fosforilasyonu üzerinden, yani daha ana bir bileşen üzerinden ilerlemek istedik.

Hippo sinyal yolağı çok enteresan bir sinyal yolağı. Bununla ilgili bizim farklı çalışmalarımız da var, derlemelerimiz de var. Hippo sinyal yolağı eğer "on" ise var olan bu hippo sinyal yolağında görev alan proteinler, örneğin baktığımız YAP proteini, fosforile oluyor ve sitoplazmada kalıyor. Ama "off" olduğu durumda YAP direk çekirdeğe transloke oluyor, fosforile olmuyor ve burada TEAD transkripsiyon faktörü ile birlikte complex oluşturuyor, bu şekilde farklı transkripsiyon faktörlerinin stimüle olmasını sağlıyor. Şimdi bu bizim için neden önemli? Hücrelerin doğasını düşünelim. Bir hücre ne yapabilir; proliferere olabilir, göç edebilir, survive edebilir, bölünebilir, ölebilir. Söz konusu eğer kanser hücresi ise biz ne istiyoruz?

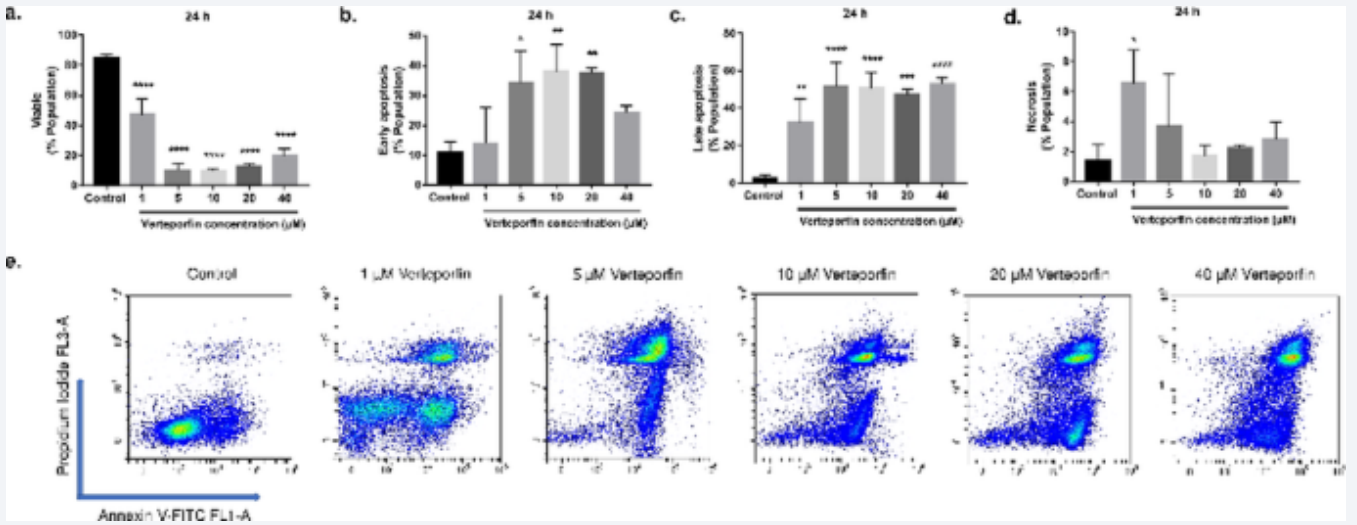


Şekil 1. Hippo sinyal yolağı

Bu hücrenin büyüklüğü küçülsün, bölünemesin, canlılığını sürdürmemesin ve ölsün istiyoruz. Bu amaçla biz zaten doz ve süre bağımlı olarak verdiğimiz ilacın etkinliğini değerlendirmek istedik. Çünkü hücre buna daha farklı sürelerde farklı cevaplar verebilir. Bir de her kanser hücresi de aynı değil. Tcam-2 hücrelerini (testiküler seminoma hücreleri) kullandık, bu hücreler bize Berlin'de bir üniversitenin patoloji bölümünden hediye olarak geldi. Bu hücreler hastadan izole edilmiş olan hücreler ve ölümsüzleştirilmiş hücreler. Oldukça da dirençli. Her kanserin ilaca verdiği cevap çok farklı, verteporfinin farklı kanserlerdeki dozu bizim burada kullandığımızdan farklı. Farklı olması da çok normal. Tcam-2 hücreleri yani testiküler seminoma hücreleri biraz daha dirençli bir kanser türü olarak karşımıza çıktı. Bu bağlamda mesela buradaki hücre göçü grafiğinde farklı sürelerle baktığımız zaman 72. saatte artık apoptoz oranının artan doza bağlı olarak iyice arttığını görüyoruz. Bu da bize Hippo sinyal yolağının "off" durumuna geçtiğini gösterdi.

Verteporfinin Etkisi Üzerine

Hücrelerin apoptoza gittiğini gösterdik. Doz bağımlı olarak çalıştık. Yani letal doza kadar deneme yapıyoruz ve yaptığımız doz bağımlı çalışmada artan dozla birlikte apoptoza gitme oranının artırdığını gösterdik. Bunu protein düzeyinde ve flow cytometry yöntemiyle de gösterdik. Çalışmada confocal görüntülerimiz de var, proteinin lokalizasyonunu ve intensitesini ölçüyoruz. Sadece doz bağımlı değil aslında süre bağımlı da yaptık bunu. Yani 24, 48, 72. saatlerde nasıl reaksiyon verdiğini inceledik. Çünkü belki daha akut bir etkisi olabilir ya da daha zamana yayılan bir etkisi olabilir. Bunu görebilmek adına üç günlük bir süre belirlemiştik ve üçüncü güne gittiğimizde bu oranların daha etkili bir şekilde değiştiğini gördük.



Şekil 2. Verteporfin dozunun artışı ile apoptozun seviyesinin flow cytometry ile gösterimi

Sonuçta verteporfinin çekirdekte transkripsiyonun inhibe olmasını sağlığını gördük. Verteporfinden başka inhibitörler de var tabii ki hippo sinyal yolağı üzerinde etkili olan. Burada parantez açmam gerekirse aslında diğer inhibitörlerin etkisi de değerlendirilebilir, hala gösterilmemiştir. Başka inhibitörler de olabilir ve bu inhibitörler henüz denenmemiş durumda dolayısıyla yeni öğrenci projeleri için de fikir vermiş olayım.

Güncel Çalışmalarınız Üzerine

Şu anda seminoma üzerine farklı çalışmalar da yürütüyoruz. Bir tanesini hatta tamamlamak üzereyiz. Şimdi tam olarak açıklamıyım, daha yayına göndermedik çünkü. Yaklaşık bir yıldır üzerine çalıştığımız bir proje. Yine farklı bir inhibitörü denedik. Bu inhibitörün etkinliğini bu çalışmada olduğu gibi sadece in vitroda (canlı organizma dışında, laboratuvar ortamında) değil aynı zamanda in vivo da (canlı organizma içerisinde) test ettik. Testiküler seminoma hücrelerini, herhangi bir immün cevap oluşturmayacak bir farenin testis dokusunun içine enjekte ettik ve büyümelerine izin verdik. Bununla beraber insan testiküler seminoma hücrelerinin verilmesi üzerine farede testiküler seminomanın geliştiğini gösterdik. Sonra farklı dozlarda bu ilacı, hücre kültüründe zaten denemiştik bizim için optimum dozları belirlemiştik, in vivo da nasıl olacak diye hayvana intraperitoneal (karın içi) olarak verdik. Yine farklı dozlarda tümörün nasıl cevap verdiğini gördük. Düşük dozda etkili olmadı ancak yüksek dozda tümörün tamamen testis dokusundan temizlenmesini sağladı. Bu da bizi çok heyecanlandırdı. Apoptoz üzerinde çok etkili. Yine doz bağımlı olarak; apoptozu müthiş indüklüyor, proliferasyonu düşürüyor ve hücre migrasyonunu inhibe ediyor. Orada da farklı bir sinyal mekanizması üzerinden gitmiştik. Hücrelerde aneuploidiye (hücrelerin kromozom sayısında yanlışlık olması) neden oluyor, bunun neticesinde sağlıklı bir bölünme gösteremiyorlar ve apoptoza gidiyorlar.



Unraveling the Impact of miRNA-17 in Glial Tumors and Cerebral Metastases: A Step Towards Enhanced Diagnosis and Prognosis

Prof. Dr. Seda Güleç Yılmaz

Hakkında

Prof. Dr. Seda Güleç Yılmaz 2002 yılında İstanbul Üniversitesi'nin fen fakültesi biyoloji bölümünden mezun olmuştur. Yüksek lisansını yine İstanbul Üniversitesi'nde, histoloji ve embriyoloji alanından yapmıştır. 2016 yılında doktorasını Yeditepe Üniversitesi'nden moleküler tıp alanından tamamlayan Prof. Dr. Seda Güleç Yılmaz, Yeditepe Üniversitesi'nde tıbbi biyoloji anabilim dalında çalışmaktadır.

MiRNA üstüne

Çoğunlukla son yıllardaki yayınlarım, biyomarker (Vücuttaki normal veya anormal süreçleri belirten; kan, doku veya sıvılarda ölçülebilen moleküllerdir.) olarak miRNA'ların (mikroRNA) etkinliğini belirlemek üzerinedir. Öncelikle şu soruyla başlayalım: miRNA'lar nereden çıktı? Son dönemlerde oldukça popüler hale geldiler; özellikle miRNA üzerine alınan Nobel Ödülü (2024 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü) ile bu alan daha da güncel ve dikkat çekici bir hale geldi.

MiRNA'lar aslında bir gen düzenleme sistemidir. Genlerimiz ve bu genlerin ifadeleri vardır; DNA'dan RNA'ya (transkripsiyon), RNA'dan proteine (translasyon) geçiş süreçleri gerçekleşir. Genlerin nasıl çalıştığını doğrudan incelemek insan çalışmalarında oldukça kısıtlıdır çünkü bunu ancak canlı dokular üzerinden gözlemleyebiliriz. Ancak bu genlerin nasıl çalıştığını, neye dönüştüklerini ve proteine dönüşürken izledikleri yolu anlamamız gerekir. İşte miRNA'lar burada devreye girer. Temelde anlamaya çalıştığımız soru şudur: Kansere dönüşen glial hücrelerde ne değişmektedir ki kanser oluşmaktadır?

MiRNA'lar tek zincirli, kısa nükleotidlerden oluşur; protein kılıfı ile korunur ve veziküller aracılığıyla taşınırlar. Nonspesifik (spesifik olmayan) etkilere sahiptirler; yani bir miRNA birden fazla hedefi etkileyebilir. MiRNA'lar veziküller aracılığıyla taşındıkları için stabildir ve tespit edilebilir yapılardır. Bu sayede gen ifadesi hakkında bilgi veren bu molekülleri kandan izole etmek mümkündür. Bu da onların biyomarker olarak kullanılabilirliğini gündeme getirir: Tespit edilebilirler mi ve klinikte kullanılabilirler mi?

Makale Üstüne

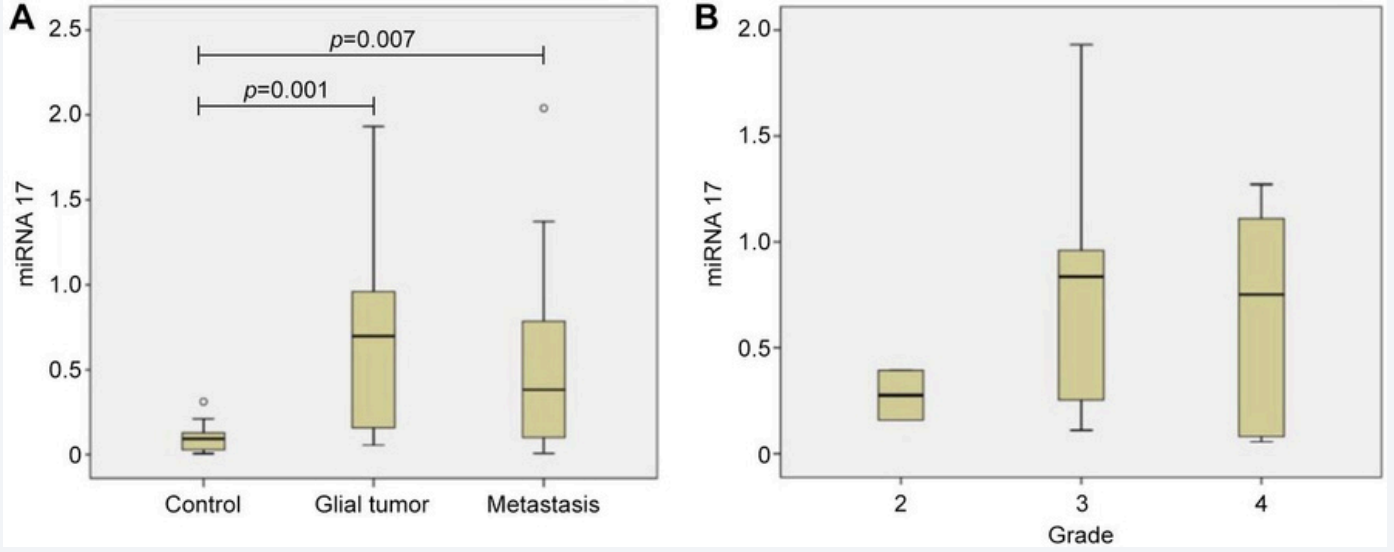
Bu çalışmada, glial hücreler (Glial hücreler, sinir sisteminde nöronları çevreleyerek yapısal destek sağlayan, besleyen, yalıtın ve koruyan temel destek hücreleridir.) tümörleştğinde genlerin ekspresyon (RNA ve protein üretmek için bir geni "açma" işlemine gen ekspresyonu denmektedir.) paterninin nasıl değiştüğünü inceledik. MiRNA'lar bize bu konuda dolaylı bilgi sağlar. Aynı zamanda, hastalık karakterizasyonunda referans olabilecek biyomarker adayları olmaları önemli bir avantajdır. Burada şu soruyu ele aldık: Beyni açmadan, yalnızca kandan glial tümör varlığına dair kanıt elde edebilir miyiz? MiRNA'lar bu noktada avantaj sağlar çünkü kandan izole edilebilirler ve dokuda olan biteni dolaylı olarak ölçmemize imkân tanırılar. Örneğın, belirli bir inceleyebilirsiniz. Bu genler hastalığın agresifliğini etkileyebilir. MiRNA'nın artması ya da azalması, hedeflediği genlerin aktivitesini değiştirir ve bu da bize referans sağlar. Ancak miRNA'nın artması ya da azalması tek başına genellenemez; bu durum tamamen hedeflediği genlerle ilişkilidir. Örneğın, bir miRNA artıp apoptotik yolakları (Apoptotik yolak, genetik olarak programlanmış bir şekilde kendi kendilerini yok etmesi sürecidir.) baskılıyorsa bu durum prognozu olumsuz etkileyebilir. Tersine, miRNA azaldığında kontrol ettiği proliferasyon (hücrenin sayıca artması) genleri daha fazla eksprese olabilir ve bu da kanserleşmeyi artırabilir.

MiRNA'lar ne yapar? DNA'dan transkripsiyon ile oluşan mRNA, nükleustan sitoplazmaya geçtiğinde miRNA'lar da bu süreci takip eder. MiRNA'lar translasyon öncesinde mRNA'yı kontrol ederek proteine dönüşümünü düzenler. Bu düzenleyici rol, kanserleşme sürecinde kritik olabilir. Örneğın, bir miRNA proliferasyon genlerini baskılıyorsa koruyucu etki gösterebilir; ancak bu miRNA'nın azalması durumunda söz konusu genler artar ve kanserleşme hızlanır. Bu nedenle miRNA düzeyleri tanısal kriter olarak kullanılabilir. MiRNA'ların sağladığı dolaylı bilgi sayesinde dokuda kanser olup olmadığı, varsa düzeyi ve ilerleme durumu hakkında fikir edinilebilir. Kanserle ilişkili gen ekspresyon paternlerini kontrol eden miRNA'ları belirleyerek, hastalıkta meydana gelen değişiklikleri kandan tespit etmek mümkündür.

Röportaj: Prof. Dr. Seda Güleç Yılmaz

Bu çalışmada şu soruya odaklandık: MiRNA'lar glial tümörlerin metastazı (başka bölgelere dağılması) hakkında bilgi verebilir mi? Sonuç olarak, miRNA-17'nin glial tümörler için potansiyel bir biyomarker olabileceğini gösterdik.

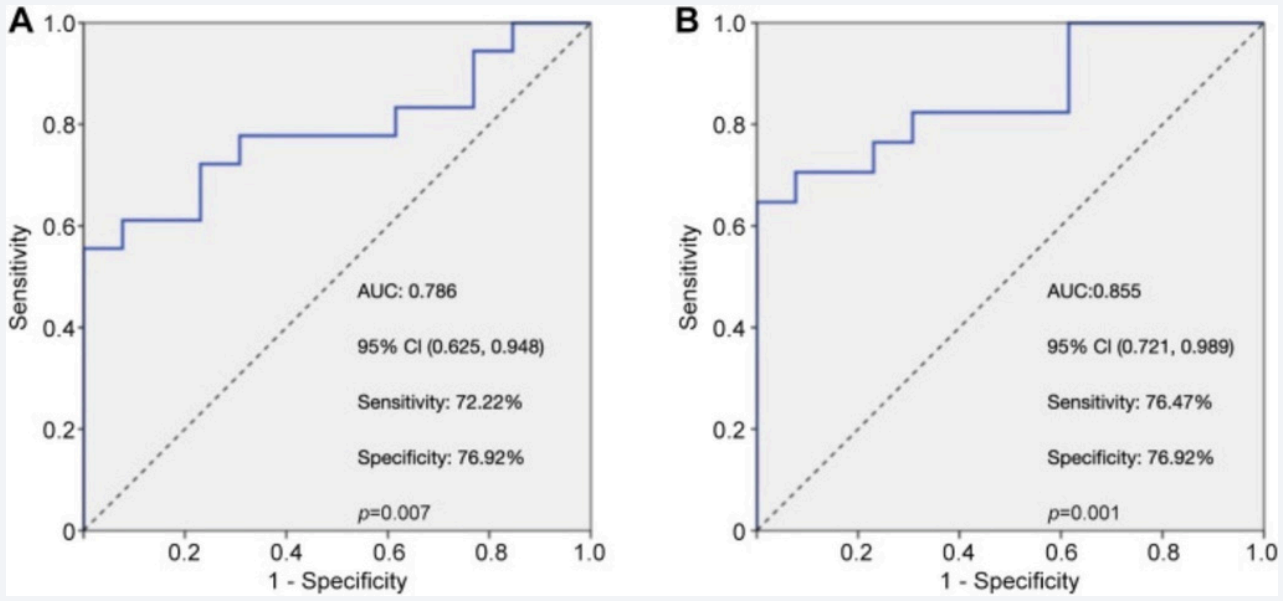
Çalışmada glial tümürlü hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Glial tümürlü hastalarda miRNA-17 seviyesinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu durum, bu miRNA'nın hedeflediği genlerin baskılandığını düşündürmektedir. Ayrıca hastalar kendi içinde, metastazı olan ve olmayan gruplar olarak da karşılaştırıldı. MiRNA seviyesi hastalık ilerledikçe artış göstermektedir. Bu da miRNA-17'nin hedef geninin muhtemelen tümör baskılayıcı bir gen olduğunu düşündürür.



Şekil 1. miRNA-17 ekspresyonu; normal dokuda (kontrol), glial tümörlerde ve serebral metastazlarda (A) ve glial tümör derecesine göre (B).

Metastaz açısından değerlendirildiğinde ise beklenen kadar güçlü bir ilişki bulunmamıştır. MiRNA-17 tümör gelişimi için iyi bir belirteç olsa da metastaz için yeterli değildir. Metastaz sürecinde farklı moleküler mekanizmalar rol oynuyor olabilir. Buna karşılık, hastalığın şiddeti ile miRNA düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Bir biyomarkerın değerlendirilebilmesi için sensitivite yani duyarlılık ve spesifite yani özgüllük önemlidir. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ne kadar yüksekse biyomarker o kadar başarılıdır. Bu çalışmada sensitivite ve spesifite değerleri birbirine yakın bulunmuştur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik kullanım açısından sınırlıdır.



Şekil 2. AUC grafiği

MiRNA-17'nin p21 genini, bir tümör baskılayıcı gen, baskıladığı gösterilmiştir. MiRNA-17 arttıkça p21 düzeyi azalır. Bu da hastalığın daha agresif seyretmesine katkıda bulunabilir. Sonuç olarak, miRNA-17 gliyal tümörlerin tanısında ve hastalık progresyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir potansiyel bir biyomarker olarak öne çıkmaktadır. Ancak klinik kullanım için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Materyal ve metod kısmında; toplam 52 örnek kullanılmıştır: 22 metastatik, gliyal tümörlü ve 10 normal doku. Gruplar yaş açısından dengelenmiştir ve tümör lokalizasyonları belirtilmiştir. MiRNA düzeyi PCR yöntemi ile ölçülmüştür. Doku örneklerinden miRNA izole edilmiş, cDNA'ya çevrilmiş ve SYBR Green bazlı PCR uygulanmıştır. Ekspresyon analizi delta-delta Ct yöntemi ile hesaplanmış ve istatistiksel analizler yapılmıştır. Ayrıca ROC analizi ile biyomarker performansı değerlendirilmiştir.

MiRNA-17'nin seçilme nedeni, daha önce hücre kültürü çalışmalarında incelenmiş olması ancak insan çalışmalarında yeterince araştırılmamış olmasıdır. Bu çalışma ile in vivo koşullarda etkisi değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, miRNA'ların biyomarker olarak kullanılma potansiyeli yüksek olmakla birlikte, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



Combinatorial Effects of Melatonin and Paclitaxel Differ Depending on The Treatment Scheme in Colorectal Cancer in Vitro

Prof. Dr. Burcu Gemici Başol

Hakkında

Prof. Dr. Burcu Gemici Başol 2003 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi, fen-edebiyat fakültesi biyoloji bölümünden mezun olmuştur. Ardından yüksek lisans ve doktorasını Akdeniz Üniversitesi fizyoloji bölümünden bitirmiştir. 2016 yılında Yeditepe Üniversitesi'ne yardımcı doçent olarak gelen Prof. Dr. Burcu Gemici Başol, 2023 yılından beri Yeditepe'de profesör olarak kariyerine devam etmektedir.

Makale Üstüne

Ben normalde sürekli kanser çalışan, kanser metabolizması ya da kanser çalışmaları yapan bir araştırmacı değilim. O dönem annemi akciğer kanserinden kaybettiğim bir süreçti ve bu nedenle ilaçlarla ilgili çok fazla okuma yapıyordum. Çünkü kanser tanısı konulduğunda belirli protokoller izleniyor. Kanser türüne bağlı olarak uygulanacak kemoterapiler farklılık gösterse de dünya çapında kabul edilmiş belirli protokoller var. Yani bir hasta kemoterapiyi nerede alırsa alsın, o tanıyı aldıktan sonra benzer protokoller izlenmek zorunda. Bu noktada hastaya uygulanan protokollerin çok dışına çıkılamıyor ama acaba bu protokollerin etkinliği artırılabilir mi diye düşündüğüm ve bu konuyu çok araştırdığım bir dönemdi. Kemoterapi alan kanser hastalarında ilk ve en ciddi anlamda bozulan özelliklerden biri uyku düzeni. Uyku için de melatonin çok öneriliyor. Melatonin üzerine okuma yaparken aslında antikanser etkili bir yapı olduğu bilgilerine ulaştık. Melatonin zaten vücudumuzda doğal olarak bulunan bir molekül. Elimizde de kolorektal kanser hücre hattı vardı. Açıkçası ben özellikle kanser çalışan bir araştırmacı olmadığım için elimizde olanlarla bir şeyler yapmaya çalıştık ve bu bir hücre kültürü çalışması oldu. O dönem kolorektal kanser hücre hattını seçtik çünkü çok sık gözlenen bir kanser türü. Aslında tedaviye oldukça iyi yanıt veren kanserlerden biri. Ama en büyük sorunlardan biri, hastaların bir süre sonra kemoterapiye direnç geliştirmesi. İlk dozlarda kemoterapi verildiğinde tümör çok güzel küçülürken, bir süre sonra bu küçülme duruyor. Dolayısıyla ilaç değişikliği ya da farklı kemoterapi ajanları gündeme geliyor. Biz de şunu sorguladık: Aynı kemoterapi ilacı verilirken, direnç gelişmeden önce bir takım müdahalelerle etkinlik süresi uzatılabilir mi ya da tümörün direnç geliştirmesi geciktirilebilir mi? Burada bahsettiğimiz direnç durumu, ilacın eskisi kadar öldürücü olmaması. Örneğin ilk kemoterapi sonrası tümörde %21'lik bir küçülme olurken, sonraki uygulamalarda bu oran %10'lara düşebiliyor. Yani ilaç hâlâ etkili ama daha az etkili. Bunun sebebi de kanser hücrelerinin genetik yapılarını değiştirerek duruma adapte olabilmeleri.

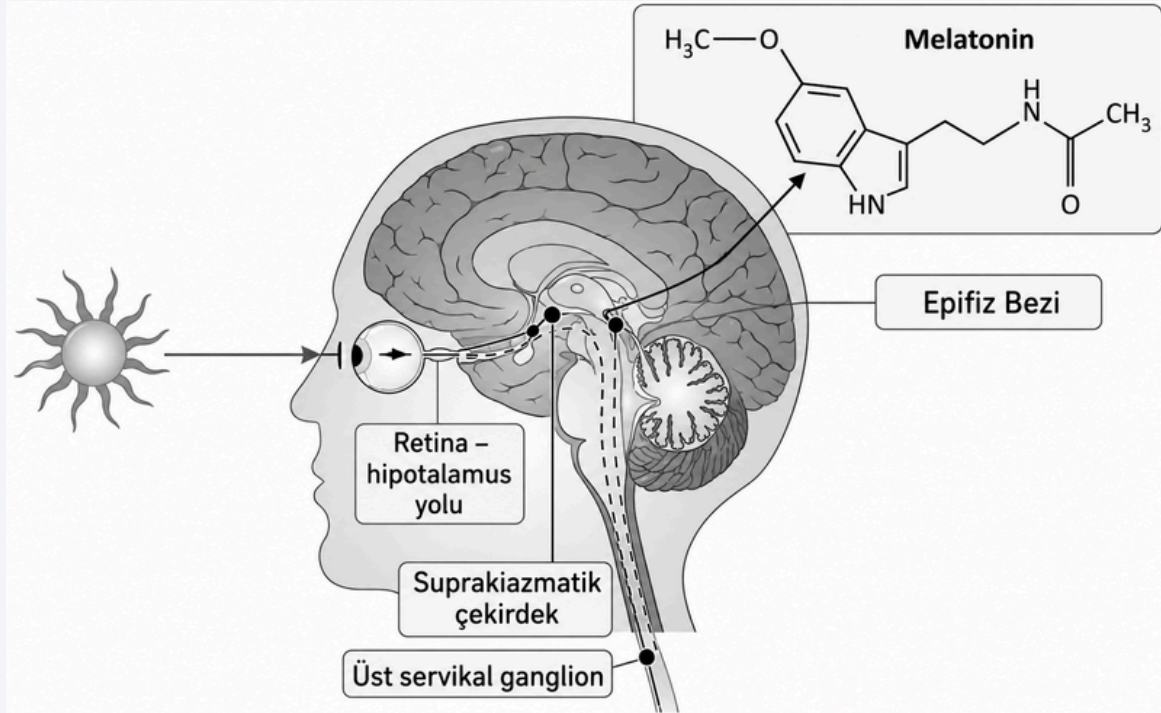
Röportaj: Prof. Dr. Burcu Gemici Başol

Melatonin ise dışarıdan bakıldığında antioksidan, antikanser ve antienflamatuar etkileri olan, bizim istediğimiz birçok özelliğe sahip bir molekül. Bu yüzden uykunun ve iyi uyumanın önemini vurguluyoruz. Elimizde böyle bir molekül varken, bunu dünya genelinde kabul edilmiş bir kemoterapi ajanı ile (bu çalışmada paklitaksel kullanıldı) birlikte verirsek nasıl bir etki olur diye düşündük. Ayrıca uygulama sırasının önemli olup olmadığını da araştırdık; yani kemoterapiden önce mi yoksa sonra mı verilmesi gerektiğini test ettik.

Çalışmada dört grup oluşturduk: sadece tedavi verilen grup, sadece melatonin verilen grup, önce melatonin sonra tedavi verilen grup ve önce tedavi verilip ardından melatonin verilen grup. En dikkat çekici sonuç, son grupta elde edildi. Yani önce kemoterapi uygulanıp ardından yüksek doz melatonin verildiğinde hücre ölümünün daha fazla olduğunu gördük.

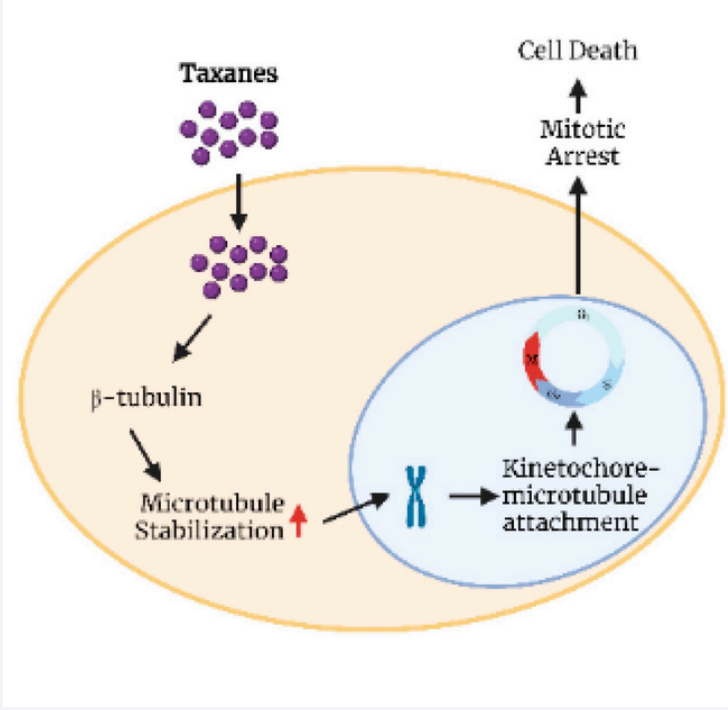
Kemoterapi ilaçlarının temel amacı kanser hücrelerini öldürmektir ve bu öldürme oranı ilacın etkinliğini gösterir. Bizim bulgumuz, melatoninin bu etkinliği artırdığı yönünde oldu.

Ancak burada önemli bir nokta var: Bu bir hücre kültürü çalışmasıdır. Hücre kültürü oldukça kontrollü bir ortamdır ve insan vücudundaki kompleks yapıyı tam olarak yansıtmaz. Bu nedenle bu sonuçlar doğrudan insanlara uygulanamaz. Hücre kültürü çalışmaları, hayvan deneylerine ve ardından insan çalışmalarına zemin hazırlar. Çalışmamız bize şunu da gösterdi: Melatonin her durumda aynı etkiyi göstermiyor. Tek başına verildiğinde hücre öldürücü etkisi var, ancak bir kemoterapi ajanı kadar güçlü değil. Melatonin verilirken paklitaksel verildiğinde de belirgin bir artış gözlenmedi. Asıl etki, kemoterapi sonrasında melatonin verildiğinde ortaya çıktı. Yani melatonin, kemoterapi ajanının etkisini potansiyalize ediyor. Başlangıçta ben melatoninin önce verilmesinin de benzer bir etki yaratabileceğini düşünmüştüm, ancak sonuçlar bunu desteklemedi. Doğru yaklaşım, önce kemoterapi ajanını vermek ve ardından melatonin uygulamak oldu. Ayrıca bu etkinin doza bağlı olduğunu da gördük. Düşük dozlarda anlamlı bir etki gözlenmezken, belirli bir etkin dozda çok daha güçlü sonuçlar elde edildi.



Şekil 1. Melatonin yolağı

Röportaj: Prof. Dr. Burcu Gemici Başol



Şekil 2. Nab-paklitakselin moleküler etki bölgesi

Başlangıçta ben melatoninin önce verilmesinin de benzer bir etki yaratabileceğini düşünmüştüm, ancak sonuçlar bunu desteklemedi. Doğru yaklaşım, önce kemoterapi ajanını vermek ve ardından melatonin uygulamak oldu. Ayrıca bu etkinin doza bağlı olduğunu da gördük. Düşük dozlarda anlamlı bir etki gözlenmezken, belirli bir etkin dozda çok daha güçlü sonuçlar elde edildi. Moleküler düzeyde ise mTOR ve MAP kinaz yollarını inceledik. Bu yollar oldukça temel ve çok sayıda hücresel süreçte rol oynayan yollar. Tek bir işle sınırlı değiller; hücre döngüsü, büyüme ve hücre ölümü gibi birçok süreçte etkililer. Biz özellikle hücrenin yaşam döngüsü ve ölümü ile ilişkili oldukları için bu yollara odaklandık. Amacımız, hücrelerin daha erken ölüp ölmediğini anlamaktı.

Elimizdeki imkanlarla, elimizdeki ilaçlar ve hücre hattı ile, ek bir maliyet oluşturmadan bu çalışmayı tamamlayıp iyi bir dergide yayımlamak bizim için önemliydi. Bu aynı zamanda benim çok yoğun okuma yaptığım ve bir anlam aradığım bir döneme de denk geldi. Şu anda ise TÜBİTAK 1001 kapsamında bir projemiz var. Bu projede apelin adlı bir peptid üzerinde çalışıyoruz. Apelin, anjiyogenik yani yeni damar oluşumunu uyaran bir molekül. Aynı zamanda antiinflamatuvar etkileri de biliniyor. Vücudun birçok dokusunda eksprese edilmesi, önemli bir düzenleyici rolü olabileceğini düşündürüyor. Literatürde apelinin öğrenme, hafıza ve bazı nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkileri gösterilmiş. Ancak diyabete bağlı gelişen nörodejeneratif hastalıklardaki etkisi yeterince çalışılmamış. Bu nedenle çalışmamızı iki kısımda planladık: hücre kültürü ve hayvan çalışması. Hücre kültüründe progenitör hücrelerden nöronlar elde ederek diyabet modeli oluşturuyoruz. Daha sonra apelin vererek ya da tamamen ortadan kaldırarak diyabet patolojisi ile ilişkili değişimleri inceliyoruz. Hayvan modelinde ise diyabet oluşturduktan sonra apelinin kendisini veya antagonistini vererek nörodejeneratif süreçler üzerindeki etkilerini değerlendiriyoruz. Bu çalışmanın temel amacı, apelinin diyabet koşullarında gelişen nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu bir rolü olup olmadığını ortaya koymaktır.



Immunological Biomarkers in Oral Leukoplakia According to Oral Intraepithelial Neoplasia (OIN) Classification: A Comparative Analysis of Salivary and Plasma Cytokines

Prof. Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel

Hakkında

Prof. Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel 1984'de Ankara Üniversitesi, tıp fakültesinden mezun olmuştur. 1999'da Marmara Üniversitesi'nde immünoloji alanından doktorasını tamamlamıştır. 2009'da yardımcı doçent olarak Yeditepe Üniversitesi'ne gelen Prof. Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel, 2019'dan beri kariyerine Yeditepe Üniversitesi'nde profesör olarak devam etmektedir.

Makale Üzerine

Oral lökoplaki dediğimiz hastalık, aslında ağız içi kanserlerde görülen prekansöröz bir lezyondur; yani kanser öncesi gelişen bir lezyondur. Ancak her zaman kansere dönüşmez. Bu çalışma, diş hekimleriyle birlikte yürüttüğümüz bir araştırmadır ve aynı zamanda bir TÜBİTAK projesidir.

Bu çalışmada ne yaptık? Hem tükürükte hem de periferik kanda çeşitli sitokinleri ölçtük. Sitokinler, hücrelerin birbirleriyle iletişim kurmasını sağlayan moleküllerdir. Hücreler tarafından salgılanırlar ve diğer hücrelere nasıl davranmaları gerektiğini iletirler. Yani hücreler arası iletişimin temel araçlarından biridir. Elbette sadece sitokinler değil; hormonlar, kemokinler, kimyasal mediyatörler ve lipidler de bu iletişim sürecinde rol oynar.

Ağız içinde oral lökoplaki farklı formlarda görülebilir. Bazen beyaz bir plak şeklinde, bazen ise daha kabarıklık ve belirgin bir lezyon olarak ortaya çıkar. Çevresi genellikle lökositlerle çevrili olduğu için normal dokudan farklıdır. Her zaman kansere dönüşmese de dönüşme riski oldukça yüksektir.

Daha önce aynı ekiple, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz Bölümü ile birlikte daha sınırlı sayıda sitokinle benzer bir çalışma yapmıştık ve bu çalışma yüksek atıf almıştı. Bu yeni çalışmada ise daha geniş bir panel kullanarak toplamda 13 sitokin ve kemokin ölçtük. Özellikle proinflamatuvar sitokinler (Proinflamatuvar sitokinler, vücutta enfeksiyon, travma veya doku hasarına karşı iltihaplanma (inflamasyon) yanıtını başlatan, artıran ve yönlendiren bağışıklık sistemi sinyal molekülleridir.) olan IL-1 ve IL-18'i de dahil ettik. Proinflamatuvar sitokinlerin artması, bu tür lezyonlarda inflamasyona yatkınlığın arttığını gösterir. Kemokinler ise hücrelerin hareketini, birbirine yaklaşmasını ya da uzaklaşmasını sağlayan moleküllerdir. Bu nedenle çalışmada, oral lökoplakinin kansere dönüşme olasılığını gösterebilecek bir profil olup olmadığını araştırdık.

Röportaj: Prof. Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel

Elde edilen sonuçlarda belirli bir profil ortaya çıktı. Bu çalışma aynı zamanda bir doktora tezinin parçasıydı. Displazi (normalden farklı hücresel yapı) ile ilişkili olarak özellikle proinflatuar sitokinler olan IL-6, IL-17, IL-18 ve bir kemokin olan MCP-1'in belirgin farklılıklar gösterdiği saptandı. Diş hekimleri bu bulgular doğrultusunda bir sınıflandırma yaparak sitokin düzeyleri ile klinik durumları eşleştirmeye çalıştı. Bu eşleşme sayesinde bir profil çıktı ama bunun sonunda sitokinlerin tek başına tanı koydurucu veya kesin bir biyomarker olarak kullanılabileceğini söyleyemedik. Çünkü sitokin ve kemokinler bir hastalığa spesifik olarak artmıyorlar. Sadece bir enflamasyonun olduğunun göstergesi olarak artıyorlar.

Saliva	Hyperkeratosis (n)	Mean ± SD (median)	OIN1 (n)	Mean ± SD (median)	OIN2 (n)	Mean ± SD (median)	OIN3 (n)	Mean ± SD (median)	Control (n)	Mean ± SD (median)	p
IL-1β	13	1021.48 ± 906.02 (859.7)	8	1518.36 ± 1432.65 (1019.7)	6	974.57 ± 887.97 (725.1)	1	163.46	29	2552.3 ± 2128.47 (2195.6)	0.044^{a,*}
IFN-α2	3	0.45 ± 0.1 (0.4)	1	0.34	1	0.57	—	—	5	0.47 ± 0.09 (0.5)	0.308 ^b
IFN-γ	4	3.18 ± 3.02 (1.7)	2	5.74 ± 5.35 (5.7)	1	19.82	—	—	16	25 ± 40.14 (6.2)	0.115 ^a
TNF-α	6	20.73 ± 22.45 (13.2)	5	10.89 ± 8.75 (5.7)	1	12.28	—	—	29	104.45 ± 210.79 (37.5)	0.046^{a,*}
MCP-1	14	624.41 ± 546.95 (444.6)	9	414.81 ± 243.2 (393.9)	6	417.08 ± 305.12 (337.3)	1	359.34	30	2033.22 ± 2329.58 (1384.9)	0.030^{a,*}
IL-6	8	27.46 ± 41.55 (7.5)	5	3.78 ± 2.13 (4)	4	8.31 ± 3.49 (8.3)	—	—	25	57.56 ± 102.78 (16.9)	0.142 ^a
IL-8	13	1973.54 ± 2343.8 (1048.1)	7	1340.59 ± 1079.78 (1134.5)	6	905.57 ± 474.36 (1064.8)	1	1312.01	23	4843.17 ± 2914.79 (3902.7)	0.001^{a,*}
IL-10	3	13.54 ± 7.6 (14)	—	—	1	0.91	—	—	5	8.93 ± 8.64 (3)	0.195 ^b
IL-12p70	1	12.09	1	11.74	1	36.73	—	—	1	8.9	—
IL-17A	—	—	—	—	1	0.48	—	—	—	—	—
IL-18	14	684.9 ± 670.82 (416)	9	465.96 ± 660.07 (168.3)	6	519.01 ± 619.01 (328.3)	1	224.58	29	3448.58 ± 3645.59 (2489.9)	0.001^{a,*}
IL-23	2	5.99 ± 1.46 (6)	1	12.69	—	—	—	—	11	17.4 ± 16.66 (8.3)	0.337 ^b
IL-33	2	10.55 ± 5.16 (10.6)	1	10.8	1	17.8	—	—	6	15.43 ± 10.91 (12.2)	0.571 ^b

Note: Statistically significant differences are shown in bold.

^aKruskal-Wallis test.

^bMann-Whitney U test.

*p < 0.05.

Şekil 1. Hiperkeratoz, OIN1–OIN3 ve kontrol gruplarında tükürük sitokin ve kemokin düzeyleri

Plasma	Hyperkeratosis (n)	Mean ± SD (median)	OIN1 (n)	Mean ± SD (median)	OIN2 (n)	Mean ± SD (median)	OIN3 (n)	Mean ± SD (median)	Control (n)	Mean ± SD (median)	p
IL-1β	9	17.84 ± 23.29 (4.4)	6	8.57 ± 12.57 (2.7)	3	1.66 ± 1.77 (0.7)	—	—	6	4.9 ± 3.02 (5.4)	0.273
IFN-α2	13	12.26 ± 18.92 (2.4)	9	6.52 ± 5.77 (4.1)	5	2.28 ± 0.69 (2.3)	1	4.21	18	1.96 ± 1.86 (1.2)	0.098
IFN-γ	7	43.16 ± 29.97 (26.8)	1	21.685	2	26.93 ± 8.78 (26.9)	1	16.875	5	36.08 ± 11.28 (32.5)	0.352
TNF-α	5	26.52 ± 15.99 (27.6)	4	10.68 ± 6.77 (9.1)	1	10.64	1	5.21	7	18.83 ± 9.78 (16.9)	0.259
MCP-1	14	178.76 ± 91.41 (177.2)	9	123.71 ± 78.98 (107.3)	6	157.88 ± 23.13 (162.5)	1	227.77	30	132.99 ± 68.01 (125.8)	0.162
IL-6	13	13.7 ± 17.82 (6.9)	9	5.2 ± 3.01 (6.3)	5	6.15 ± 5.94 (4.3)	1	17.05	15	7.14 ± 15.67 (2.6)	0.155
IL-8	12	39.86 ± 67 (13.7)	5	16.15 ± 21.29 (3.9)	3	3.25 ± 1.73 (3.2)	1	30.65	12	19.66 ± 18.01 (14.1)	0.668
IL-10	13	29.55 ± 61.39 (6)	8	11.91 ± 13.4 (4.9)	3	1.8 ± 0.99 (2)	1	4.05	16	11.29 ± 20.61 (5)	0.579
IL-12p70	14	20.12 ± 26.15 (9.7)	8	16.99 ± 8.38 (18.6)	5	8.53 ± 8.65 (4)	1	24.39	18	7.32 ± 12.44 (3.6)	0.034*
IL-17A	14	78.19 ± 282.32 (0.8)	9	1.86 ± 1.74 (1)	6	0.5 ± 0.26 (0.5)	1	1016	22	0.4 ± 0.4 (0.2)	0.001*
IL-18	14	862.02 ± 503.67 (710)	9	794.53 ± 273.1 (846.6)	6	1191.72 ± 294.57 (1181)	1	910.96	30	484.21 ± 323.68 (414.1)	0.001*
IL-23	5	86.31 ± 118.31 (57)	3	5.99 ± 6.64 (3.9)	1	31.55	1	17.17	8	47.23 ± 35.55 (53.2)	0.478
IL-33	14	305.62 ± 480.54 (70.9)	9	206.11 ± 190.19 (97)	6	51.35 ± 41.42 (46)	1	133.9	16	37.84 ± 52.49 (20.2)	0.012*

Note: Kruskal-Wallis test.
*p < 0.05.

Şekil 2. Hiperkeratoz, OIN1–OIN3 ve kontrol gruplarında plazma sitokin ve kemokin düzeyleri

Bu çalışmanın önemli bir özelliği, sitokin düzeylerinin hem tükürükte hem de serumda aynı anda ölçülmüş olmasıdır. Tükürük üzerinden sitokin analizi yapılan çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır. Kanser gelişimine doğrudan neden olan spesifik bir sitokinden bahsetmek zordur. Bir molekülün prediktif değerini (Prediktif değer, tıbbi tarama veya tanı testlerinde, test sonucu pozitif veya negatif çıkan bir kişinin gerçekten hasta olup olmadığını veya sağlıklı olup olmadığını gösteren olasılık ölçütüdür.) ortaya koymak için daha kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalar gereklidir. Bu çalışmada elde edilen veriler, güçlü bir prediktif değer olmadığını göstermektedir.

Araştırmada 30 hasta ve 30 sağlıklı birey yer almaktadır. Bu sayı istatistiksel analiz için yeterli olsa da güçlü bir prediktif test geliştirmek için yetersizdir. Katılımcıların yaşam tarzı, alışkanlıkları ve demografik özellikleri de değerlendirilmiştir. Hasta grubunda sigara ve alkol kullanımı daha yaygındır. Lezyon süresine bakıldığında; hastaların %10'unda 6 aydan kısa süredir, %13,3'ünde 6–12 ay, %16'sında 1–2 yıl, %10'unda ise 6–8 yıl boyunca lezyon mevcuttur. Ayrıca yalnızca %10'luk bir grup 10 yıldan uzun süredir bu lezyona sahip olmasına rağmen kanser gelişmemiştir. Bu da oral lökoplakinin mutlaka takip edilmesi gereken bir durum olduğunu, ancak ne zaman kansere dönüşeceği öngörülemediğini göstermektedir. Şu anda yürütülen çalışmalara bakıldığında, immünoloji anabilim dalında dört TÜBİTAK projesi devam etmektedir. Bunlardan biri, akut miyeloid lösemi hastalarında blast hücreleri üzerindeki CD47 (“beni ye” sinyali) ile makrofajlar üzerindeki SIRPα arasındaki etkileşimi inceleyen bir 1002 projesidir. Bu projede, tedavi sürecinde bu etkileşimin nasıl değiştiği araştırılmaktadır. Bunun dışında, yine akut miyeloid lösemi üzerine yürütülen bir tez çalışmasında sirtüinlerin (epigenetik düzenleyiciler) hücre enerji metabolizması üzerindeki etkisi incelenmektedir. Bir diğer tez çalışmasında ise hücre membranına yerleşik homeobox genleri ile ilişkili epigenetik değişiklikler, farklı lösemi tipleri arasında karşılaştırmalı olarak araştırılmaktadır.



Prof. Dr. Soner Doğan

Distinct transcriptomic effects of intermittent and chronic caloric restriction in mammary fat pad of a breast cancer mouse model

Hakkında

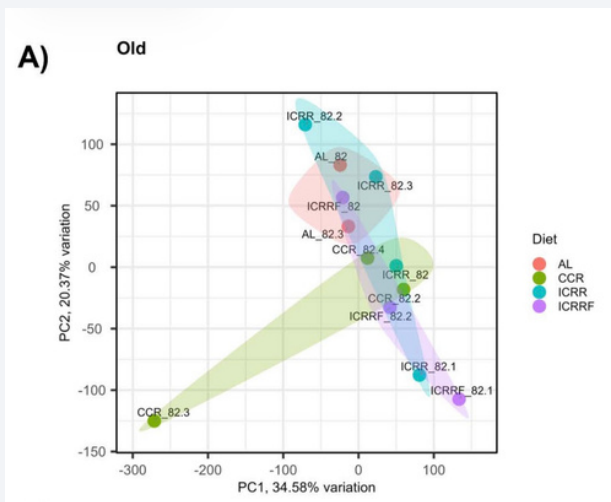
Prof. Dr. Soner Doğan, lisans eğitimini 1989–1994 yılları arasında Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi'nde tamamlamıştır. Daha sonra ABD'de University of Minnesota'da Tıbbi Biyoloji alanında doktora yaparak 2004 yılında PhD derecesini almıştır. Doktora sonrası akademik çalışmalarını yine ABD'de sürdürmüş, ardından Türkiye'ye dönerek Yeditepe Üniversitesi'nde akademik kariyerine devam etmiştir.

Makale Üzerine

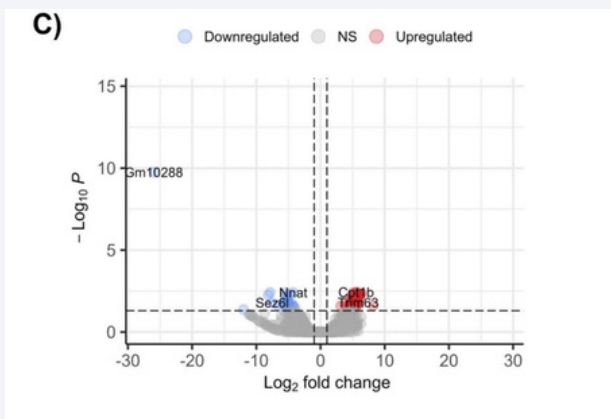
Aslında bu çalışma tek başına ortaya çıkmış bir proje değil. Bunun arkasında oldukça uzun bir geçmiş var. Kalori kısıtlamasının sağlık üzerindeki koruyucu etkileri uzun zamandır biliniyor. Türkiye'de bu konuya ilgi daha yeni artmış olabilir ama biz bu alanda yaklaşık 20 yıl önce çalışmaya başladık. Hatta 2000'li yılların başında, 2004 civarında Amerika'da University of Minnesota yürüttüğümüz çalışmalar da bu sürecin önemli bir parçasıydı. O dönemde bu konunun temelleri atıldı diyebilirim. Daha sonra bu çizgi Türkiye'de devam etti ve bugünkü çalışmaların altyapısını oluşturdu. Bizim burada temel amacımız şuydu: Kalori kısıtlamasının özellikle meme kanseri üzerindeki koruyucu etkisinin moleküler mekanizmasını anlamak. Çünkü klinik olarak ya da deneysel olarak bunun faydalı olduğunu biliyoruz ama bu etkinin hücre içinde nasıl gerçekleştiğini, hangi genlerin değiştiğini, hangi yolların aktive olduğunu net olarak ortaya koymadan bunu ileriye taşımak mümkün değil. Bu yüzden özellikle meme yağ dokusuna odaklandık. Çünkü burası sadece yağ depolayan bir doku değil. Metabolik olarak aktif bir doku, leptin gibi moleküller salgılıyor, hormonal sistemle ilişkili ve tümör mikro-çevresini doğrudan etkileyebiliyor. Dolayısıyla meme kanseri biyolojisini anlamak için oldukça kritik bir alan. Çalışmada transgenik fare modeli kullandık. Bu hayvanlar yurt dışından getirildi ve meme kanseri gelişimi açısından özel olarak seçilmiş modellerdi. Bu da bize daha kontrollü ve daha anlamlı sonuçlar elde etme imkânı sağladı. Deney düzeninde aralıklı kalori kısıtlaması ile kronik kalori kısıtlamasını karşılaştırdık. Aralıklı modelde belirli haftalarda daha ciddi bir kısıtlama uygulayıp sonra normal beslenmeye geçtik. Kronik modelde ise sürekli bir kısıtlama vardı. Burada önemli olan sadece toplam kalori miktarı değil; kısıtlamanın nasıl uygulandığı, yani ritmi. Sonuçlara baktığımızda bu iki modelin aynı etkiyi oluşturmadığını gördük. Özellikle aralıklı kalori kısıtlamasının bazı genler üzerinde daha belirgin etkiler oluşturduğunu gözlemledik.

Röportaj: Prof. Dr. Soner Doğan

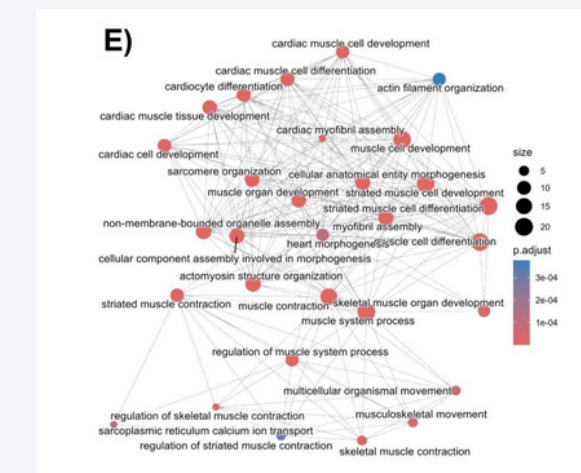
Şekil 1. Yaşlılık dönemindeki meme kanseri fare modelinde farklı diyet müdahalelerinin meme yağ dokusu (MFP) transkriptomu ve biyolojik yollar üzerindeki uzun dönem etkileri.



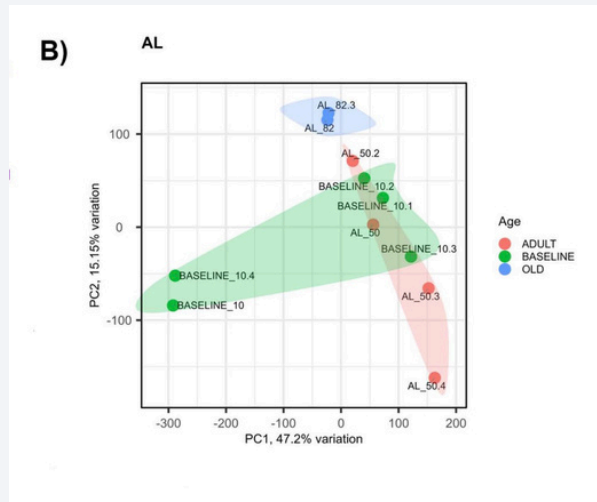
Şekil A. Yaşlılık döneminde farklı diyet gruplarına ait örneklerin PCA analizi.



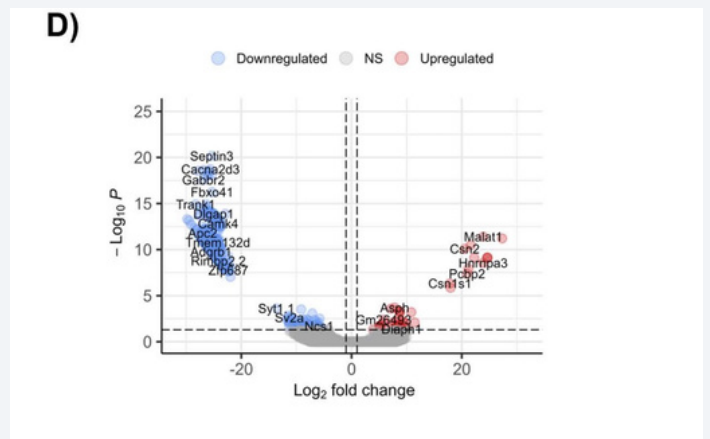
Şekil C. Volcano grafiği, yaşlılık döneminde ICR-R grubu ile AL grubunun karşılaştırılmasında belirlenen diferansiyel ekspresyon genleri (DEGs) göstermektedir.



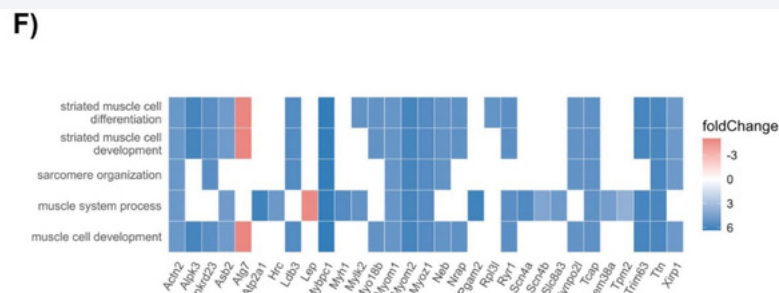
Şekil E. Network diagramı



Şekil B. Heatmap, yaşlılık dönemindeki farklı diyet gruplarında en değişken özellik gösteren ilk 30 genin ekspresyon paternlerine ait denetimsiz hiyerarşik kümelenebilir göstermektedir.



Şekil D. Tree plot, ICR-R grubundaki diferansiyel ekspresyon genlerinin zenginleşmiş biyolojik yollarına ait hiyerarşik kümelenebilir göstermektedir.



Şekil F. Heat plot, diferansiyel ekspresyon genleri ile zenginleşmiş biyolojik yollar arasındaki ilişkiyi fold-change değerleri ile birlikte göstermektedir.

Röportaj: Prof. Dr. Soner Doğan

Bir diğerk önemli bulgu da MALAT1 ekspresyonu ile ilgiliydi. Yaşla birlikte MALAT1 ekspresyonunda artış olduğunu gördük. Bu da bunun meme kanseri gelişimi açısından bir rolü olabileceğini düşündürüyor. Tabii bunu kesin bir biyobelirteç olarak söylemek için daha fazla çalışma gerekir ama önemli bir ipucu.

Ama açıkçası bizim için en şaşırtıcı sonuçlardan biri, sinir sistemiyle ilişkili bazı genlerin meme dokusunda etkilenmiş olmasıydı. Bu bizim başlangıçta beklediğimiz bir şey değildi. Hatta ilk gördüğümüzde acaba bir hata mı var diye düşündük. O yüzden tekrar tekrar kontrol ettik. Ama sonuçlar tutarlıydı. Bu da bize şunu gösterdi: Meme dokusu aslında düşündüğümüzden çok daha kompleks bir yapı ve sistemik olarak farklı biyolojik ağlarla ilişkili. Bu çalışma aynı zamanda tek başına bir çalışma değil. Şu anda TÜBİTAK 1001 kapsamında yürüttüğümüz projeler de var ve bu bulgular o çalışmalar için de bir temel oluşturuyor.

Kalori Kısıtlaması Üzerine

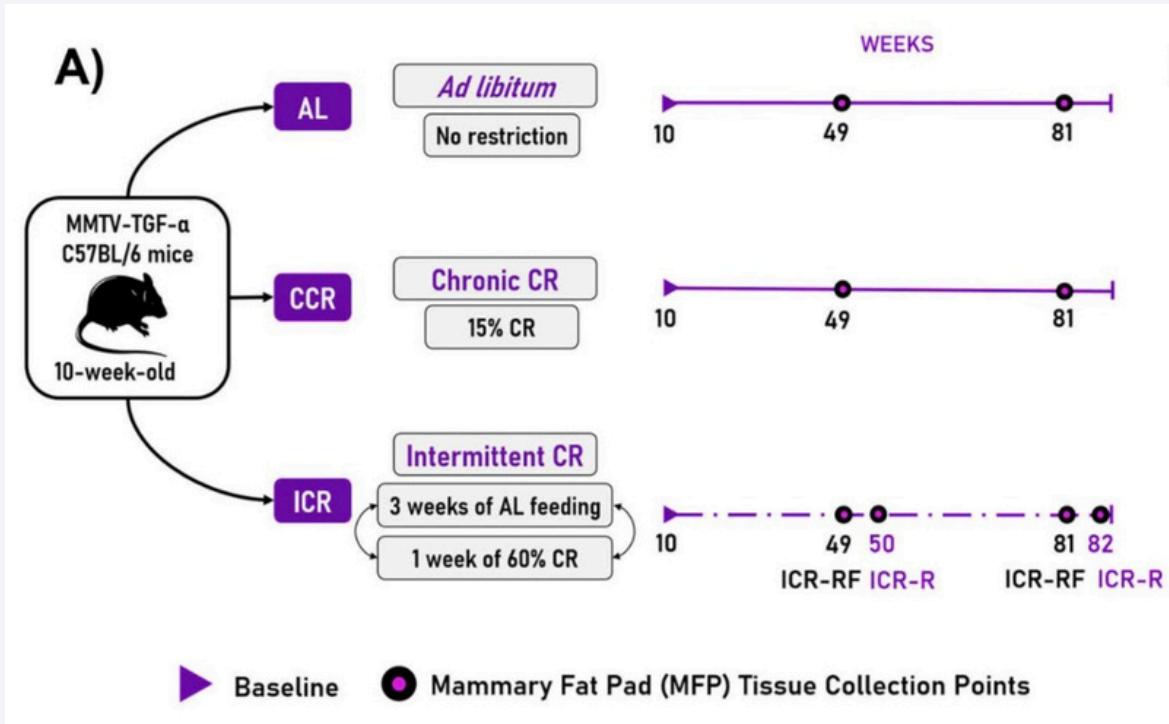
Burada en önemli nokta obezite. Günümüzde obezite çok ciddi bir sağlık problemi ve sadece kilo artışı olarak düşünmemek lazım. Obezite, kanser dahil olmak üzere birçok hastalık için önemli bir risk faktörü. Kalori kısıtlaması ise bunun tam tersine çalışan bir durum. Yani burada ilaç kullanmadan, tamamen yaşam tarzı üzerinden elde edilen bir koruyucu etkiden bahsediyoruz. Bu da bilimsel olarak çok dikkat çekici. Çünkü kalori kısıtlamasıyla birlikte sadece kilo azalmıyor; metabolik yollar değişiyor, hormonlar değişiyor, inflamasyon düzeyi değişiyor, hücrel sinyaller değişiyor. Yani çok geniş bir biyolojik etki söz konusu. Bu nedenle kalori kısıtlaması, kanser araştırmaları açısından sadece beslenme ile ilgili bir konu değil; doğrudan kanser biyolojisinin içinde yer alan bir başlık haline gelmiş durumda.

Meme dokusu Üzerine

Bu aslında rastgele verilmiş bir karar değil. Bizim laboratuvarında yaklaşık 25 yıldır meme dokusu üzerine çalışan bir araştırma hattı var. Dolayısıyla burada hem bir deneyim hem de bir birikim söz konusu. Bilimde çoğu zaman bir konuyu seçmek sadece “bu önemli” demekle ilgili değil; aynı zamanda o alanda daha önce sorulmuş ama tam cevaplanmamış soruların devamını getirmekle ilgili. Yani siz bir yerden başlıyorsunuz ve o hattı devam ettiriyorsunuz. Bizim için de meme dokusu böyle bir alan. Ama şunu da özellikle söylemek lazım: Biyolojik sistemler birbirinden bağımsız değil. Meme dokusu tek başına çalışan bir yapı değil; karaciğerle, metabolik sistemle, hormonal sistemle sürekli etkileşim içinde. Yani aslında dokular birbiriyle “konuşuyor” biri diğerini etkiliyor. O yüzden biz sadece meme dokusuna bakıyoruz demek de çok doğru değil. Bu işin devamında, bu dokuların birbirleriyle olan ilişkisini de anlamak gerekiyor. Zaten günümüzde de çalışmalar biraz o yöne gidiyor. Multi-omics dediğimiz yaklaşımlar ya da çoklu doku analizleriyle bu etkileşimleri birlikte değerlendirmek giderek daha önemli hale geliyor.

Aralıklı Kalori Kısıtlaması Üzerine

Kronik kalori kısıtlamasında organizma zamanla bu duruma uyum sağlıyor. Yani sürekli aynı düzeyde bir kısıtlamaya maruz kaldığında, bir süre sonra bunu yeni bir denge noktası olarak kabul etmeye başlıyor. Bu da başlangıçta gördüğümüz bazı biyolojik yanıtların zamanla azalmasına neden olabiliyor. Ama aralıklı kısıtlamada durum farklı. Çünkü sistem hiçbir zaman tamamen sabit bir düzene oturmuyor. Bir dönem kısıtlama var, ardından normal beslenme geliyor. Bu değişken yapı organizmayı sürekli aktif tutuyor. Hücreler açısından baktığımızda, sistem sürekli değişen bir ortama maruz kalıyor. Yani aslında organizma bu duruma tam anlamıyla adapte olamıyor. Sürekli bir “ne oluyor” hali var diyebiliriz. Bu da metabolik sistemin ve hücrelerin daha dinamik bir yanıt vermesine neden oluyor. Bu yüzden gen ekspresyonu açısından baktığımızda aralıklı kalori kısıtlamasının etkileri bazı durumlarda daha belirgin hale gelebiliyor. Bu da bizim gözlemlediğimiz farklılıkları açıklayabilecek en olası mekanizmalardan biri.



Şekil 2. Diyet gruplarının deneysel tasarımı. AL grubu çalışma boyunca ad libitum diyetle (kısıtlama olmaksızın) beslenmiştir. CCR grubuna çalışma boyunca %15 kalorik kısıtlama uygulanmıştır. ICR grubuna ise döngüsel olarak 3 hafta ad libitum beslenme ardından 1 hafta %60 kalorik kısıtlama uygulanmıştır. Örnekler 10. haftada (başlangıç), 49 veya 50. haftada (erişkin dönem) ve 81 veya 82. haftada (yaşlılık dönemi) toplanmıştır.

AL: ad libitum, CCR: kronik kalorik kısıtlama, ICR: aralıklı kalorik kısıtlama, ICR-R: aralıklı kalorik kısıtlama-kısıtlama dönemi, ICR-RF: aralıklı kalorik kısıtlama-yeniden beslenme dönemi.

MALAT1 Üzerine

MALAT1'in bir biyobelirteç olabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekiyor. Bilimsel süreç genelde böyle ilerler. Önce bir bulgu elde edilir, sonra bu bulgu farklı çalışmalarda test edilir. Eğer sonuçlar tutarlıysa, o zaman biyobelirteç olarak değerlendirilir. MALAT1 ile ilgili bulgumuz bu açıdan önemli ama bunu desteklemek gerekiyor.

İnsan deneyleri Üzerine

Bu aslında translasyonel araştırmaların en zor aşamalarından biri. Çünkü hayvan modellerinde biz çok sıkı bir kontrol sağlayabiliyoruz. Ne zaman yemek yiyecekleri, ne kadar yiyecekleri, ortamın sıcaklığı, suyun durumu... hepsi standart. Hatta öyle ki, bayram günü bile olsa laboratuvardan birinin gelip hayvanların bakımını kontrol etmesi gerekiyor. Çünkü bu tür çalışmalarda çok küçük bir değişiklik bile sonucu etkileyebilir. Ama insan çalışmalarına geldiğimizde durum tamamen değişiyor. Çünkü insanları bu şekilde kontrol etmek mümkün değil. Herkesin yaşam tarzı farklı. Birisi kahve içiyor, diğeri hiç içmiyor. Birisi tatlı seviyor, diğeri tuzlu tercih ediyor. Bir başkası spor yapıyor, diğeri yapmıyor. Uyku düzenleri farklı, stres düzeyleri farklı... Şimdi siz bilimsel bir çalışma yapmak istediğinizde aslında iki grup arasında sadece tek bir değişkenin farklı olmasını istersiniz. Ama insanlarda bunu sağlamak neredeyse imkânsız. Yani yüz kişilik bir grup oluşturduğunuzu düşünün, hepsine aynı şeyi yedirmek, aynı saatlerde yedirmek, aynı yaşam koşullarını sağlamak... pratikte bu çok zor. O yüzden hayvan çalışmalarında elde ettiğimiz sonuçlar çok değerli ama bunları doğrudan insanlara taşımak kolay değil. Bu geçişin yapılabilmesi için çok iyi planlanmış, uzun süreli ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç var. Yani mümkün ama dikkatli ve sabırlı bir şekilde ilerlemek gerekiyor.

Fare Modelleri Üzerine

Bu deneyi farklı fare modellerinde yapmak kesinlikle mümkündür ve hatta gereklidir. Tek bir modelde elde edilen sonuçların başka modellerde de test edilmesi, o bulgunun gücünü artırır. Araştırma grubu da bu doğrultuda çalışmalar yürütüyor. Çünkü farklı meme kanseri modelleri, hastalığın farklı biyolojik yönlerini temsil edebilir. Bir modelde görülen etkinin başka bir modelde de ortaya çıkması, o mekanizmanın daha genel ve daha güvenilir olduğunu düşündürür.

Gelecek Çalışmalar Hakkında

Aslında burada temel hedefimiz şu: Elde ettiğimiz mekanistik bilgiyi bir adım daha ileriye taşımak. Yani sadece "şu gen değişti" demek bizim için yeterli değil. Bu değişimin biyolojik olarak ne anlama geldiğini, bunu tanı ya da tedavi açısından nasıl kullanabileceğimizi anlamamız gerekiyor. Bu doğrultuda özellikle biyobelirteç geliştirme ve yeni tedavi hedefleri belirleme üzerine yoğunlaşmayı planlıyoruz. Örneğin MALAT1 gibi moleküller bu açıdan oldukça dikkat çekici. Ama tabii bunların gerçekten klinikte kullanılabilir hale gelmesi için daha çok çalışılması gerekiyor. Bunun dışında bizim için önemli bir diğer konu da şu: Bizim elde ettiğimiz bu bulguların başka araştırma grupları tarafından da geliştirilmesi. Yani belki bizim ortaya koyduğumuz bir mekanizma, başka bir grup tarafından farklı bir modelde çalışılacak ya da ileride ilaç geliştirme süreçlerine katkı sağlayacak. Bu da bilimsel üretimin doğal bir parçası zaten. Şunu da özellikle söylemem lazım, bu çalışmalar tek kişinin yaptığı işler değil. Gerçekten çok iyi bir ekip çalışması var. Asistanlarımız bu süreçte çok ciddi emek veriyorlar. Deneylerin planlanması, yürütülmesi, tekrar edilmesi... bunların hepsi çok yoğun bir süreç ve bu sürecin büyük kısmını onlar taşıyor. Ayrıca bu noktada özellikle Prof. Dr. Bilge Güvenç Tuna'nın da katkısını belirtmek isterim. Kendisiyle birlikte yürüttüğümüz çalışmalar, özellikle bu multi-doku etkileşimleri ve daha geniş biyolojik ağları anlamak açısından bizim için çok değerli. Bu tür iş birlikleri sayesinde konuyu daha bütüncül bir şekilde ele alma şansı buluyoruz. Yani özetle söylemek gerekirse, biz bu çalışmayı bir son nokta olarak değil, bir başlangıç olarak görüyoruz. Bundan sonra hem mekanizmayı daha derinleştirmek hem de bunu klinik olarak anlamlı hale getirebilecek adımları atmaktayız.

Genç Araştırmacılara Tavsiyeler

Bilimsel araştırma, dışarıdan bakıldığında çoğu zaman sadece sonuç kısmıyla görünür olur; oysa asıl büyük kısım görünmeyen emektir. Deneylerin planlanması, uygulanması, tekrar edilmesi, beklenmeyen sonuçlarla karşılaşılması, tekrar başa dönülmesi ve nihayetinde elde edilen verinin bir anlam kazanması uzun bir süreçtir. Bütün bu uğraşın sonunda ortaya çıkan çalışmanın bir yayına dönüşmesi, insanların o bilgiyi okuyup kullanması elbette büyük bir motivasyon kaynağıdır. Yaptığınız işin yalnızca laboratuvarın içinde kalmayıp bilimsel literatüre katılması, o emeğin karşılığını hissettiren en önemli şeylerden biridir. Ama bunun ötesinde, genç öğrencileri, genç asistanları ve genç bilim insanlarını yetiştirmek çok daha özel bir motivasyon kaynağıdır. Bir öğrencinin merakının desteklenmesi, bilimsel düşünme biçimini öğrenmesi, zamanla kendi sorularını sorabilecek ve kendi araştırmasını yürütebilecek hale gelmesi çok kıymetlidir. Bugün farklı yerlerde çalışan, akademik hayatına devam eden ya da yurtdışına gidip kendi yolunu çizen gençlerde küçük de olsa bir katkınızın olduğunu görmek, bir bilim insanı için çok büyük bir tatmandır. Bu bazen yayımlanan bir makaleden bile daha kalıcı bir etki bırakabilir. Genç araştırmacılara verilebilecek ilk tavsiye sabırlı olmalarıdır. Bilim sabır ister. Bir deney ilk seferde istediğiniz sonucu vermeyebilir; hatta bazen defalarca tekrar etmek gerekebilir. Bir bulgunun doğruluğundan emin olmak için onu yeniden ve yeniden sınamak gerekir. Bu nedenle bilim insanı olmak isteyen birinin hızlı sonuç beklentisinden çok, süreç odaklı bir bakış geliştirmesi önemlidir. İkinci olarak, sorgulayıcı olmak gerekir. Bilim, söyleneni olduğu gibi kabul etmek değil; onu test etmek, doğrulamak ve gerektiğinde ondan şüphe etmektir. Kendi sonucunuzdan bile gerektiğinde şüphe edebilmelisiniz. Çünkü bilimsel güvenilirlik, biraz da bu iç denetimden doğar. Bir şeyi yalnızca görmek yetmez; gerçekten doğru olup olmadığını da göstermek gerekir. Bir başka önemli nokta, eleştiriye ve farklı görüşlere açık olmaktır. İnsan bazen kendi fikrine çok inanabilir. Ama bilimsel gelişme çoğu zaman tam da bu noktada, başka birinin yönelttiği zor bir soruyla başlar. O yüzden çelişkili gibi görünen görüşleri de dinlemek, farklı önerileri değerlendirmek ve gerektiğinde kendi yaklaşımını revize etmek gerekir. Bu bir zayıflık değil, bilimsel olgunluktur. Disiplinli çalışma da vazgeçilmezdir. Bilimde çoğu emek görünmez. Dışarıdan bakıldığında bir makale, bir sunum ya da bir başarı hikâyesi görünür; ama onun arkasında laboratuvarında geçirilen uzun saatler, tekrar edilen deneyler ve sessiz bir emek vardır. Gerçek üretim çoğu zaman gösteriştenden uzakta gerçekleşir. Bu nedenle gençlerin, bilimin görünür yanından çok görünmeyen emeğine hazır olmaları gerekir. Son olarak, merak duygusunu korumak çok önemlidir. Bilim, doğru sorular sormakla başlar. Eğer insanın içinde gerçekten anlama isteği varsa, o istek onu zaten araştırmaya götürür. Merak, sabır ve disiplin bir araya geldiğinde ise bilimsel üretim kendiliğinden gelir. Bu yüzden genç araştırmacıların heveslerini korumalarını, kendilerini başkalarıyla karşılaştırarak değil kendi gelişim süreçleri içinde değerlendirmelerini ve uzun vadeli düşüncelerini tavsiye ederim.



Fecal microRNA and microbiome profiles in colorectal cancer patients: Are they predictor of survival and how do behave in longitudinal samples

Prof. Dr. Bilge Güvenç Tuna

Hakkında

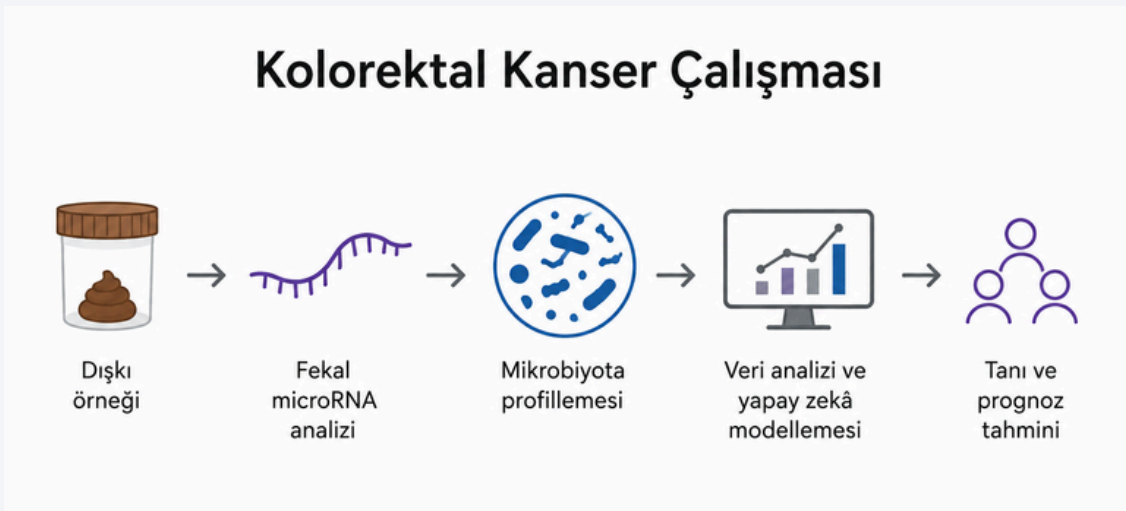
Bilge Güvenç Tuna, lisans eğitimini Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fizik Bölümü'nde tamamlamış, ardından Hacettepe Üniversitesi'nde biyofizik alanında yüksek lisans yapmıştır. Doktora eğitimini ise Amsterdam Üniversitesi Akademik Tıp Merkezi'nde biyofizik alanında tamamlamıştır. Akademik kariyerini Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda sürdürmektedir.

Makale Üzerine

Aslında bizim temel amacımız kolorektal kanseri çok daha erken dönemde, çok daha ucuz, çok daha ulaşılabilir ve çok daha güvenilir şekilde tespit edebilecek yöntemler geliştirmek. Bugün dünya genelinde kolorektal kanser taramalarına baktığınızda elimizde temel olarak iki yöntem var. Birincisi kolonoskopi ya da endoskopi, ikincisi ise dışkıda gizli kan testleri. Avrupa'da birçok ülkede belirli yaş gruplarındaki insanlara evlerine dışkı test kitleri gönderiliyor. Kişi testi yapıyor, eğer sonuç pozitif çıkarsa daha sonra kolonoskopiye yönlendiriliyor. Ama burada ciddi problemler var. Dışkıda gizli kan testlerinin doğruluk oranı çok yüksek değil. Yaklaşık %50 civarında bir doğruluktan bahsediyoruz. Açık konuşmak gerekirse bazen yazı tura atmak gibi olabiliyor çünkü dışkıda kanın birçok farklı nedeni olabilir. Bu yüzden herkesi güvenle yönlendirebileceğiniz ideal bir tarama sistemi oluşturamıyoruz. Kolonoskopi ise hala altın standart ama oldukça invaziv bir yöntem. Rahatsız edici bir işlem ve insanlar gerçekten ciddi bir şüphe yoksa bunu yaptırmak istemiyor. Dolayısıyla toplum taramalarında çok ideal bir yöntem değil. Bizim hayal ettiğimiz şey şu: İnsan hastaneye bile gelmeden taranabilsin. Evine bir kit gitsin, örneğini versin, örnek analiz edilsin ve yalnızca gerçekten yüksek risk taşıyan kişiler ileri tetkik için hastaneye yönlendirilsin. Bu hem sağlık sisteminin yükünü azaltır, hem doktor yükünü azaltır, hem ekonomik yükü azaltır hem de çok daha fazla insanın taranmasını sağlar. Sonuçta erken tanı burada hayat kurtarıyor. Önceki çalışmalarımız daha çok microRNA'lara odaklanıyordu. Ama zaman içinde şunu fark ettik: tek bir biyobelirteçle bu işi çözmek çok zor. Tek bir marker çoğu zaman yeterli olmuyor. Bu nedenle artık biyobelirteç setleri üzerine çalışıyoruz. Yapay zekâ da burada çok önemli hale geldi çünkü artık yalnızca biyolojik veriyi değil; hastanın diğer klinik özelliklerini, farklı parametreleri ve değişkenleri de modele dahil ederek çok daha güçlü sınıflandırmalar yapabiliyoruz. Bu çalışmada özellikle fekal microRNA'lar, mikrobiyota profilleri ve kodlamayan RNA'ların anlamlı bir "signature" oluşturup oluşturamayacağını araştırıyoruz. Biz sadece tanı koymak istemiyoruz aynı zamanda prognozu da tahmin etmek istiyoruz. Örneğin hasta tedaviye direnç geliştirecek mi? İlk iki yıl içinde nüks edecek mi? Bunları önceden tahmin edebilir miyiz diye bakıyoruz.

Röportaj: Prof. Dr. Bilge Güvenç Tuna

Çünkü kanser bazen rakamlardan ibaretmiş gibi konuşuluyor. “Milyonlarca insan etkileniyor” deniyor ama aslında her hasta biricik bir insan. İnsan bunu özellikle yakın çevresinde yaşadığında çok daha net anlıyor. O yüzden araştırma yaparken bunun sadece istatistik olmadığını unutmamak gerekiyor. Bu çalışmanın devamı da şu anda aktif şekilde ilerliyor. Doktora öğrencilerimizden biri şu anda özellikle kodlamayan RNA’lar üzerine tez yürütüyor. Prognozu öngörebilecek yeni biyobelirteç setleri geliştirip geliştiremeyeceğimize bakıyor. Hatta yakın zamanda bu çalışmanın sonuçları Avrupa’nın önemli kanser kongrelerinden birinde sunulacak. Çalışma, Haziran 2026’da Budapeşte’de düzenlenecek Avrupa kanser kongresinde sunum kabulü aldı. Doktora öğrencimiz Nazım Arda Keleş, aynı zamanda kongre kayıt desteği, yol desteği ve konaklama desteği de kazandı. Açıkçası genç araştırmacıların bu şekilde başarılı olduğunu görmek bizim için ayrıca büyük bir motivasyon kaynağı. Çünkü bilim sadece yayın üretmek değil, aynı zamanda yeni araştırmacılar yetiştirmek demek.



Şekil 1. Erken tanı ve kişiselleştirilmiş takip için yeni nesil biyobelirteç yaklaşımı

Klinik Üzerine

Açıkçası bunun klinik olarak tam olarak neye dönüşeceğini şu an kesin şekilde söylemek zor çünkü bu hâlâ anlamaya çalıştığımız bir alan. Ama bunun önemli olabileceğini düşünüyoruz, zaten bu yüzden bu verileri toplamaya çalışıyoruz. Kolon tek bir organ gibi görünse de aslında farklı bölgeleri biyolojik olarak birbirinden farklı davranabiliyor. Sağ kolon ve sol kolon arasında moleküler düzeyde farklılıklar olabiliyor, tümör davranışları değişebiliyor ve biz mikrobiyota açısından da böyle bir farklılık olup olmadığını anlamaya çalışıyoruz. Bu sadece kolorektal kanser açısından da önemli olmayabilir. Biz bunun diğer bağırsak hastalıklarıyla da ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Örneğin inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ya da farklı gastrointestinal hastalıklarda da belirli bölgelere özgü mikrobiyal farklılıklar olabilir. Kanser çalışmalarında elimizde cerrahi sonrası doku örnekleri olduğu için analiz yapmak nispeten daha kolay. Çünkü tümörü çıkarabiliyoruz ve doku üzerinde detaylı analiz yapabiliyoruz. Ama diğer bağırsak hastalıklarında bu her zaman mümkün değil. Her hastadan kolayca doku alamıyorsunuz. Endoskopi yapılırsa ve biyopsi alınırsa belki bazı analizler yapılabilir ama kanser çalışmalarındaki kadar geniş materyal her zaman olmuyor. O yüzden burada elde ettiğimiz verilerin sadece kanser açısından değil, daha geniş bağırsak hastalıkları spektrumu açısından da önemli bilgiler verebileceğini düşünüyoruz.

Röportaj: Prof. Dr. Bilge Güvenç Tuna

Bakteriler Üzerine

Eğer bakteriler kansere mi sebep veriyor yoksa kansere tepki olarak mı geliyor diye soracak olursanız bu gerçekten çok güzel ve çok kritik bir soru olur. Ve açık söylemek gerekirse bizim mevcut çalışma dizaynımız bu soruya doğrudan cevap veremez. Çünkü şu anda yaptığımız şey daha çok prediktif modeller geliştirmek. Yani elimizdeki verilerle bir hastanın kanser olma ihtimalini ya da prognozunu tahmin etmeye çalışıyoruz. Yapay zekâ burada çok güçlü bir araç ama aynı zamanda önemli bir sınırlılığı var: size korelasyonu gösterebilir ama nedenselliği göstermez. Bir bakterinin gerçekten kansere neden olup olmadığını anlamak için çok daha farklı deney modellerine ihtiyaç var. Örneğin hayvan deneyleri yapmanız gerekir. Hücre kültürü deneyleri yapmanız gerekir. Bakteriyi izole edip onun ürettiği metabolitleri incelemeniz gerekir. Örneğin ilgili bakteriyi germ-free bir hayvana verirsiniz ve gerçekten tümör oluşumunu artırıyor mu bakarsınız. Ya da tam tersini yaparsınız: kanser gelişen bir modelde o bakteriyi elimine edersiniz ve süreç değişiyor mu diye bakarsınız. Bizim başka çalışmalarımızda ilginç şekilde ağız bakterilerinin kolorektal kanserle ilişkili olabileceğine dair bulgular da oldu. Bu da yeni sorular doğuruyor. Örneğin ağızdan gelen bakteriler bağırsakta tümör progresyonunu etkiliyor olabilir mi? Bunların hepsi şu anda yeni araştırma alanları. Biz şu an insan bazlı biomarker çalışmalarına odaklanıyoruz ama nedensellik için daha ileri deneysel sistemlere ihtiyaç var.

Tanı Yöntemleri Üzerine

Ben bunun kesinlikle tanı süreçlerini ciddi şekilde değiştireceğini düşünüyorum. Bizim hedefimiz insanların hastaneye bile gelmeden taramaya katılabilmesi. Yani herkes doğrudan kolonoskopiye gitmek zorunda kalmamasın. Sadece gerçekten yüksek riskli kişiler ileri incelemeye yönlendirilsin. Bu çok önemli çünkü şu anda hem doktor yükü çok fazla hem hastane yükü fazla hem de ekonomik yük çok büyük. Bir de en önemlisi çok sayıda insan taramaya hiç katılmıyor. Rahatsız edici yöntemler olduğu için insanlar erteliyor. Ama siz ev tabanlı güvenilir sistemler geliştirebilerseniz çok daha fazla insan taramaya katılacaktır. Bu da erken tanıyı artıracaktır. Ben önümüzdeki 10 yıl içerisinde sadece kanser değil birçok hastalıkta benzer biyobelirteç tabanlı tarama sistemlerinin çok daha yaygın hale geleceğini düşünüyorum.

Çalışmanın Geleceği Üzerine

Biz daha iyi biomarker setleri bulabileceğimizi düşünüyoruz. Bu bizim bir sonraki hedefimiz. Sonrasında bunların klinik validasyon süreçlerinden geçmesi gerekiyor. Yani çok sayıda hastada tekrar tekrar doğrulanması gerekiyor. Eğer gerçekten güçlü sonuçlar elde edilirse ileride bunlar kitlere dönüşebilir. Ama burada akademinin tek başına yeterli olmadığını da söylemek lazım. Bir noktadan sonra şirketlerin bu sürece dahil olması gerekiyor. Ya bir şirketin bunu sahiplenmesi gerekiyor ya da akademik grubun klinik adaptasyon süreçlerine daha fazla dahil olması gerekiyor. İlaç geliştirme süreçleri bazen 10-15 yıl sürebiliyor çünkü doğrudan insana müdahale söz konusu. Ama burada tanısal araçlardan bahsediyoruz. Dolayısıyla doğruluk yeterince güçlü gösterilirse süreç çok daha hızlı ilerleyebilir.

Röportaj: Prof. Dr. Bilge Güvenç Tuna

Mikrobiyota Analizi Üzerine

Araştırma aşamasında çok daha geniş analiz yöntemleri kullanıyoruz çünkü olabildiğince fazla veri görmek istiyoruz. Özellikle geniş RNA taramalarında daha kapsamlı yöntemlere gidiyoruz ama bunlar oldukça pahalı yöntemler. Kliniğe geçiş düşündüğümüzde ise daha pratik sistemlere ihtiyaç var. Burada PCR tabanlı yöntemler çok daha avantajlı. Drop PCR ya da klasik PCR sistemleri çok daha uygulanabilir. Bunlar zaten biyokimya laboratuvarlarında kullanılan sistemler. Primer sentezleri Türkiye’de yapılabilir. Yani tamamen dışa bağımlı sistemler değil. Bu nedenle klinik adaptasyon açısından çok daha gerçekçi yöntemler bunlar.

Sonuçlar Üzerine

Aslında prognozu tahmin etme konusunda düşündüğümüzden daha umut verici sonuçlar görüyoruz. Özellikle tedavi direnci gelişecek mi, erken nüks olacak mı gibi sorularda bazı güçlü sinyaller elde etmeye başladık. Bu bizi heyecanlandırıyor. Çünkü eğer bunu gerçekten önceden tahmin edebilirsek tedavi stratejileri tamamen değişebilir.

Öğrencilere Tavsiyeler

Öncelikle farklı laboratuvarlarda bulunmalarını tavsiye ederim. İnsan neyi sevdiğini bazen ancak farklı çalışma ortamlarını görünce anlayabiliyor. Her laboratuvarın çalışma kültürü farklı, her araştırma grubunun yaklaşımı farklı. O yüzden mümkün olduğunca farklı deneyimler edinmek çok değerli. Ama şunu da çok net söylemek lazım: Bu kolay bir süreç değil. Özellikle tıp fakültesi öğrencileri açısından hiç kolay değil. Zaten çok yoğun bir ders programınız var, klinik yükünüz var, sınavlarınız var. Bunun üstüne laboratuvara zaman ayırmak gerçekten zor. Bazen öğrenciler şunu hissedebiliyor: “Zaten çok yoğunum, bir de laboratuvara gitmediğim için hocalar kızıyor.” Ama araştırma biraz böyle bir süreç. Ne kadar zaman ayırırsanız o kadar geliyorsunuz. Bu iş gerçekten biraz iğneyle kuyu kazmak gibi. Çok emek veriyorsunuz, bazen yıllarca çalışıyorsunuz ve sonunda belki bir tane makale çıkıyor. Dışarıdan bakıldığında insanlar sadece sonucu görüyor ama o sonucun arkasında çok büyük bir emek var. O yüzden ben hep şunu söylüyorum: Eğer laboratuvarında zaman geçirmek sizi gerçekten mutlu ediyorsa, süreçten keyif alıyorsanız, yeni bir şey öğrenmek sizi heyecanlandırıyorsa bu işi yapabilirsiniz. Ama sadece dışarıdan iyi görüldüğü için yapılacak bir iş değil. Çünkü dürüst olmak gerekirse bunu yapmasanız da hayatınıza devam edebilirsiniz. İyi bir hekim olabilirsiniz, mesleğinizi yapabilirsiniz. Araştırma yapmamak sizi kötü bir doktor yapmaz.

Ama mesele şu: Siz nasıl bir insan olmak istiyorsunuz?

Bence öğrencilerin kendilerine erken yaşlarda bu soruyu sorması gerekiyor.

“Ben 10 yıl sonra nasıl biri olmak istiyorum?”

“Nasıl bir hayat kurmak istiyorum?”

“Nasıl bir katkı bırakmak istiyorum?”

Bu sorular önemli.

Röportaj: Prof. Dr. Bilge Güvenç Tuna

Geçenlerde Barış Manço ile ilgili eski bir röportaj dinliyordum ve çok etkilenmiştim. Henüz 21-22 yaşındayken Fransız televizyonunda ona gelecekte ne yapmak istediği soruluyor. O yaşta çocuklara yönelik programlar yapmak istediğini söylüyor. Yıllar sonra gerçekten dönüp baktığınızda bunu yapıyor. Bu beni çok etkiledi çünkü bazı insanlar gerçekten genç yaşta ne yapmak istediklerini netleştiriyor ve hayatlarını ona göre şekillendiriyor. Tabii herkesin her şeyi bu kadar erken netleştirmesi kolay değil. Özellikle yirmili yaşlarda bu çok zor olabiliyor. Ama yine de insanın kendine bu soruyu sorması gerekiyor. Bir de çok okumalarını tavsiye ediyorum. Sadece kendi alanlarını değil. Ben hâlâ kendi alanım dışındaki şeyleri de okuyorum. Bilim dergilerinde uzayla ilgili de okuyorum, bitkilerle ilgili de okuyorum, tamamen alakasız görünen konuları da okuyorum. Bazen hiç beklemediğiniz bir yerden gelen bilgi size çok farklı bir araştırma sorusu düşündürebiliyor. Merak duygusunu kaybetmemek çok önemli. Bence iyi araştırmacıları ayıran en önemli şeylerden biri de bu: sürekli merak etmeye devam etmeleri.

Röportaj: Prof. Dr. Bala Başak Öven



Prof. Dr. Bala Başak Öven

Onkolojide Değişen Yaklaşımlar: Bir Uzmanın Gözünden Kansere Mücadele

Hakkında

Prof. Dr. Bala Başak Öven, lisans eğitimini İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tamamlamış, ardından Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde iç hastalıkları uzmanlık eğitimini almıştır. Tıbbi onkoloji yan dal uzmanlığını Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamlayarak akademik kariyerini bu alanda ilerletmiştir. Günümüzde Yeditepe Üniversitesi bünyesinde tıbbi onkoloji alanında çalışmalarını sürdürmektedir.

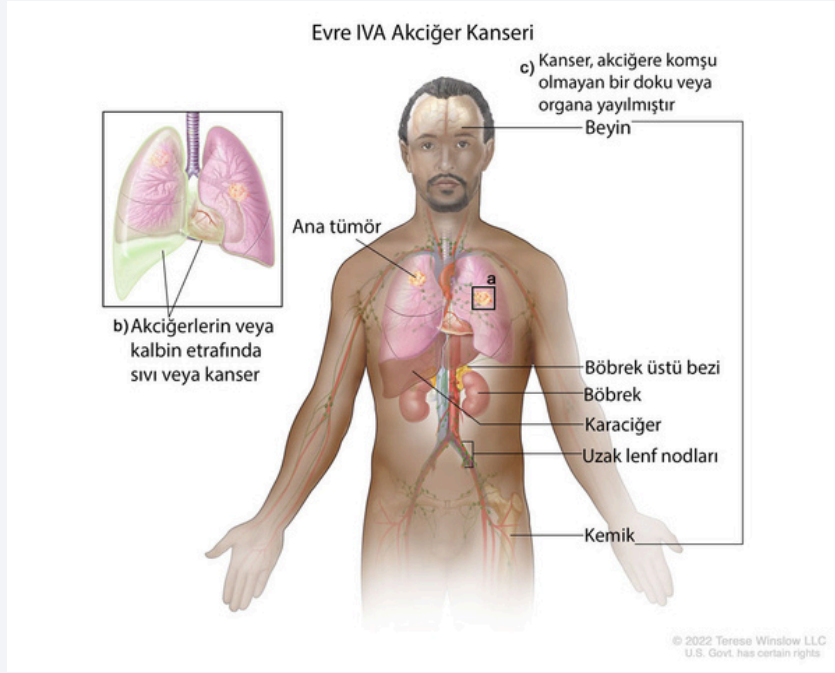
Kariyeri Üzerine

Ben hayatım boyunca, yani tıp fakültesine girmeden önce de iç hastalıkları bölümünü tercih etmek istemiştim. Her zaman kafamda dahiliyeci olmak, her şeyi öğrenmek istedim. Bütün hastaların mutlaka dahili bir problemi vardır, her hasta dahiliyenindir diye düşünerek dahiliyeci olmak istediğime karar vermiştim. Tabii ki bu tıp fakültesine girdiğimde, ben Cerrahpaşa İngilizce mezunuyum, bizim dönemimizde böyle medikososyalden hafta içinde nöbet tutar çalışırdık. Dahili bölümlerde, nörolojide, özellikle iki sene çalıştım oradaki hastalarla temasım daha fazla olsun, anamnez alayım, bana bulmaca gibi geliyordu. Ve en büyük etken sanırım Cerrahpaşa'da hematolojideki, o dönemde benimle ilgilenen asistanımızdı, şimdi hematolojide Cerrahpaşa'nın bir hocası, Cem Ar, bir daha hiç görmedim ama çok etken olmuştu. Dahiliye branşını o yüzden seçmek istedim. Dahiliye girdikten sonra ne kadar geniş olduğunu gördüm. Yani o kadar dergâh deniz, her sistem o kadar farklı ki, bunun hepsine hâkim olmak çok zor. Gerçekten iyi bir dahiliyeci olmak, romatolojisi, endokrini ayrı, onkolojisi ayrı, nefrolojisi ayrı, bu ne kadar branşlaşırsa, işinde o kadar iyi olursun fikrindeyim. Onkolojiyi seçmemin nedeni, onkoloji çok yeni bir branş, yani yeniliklere açık bir branş. Hastalar, kronik hastalıklar, hastaların hayatları boyunca sen bir şekilde hayatına dokunuyorsun. Onlarla beraber sadece fiziksel problemlerini değil, psikolojik destek problemlerini, yaşadıkları ek sorunları ve bir onkoloji hastası, tam bir dahiliye hastası aslında, yani çok kopuk değil, bütün sistemleri etkileyen hastalıklar onkoloji, maalesef ki. Sen iyi bir dahiliyeci olduğunda, onkoloji daha spesifik bir branş, her şeyini daha kolay öğrenirim, kendime daha çok yeterim diye düşündüğüm için onkolojiyi seçtim. Ayrıca söylediğim gibi, mesela biz hastalara en basitinden hormonlu terapi öneriyoruz. Adjuvan dediğimiz erken evre meme kanserinde, ben yan dal asistanıyken hastalara derdik ki, şu anki bilgilerimizde 5 yıl hormon ilacı kullanmanız sizin sağ kalınızı uzatır. 5 yıl ilaç kullanmalısınız. Ama o kadar hızlı değişen bir branş ki, biz yan dalı bitirip onkoloji uzmanı olarak çalıştığımızda bu süre 10 yıl uzadı.

Röportaj: Prof. Dr. Bala Başak Öven

Şimdi diyorum ki, evet, şimdiki bilgilerimizle 10 yıl hormon ilacı kullanmanız sizin sağ kalınızı uzatır. Ama bundan birkaç sene sonra geçtiğinde ne diyeceğimi bilemiyorum. Her gün yeni bir şey çıkıyor. Üstelik bir sürü klinik çalışma var, Türkiye'de de var. Biz şanslıyız ki Yeditepe Üniversitesi'nde de faz bir merkezimiz var. Türkiye'nin sayılı merkezlerinden biri. Burada da çeşitli faz çalışmaları, aşı çalışmaları, hedefli tedavilerin çalışmalarını yapabiliyoruz bu da mesleki tatmini kesinlikle arttırıyor. Hem hastaların iyi olduğunu görmek, yeni tedavileri onlarda uygulayabilmek ve kılavuzları takip etmek onkolojinin en iyi tarafı, öyle söyleyebilirim.

Akciğer Kanseri Hayatta kalmayı Etkileyen Faktörler Üzerine



Şekil 1. Evre 4 Akciğer kanseri

Biz erken evre, yani lokal, bir organa sınırlı hastalıkta tam iyileşmeden, kürden bahsederken kana karışmış, başka organa gitmiş durumda evre 4 hastalıktan bahsediyoruz, metastatik hastalıktan. Bu durumda amacımız kür, yani tam iyileşme değil, yaşam süresini uzatıp hayat kalitesini arttırmak. Bunun için tedaviler veriyoruz. Onun dışında tabii ki hastanın yaşı. Onun dışında ek hastalıkları ki biz buna komorbite diyoruz. Yani bir hasta, akciğer kanserinin en sık, en önemli risk faktörlerinden biri hepimizin bildiği gibi sigara. Uzun süre sigara içen hastalarda sadece akciğer kanseri değil, beraberinde kalp hastalıkları, kronik bronşit gibi akciğer hastalıkları da oluyor ve bu hastalıkların varlığı tabii ki hastanın performansını etkiliyor ve akciğer kanserine bağlı yaşam süresini kısaltabiliyor. Tabii verilen tedaviler de çok önemli. Tedaviler, ameliyat olup olmama durumu, ilaçların yan etkileri, bunlar hepsi akciğer kanserinde sağ kalımı belirleyen şeyler.

Şimdi biz buna prognostik faktörler diyoruz. Sağ kalım üzerinde etkili faktörler. Bir akciğer kanseri tanısı olduğunda en önemli şey tabii ki hastalığın evresi. Bir hastalık erken evrede yakalanırsa akciğer kanseri de dahil olmak üzere tam olarak iyileşebilir. Lokal tedavilerle, cerrahilerle, yardımcı tedavilerle. Fakat hastalığın evresi arttığı sürece bu evresinden kastım ne oluyor? Tümörün boyutu, tümörün yaygınlığı. Lenf nodlarına veya kana karışarak vücudun herhangi bir yerine o zaman yaşam süresi kısalıyor.

Nadir Tümör Tipleri Üzerine

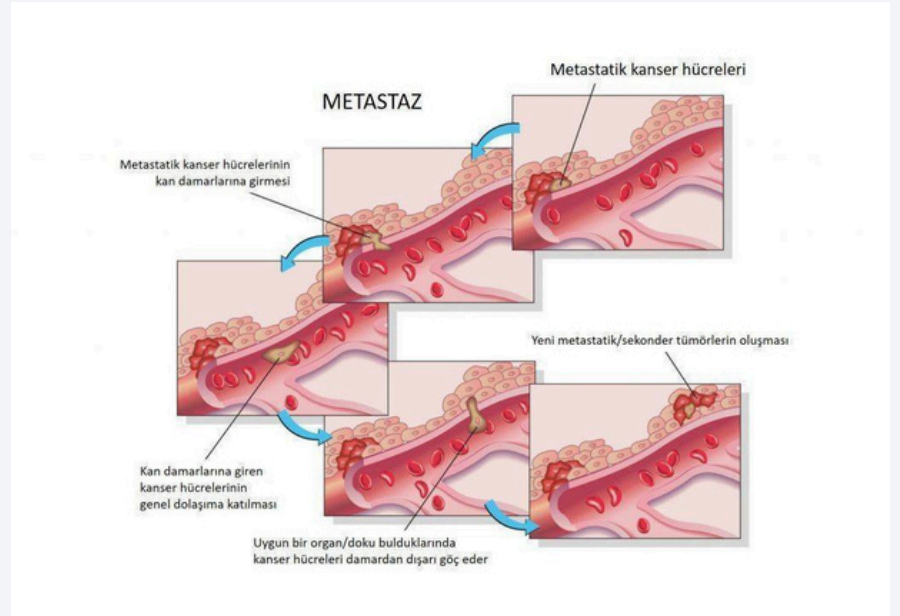
Nadir vakalar, bir kere biz tedavi verirken belli kılavuzlara göre hastaları tedavi ediyoruz. Yani buradaki bir doktor da, İstanbul'daki bir doktor da, Amerika'daki bir doktor da, onkolog da ya da ne bileyim Kars'ta herhangi bir hastanedeki tıbbi onkolog da aynı tedaviyi verir. Bu değişmez. Çünkü biz kılavuzlara bakarak tedavi veririz. Bu kılavuzlar belli aralıklarla yenilenir ve bu kılavuzları oluşturan şey büyük kapsamlı klinik çalışmalar. Çok fazla hasta sayısı ile yapılan klinik çalışmalar. Bunların neticesine göre hangi hastaların bu bazı ilaçlardan fayda göreceği, hangisini görmeyeceği ortaya konulur. Fakat nadir görülen tümörlerde benzer hastalar olmadığı için o hastaya hangi tedavi vereceğimiz konusunda literatür bilgisi daha azdır. Yani büyük kapsamlı çalışmalarla kanıtlanmış bir tedavi vermek onlara daha güç. Çünkü zaten nadir görülmüş. Hangi ilacın ne kadar etki edeceğini bilemezsin. Ancak literatürdeki vaka serilerinden, vakalardan örnek alarak hastayı tedavi edersin. O yüzden zordur. Biz de böyle nadir görülen hastalıkları yakaladığımızda mutlaka onları yazmaya, makale yazmaya çalışırız ki literatüre katkısı olsun ve diğer meslektaşlarımıza da yol gösterebilir. Olumsuz olanı da yayınlamak önemli. Yani bir makale yazarken sadece vaka bazında değil, önce bir hipotez oluştururuz. Bu hipotezi doğrulayacak verileri toplayıp harmanlarız ve istatistiksel yöntemlerle bulduğumuz verileri tartışırız literatür eşliğinde. Bu literatür eşliğinde tartıştığımızda her zaman olumlu sonuçlar elde edemeyiz. Olumsuz sonuçlar da elde ederiz. Ama bu olumsuz sonuçların işte biz bunu yaptık, bu sağ kalımı etkilemiyor diye yayınladığımızda zaten literatür değeri vardır. Yani evet bunun üzerine gidilmesinin anlamı yok diye mutlaka katkısı olacaktır. Sadece vaka bazında değil, klinik çalışmalarda da. Klinik çalışmaları bir tane yaptıktan sonra tabii ki yenisi geliyor. Mesela ben ilk yıllarda başladığımda onkolojiye neoadjuvan dediğimiz erken evre meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi verdiğimiz hastaları derleyip bir yazı yazmıştım. Sonra neoadjuvan tedaviler standart olduğu meme kanserinin tiplerine göre böyle alt gruplarında neoadjuvan tedavinin yararı olmayanlar ya da neoadjuvan tedaviye ne kadar yanıt verdiğine dair patolojik karşılaştırmalarla ilgili bir sürü çalışma yaptım, yayınladım. Her geçen gün bunlar eskiyor. Hep üzerine bir şey daha katmak gerekiyor. Yan etkiler oluyor. Bir de son dönemde çok farklı tedavi yöntemleri var. Bunlarla ilgili yenilikler çıkıyor. Oluşabilecek olumsuz yan etkiler ortaya çıkıyor. Bunları yazmak her zaman önemli. Biz bir taraftan kendi mesleğimizi onkolog olarak çalışırken aslında bizi heyecanlandıran şey hastada gördüğünü biriktirip meslektaşlarında paylaşıp bunu literatür halinde makale ya da vaka serisi yazarak literatüre katkı sağlamak.

Röportaj: Prof. Dr. Bala Başak Öven

Metastaz Üzerine

Evre-4 hastalıktan bahsediyoruz. Yani Evre-4 hastalık kana karışmış, başka organa yayılmış hastalık metastatik hastalık dedik. Verdiğimiz tedavilerle Evre-4 hastalık Evre-3 hastalığa gerilemez. Evre-4 ise Evre-4'dür. Bu yüzden Evre-4 hastalıkta eskiden asla ameliyat olmaz, kür sağlanmaz derdik. Artık metastatik hastalıkta da bazı kanser türlerinde seçilmiş vakalarda cerrahi yapılabildiğinde hastanın sağ kalım uzatıldığını gördük. Mesela bunlardan en önemlisi barsak kanserleri. Barsak kanserleri karaciğere ya da akciğere metastaz yapabilir ve bu metastaz yaptığı yerler de tam olarak çıkartılır. Yani karaciğere metastazı yapıp hem barsak tümörü hem de karaciğerdeki metastaz tam olarak iyi bir cerrahiyle çıkartılırsa hastalarda kür tam iyileşmeden bahsetmek mümkün. %50 ihtimali hasta tam iyileşebilir. Ya da sarkom dediğimiz bağ doku kanserleri var. Bağ dokudan kaynaklanan kanserler. Bunlar da metastaz yaptığında eğer tam iyileşme tam cerrahiyle çıkartılabilirse bunlarda da iyileşme ihtimali artıyor. Çünkü sarkomların kemoterapiye duyarlılıkları düşüktür ya da radyoterapiye duyarlılıkları düşüktür. Bu hastalarında ameliyat ama bütün tümör dokusunu çıkartılırsa tam iyileşme sağlanır. Artık böyle meme, akciğer, işte prostat olsun böyle tek metastazların da ki biz bunlara oligometastaz diyoruz.

Tek metastazların da seçilmiş vakalarda cerrahi olarak çıkartılmasından sonra tam iyileşme sağlanabilmek. Bazen öyle hastalar oluyor ki tekrarlayan cerrahiler bile yapılabiliyor. Tekrarlayan, şöyle bir örnek vereyim. 10 yıldır takip ettiğim karaciğer metastazlı bir barsak kanserinde 10 yıl içinde 2 kez bir karaciğer metastazektomi ilerleyen dönemde akciğer metastazektomi yapıldı ve hala 10 yıldır hastalısız tam iyileşmeyle takip ettiğimi söyleyebilirim.



Şekil 2. Metastaz oluşumu

Cerrahi Yaklaşımlar Üzerine

Hastalar için doğru seçilmiş tam iyileşme sağlayan durumlarda yapılan ameliyat önemli. Mesela meme kanseri. Bir memede, bir kadında tek memede meme kanseri olma ihtimali hayat boyu diğer memede de meme kanseri olma ihtimali neredeyse 3-4 kat artırıyor. Meme kanseri yüzünden tedavi edilip tamamen iyileşen sol memesinden ameliyatlı bir hasta 8 sene sonra 10 sene sonra diğer memede de tekrar meme kanseriyle gelebiliyor. Ve o da sanki yeni gelmiş ilk tanı meme kanseri gibi tekrar ameliyat için değerlendirilip cerrahi olarak çıkartılabiliyor. Ya da metastatik hastalık. Biraz önce örnek verdiğim gibi hem karaciğer hem akciğer metastazları tekrar tekrar çıkartılabiliyor. Mesela karaciğer kanseri. Bugün gördüğüm bir hasta karaciğer kanseri. İlk karaciğerindeki tümör çıkartılıyor. 2 sene sonra tekrar ediyor cerrahiyle yeniden çıkartılıyor. Takibinde bana geliyor. Yaklaşık 4 yıl sonra takibinde bana geldiğinde sıçramalı hastalık oluyor. Yani her hasta için eğer tam iyileşme mümkünse çıkartılması yani cerrahi müdahale edilmesi önerilmekte.

Röportaj: Prof. Dr. Bala Başak Öven

Geri Gelen Kanser Üzerine

Tabii ki kötü bir psikoloji ama kanser artık kronik bir hastalık. Yani nasıl şeker hastalığı, tansiyon hastalığı, kronik hastalıklarsa ve belli aralıklarla takip ediliyorsa kanser tanısı olan kişiler de hayatları boyunca bizim tarafımızdan takip ediliyor. Kanser tedavisinin üzerinden ne kadar vakit geçerse yani hasta ne kadar uzun süre hastalığını tekrar etmeden vakit geçirirse tekrar etme olasılığı o kadar düşüyor. O yüzden de biz hastaları böyle tam bir iyileşme sağlayan tedavi sonrası ilk iki yıl üç ayda bir takip ederiz. Polikliniğe kontrole çağırırız. İlk belli aralıklarla filmler çektiririz. Görüntüleme isteriz. İki yıl dolduktan sonra da bu süreyi altı ay uzatırız. Altı ayla sekiz ay arasında kontrole çağırırız. Hastalara şöyle derim ben. Beş yıl dolduktan sonra tamam içimiz rahat hop tamamen iyileşti. Ama bu demek değildir ki altıncı sene hastalık olmayacak. Meme kanseri dediğim gibi diğer memedeki kanser ihtimalini arttırıyor. Ya da bizim verdiğimiz tedaviler nedeniyle hastalar ikincil tümörlere yakalanabiliyor. Mesela meme kanseri nedeniyle ameliyat oldu on sene önce ve radyoterapi aldı göğüs duvarına. Radyoterapi akciğer kanseri için bir risk faktörüdür. Aynı sigara içmek gibi. Hasta on sene sonra bize akciğer kanseriyle gelebiliyor. Ve bu da azımsanmayacak bir boyutta. Ya da bazı kemoterapiler sekonder malignitelere, lösemilere, hematolojik malignitelere sebep olabiliyor. O yüzden biz kemoterapileri böyle mümkün olduğunca hani kılavuzlar eşliğinde kısıtlayarak hele genç hastalarda vermeye çalışırız. Yani tam literatüre bağlı. Yani bir hastaya geldi sana 3 tane vereyim 5 tane vereyim değil. Literatürde neyse onu vermek isteriz. Çok kemoterapi vermek istemeyiz. O yüzden de bu yeni ilaçlara doğru yöneliyoruz. Tabii bir hastanın bu tedaviler sonrası aynı hastalığa yakalanacak olması çok kötü etkiliyor. Ya da hastalar her hastaneye gelirken aynı endişeyi duyuyorlar. Tetkikler yapılırken, tetkiklerin sonucu çıkarken. Bugün bir hastam bana diyor ki tansiyonum 21'e 10 nasıl olur diyorum. Evde bakıyor musunuz? Kontrol ediyor musunuz? Yok. Evde hiç 13-8'in üstüne çıkmıyor. Sadece hastaneye geldiğinde tansiyonu yükseliyor. Eve akşam dönünce biz hastaneye geldiğinde tetkiklerini yapıyoruz. Tedavi veriyoruz. İşte hipertansiyon için ilaç veriyoruz. Diyor ki eve gidiyorum evde gayet normal. Hiç yükselmiyor. Ama her hastaneye geldiğinde haklı olarak o endişe, kemoterapinin yaratacağı stres hastalarda oluyor. Zaten bizim hastalarımızda önce hastalığı ret, bu psikiyatrik geçiş süreçlerini yaşıyoruz. Önce hastalığı ret ediyor, sonra üzüntü, sonra depresyon, sonra hayata tutunmak için ekstra mücadele ve tedavi kabullenme süreci oluyor maalesef hastalarda.

Oligometastaz Üzerine

Şimdi oligometastaz, oligo tek, az metastaz demek. Mesela bir hastanın biz bu oligometastaz çeşitli kılavuzlarda değişse de 3 ila 5, bir organda 3 ila 5 arasında olan iki organdan daha az sayıda yere metastaz yapan durumlardan bahsediyoruz. Mesela meme kanseri, bir tane vertebrada, kemikte metastaz var. Bu oligometastaz, tek metastaz. Ya da bir akciğer kanseri böbrek üstü bezinde metastaz var. İşte bir kemikte metastaz var. Bu da oligometastaz kavramına giriyor. Çünkü artık oligometastazlara da yaklaşım değişti. Yani vücudun her yerinde, karaciğerinde, akciğerinde, kemiklerinde, beyinde olan bir tümör de Evre-4. Oligometastaz tek kemikte, tek karaciğerde olan metastaz da Evre-4. Ama bunların sağ kalımları farklı. Oligometastaz da biz küretif, yani tam iyileştirici yaklaşımları tercih ediyoruz. Oligometastaz olan yere lokal tedaviler, mesela radyo terapi yaparak, hastanın sistemik tedavisi de devam ederek sağ kalımların daha uzun olduğunu görüyoruz. Yani bunları tam iyileştirmek için elimizdeki hem lokal hem sistemik bütün tedavi yöntemlerini kullanıyoruz. Oligo demek az sayıda metastaz. Az sayıda organda metastaz demek. Ama sonuçta Evre-4 mü? Evet, Evre-4.

Röportaj: Prof. Dr. Bala Başak Öven

Tümör Belirteçleri Üzerine

Kanser tanısında “tümör marker”ı kullanılmaz. Önce onu söylemek istiyorum. Bu “tümör marker”ları denen kanda bakılan proteinler bir kanser tanısı olan kişide bakılmalı çünkü bu tümör “marker”larını yükselten kanser dışında pek çok sebep var. Mesela CEA düzeyi. Kanda bakılır. Tamam sindirim sistemi kanserlerinde yüksek olabilir ama bunun varlığı hastanın kanser olduğu anlamına gelmez. Hiçbir şekilde taramada ya da tanı konumada Dünya Sağlık Örgütü'nün, Amerikan Kanser Derneği'nin verilerine göre hiçbir şekilde bunların tanısında yeri yoktur çünkü sensitivite ve spesifite oldukça düşüktür. Biz bu “marker”ları sadece tanısı olan hastalarda eğer tanı anında yüksekse tedavi sırasında düşüyor mu diye tedaviyi takipte kullanırız. Yani bir barsak kanseri var, hasta metastatik, CEA'ya bakıyoruz yüksek tedavi verdik. Tedaviyi düşüyorsa bize yol gösterir. Ya da tedavisiz izlemeyiz biz onlarda marker'a bakarız. Yükseliyorsa bize radyolojik olarak tetkik edin demektir bu. Mutlaka radyolojik tetkik isteriz. Tomografi olsun ya da başka yöntemlerde olsun. Ama tek başına marker'a bakıp bunda hastalık var denmez. Bunun istisnaları var. Mesela hepatit, kronik hepatitlerde AFP önemli. Kronik hepatitlerde AFP bakılır. Tanı olmasa da AFP yükseliyorsa bu maligniteyle ilişkilendirilebilir. Karaciğer kanserine ilişkilendirilebilir. Ya da beta HCG ve AFP testis tümörü gibi gen hücreli tümörlerde tanıdan önce bakılıp tanı koymaya yardımcı olabilir. Ama standart tümör markerlarının tanı değeri yoktur ve sadece tedavi sırasında tedaviye yanıt değerlendirme için kullanılır. Çok kısa örnek vereyim. Mesela sigara içenlerde CEA normalin üstünde olur. Kronik hastalığı olanlarda, böbrek hastalığı olanlarda, karaciğer rahatsızlığı olanlarda, B12 eksikliğinde bile bu “marker”ların normalin üstünde olduğunu biliriz. Öyle ki bazen mevsimsel olarak da bu “marker”larda dalgalanma, değişimler olur. O yüzden biz tanı için hiçbir şekilde kullanılmasını önermeyiz. Ama kanser tanısı olan bireylerde evet, başlangıçta yüksekse takibinde bunları biz takip için kullanırız ama tanı için asla!

Tanıda Altın Standart

Bir kere tanı için eşittir patoloji. Yani biz filme bakıp, aha akciğer kanserinin eski Türk filmlerindeki gibi şu kadar ömrün kaldı, böyle bir şey demiyoruz. Ya da filme bakıp aha karaciğerinde yaygın hastalık var sen bilmem ne kanserini demiyoruz. Aksi ispat kadar tamam kanser olma ihtimalin var filmlere bakıp ama biyopsi olmadan tanı konmaz. Yani bir pet filmi, bir tomografi bakalım her yerinde metastaz var biz buna kanser diyemeyiz. Mutlaka ve mutlaka biyopsi yapılması lazım. Bu meme tümörü düşünürsek, memeden biyopsi. Görüntülemeler bize nereden biyopsi yapılacağını gösterir. Akciğerde kitle var, ya bronkoskopiyle burundan girerek yapılan bronkoskopi ucunda küçük kamera bulunan hortumla bronşları görüp oradan biyopsi alarak ya da dışarıdan tomografi eşliğinde kitleye ulaşıp iğneyle biyopsi alarak tanı öneririz çünkü bu görüntü de bize %100 kanser diyemez. Aynı zamanda bir akciğerdeki kitle kanser olabilir. Kanser ise küçük hücreli akciğer kanserini küçük hücreli dışı akciğer kanserini prognozunu, tedavisini değiştirir. Nöroendokrin tümörü olabilir. Bunlar çok yavaş seyirlidir ve tam iyileşme çok daha kolaydır. Bir lenfoma bile olabilir. Ya da bir granülomatöz rahatsızlık, tüberküloz, sarkoidoz, bağdoku hastalıkları akciğerde kitleyle gelebilir. O yüzden aksi ispat edilene kadar her görülen kitle mutlaka multidisipliner konseyde tartışılıp en uygun yerden biyopsi yapılmalı. Bir pankreas kanseri filmlerde MR'da görülmüş pankreas başında kitle karaciğer metastaz. Tümör olabilir, adenokarsinom olabilir, sarkom olabilir. Hepsinin tedavisi de farklıdır. Altın standart hangi organ olursa olsun patolojik değerlendirmedir. İster biyopsiyle ister açık ameliyatla ister iğne biyopsisiyle mutlaka örneklemeye şarttır, kanser tanısını koymak için.

Röportaj: Prof. Dr. Bala Başak Öven

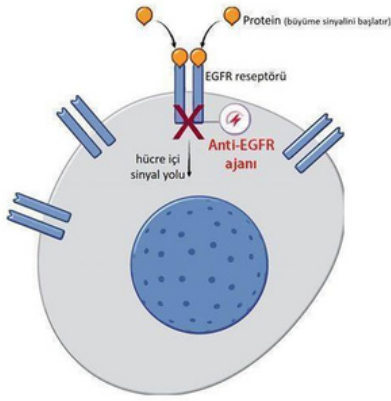
Kanserin Geleceği Üzerine

Aslında kanser tedavisi biz son yıllara kadar standart konvansiyonel kemoterapiler kullanıyorduk. Ama benim yan dal asistanlığından bugüne gelene kadar artık kanserde hedefli tedaviler, akıllı ilaç dediğimiz hedefli tedaviler ve immünoterapiler geldi. Artık bunların kombinasyonlarıyla ilaç antikor konjugatları dediğimiz yeni yöntemler, aşılar, pek çok yöntem kanser tedavisini değiştiriyor. Artık hastalıklar daha çok kronik hale geldi.



Şekil 3. Akıllı ilaçlar

Yani böyle eve git, yapılacak bir şey yok denen durumlarda yeni tedavilerle hastaların uzun sağ kalımları mümkün. Biz uzun sağ kalım derken mesela akciğer kanserinde immünoterapiye yanıt veren her 3 hastadan biri 5 yılın üzerinde yaşıyor. Bu çok ciddi bir rakam. Yani ilerleme, metastatik bir hastalık. İmmünoterapi verdik, yanıt verdiyse o 3 hastadan biri 5 yılın üzerinde yaşıyor. Ve 5 yıl olunca biz kanserden artık iyileşme olarak bahsediyoruz. O yüzden gelecekte de bunlarla ilgili ilaç antikor konjugatları ve yeni ilaçlarla ilgili pek çok veri çıkacak. Bu ilaçlara daha kolay ulaşabileceğiz ve artık kanser şu anda da korkulacak bir hastalık. Evet kronik hastalık ama en azından baş edilebilir bir hastalık olarak yorumlayabilirim. Akıllı ilaç dediğimiz şey şimdi önce kemoterapiden kısaca bahsedip kemoterapi hücrenin ölümüne ya da hücreye zarar vererek hücrenin DNA'sına zarar vererek hücreyi öldüren tedavi yöntemi kemoterapi. Kemoterapi damardan kullanılabilir, ağızdan kullanılabilir, karın içine verilebilir pek çok yöntemi var. Biz bunların hepsine kemoterapi diyoruz. Yani hücrenin ölümüne sebep ya da zarar vererek hücre bölünmesini engelleyen ilaçlar. Bu ilaçlar normal hücrelere, kanser hücrelerine hepsine zarar verir. Yani seçmez. Bütün hücrelere zarar verir. Normal hücrelere de zarar verdiği için en çok bölünen hücreler mesela saçlı deri, cilt, sindirim sistemi mukozası, üreme organları gibi pek çok sisteme zarar verir. Yan etkileri görülür. Ve belli sağ kalımları sağlanır hastalarda. Akıllı ilaçlar ise o tümöre özel ilaçlardır. Her kanserde ayrı ayrı değerlendirilebilir.

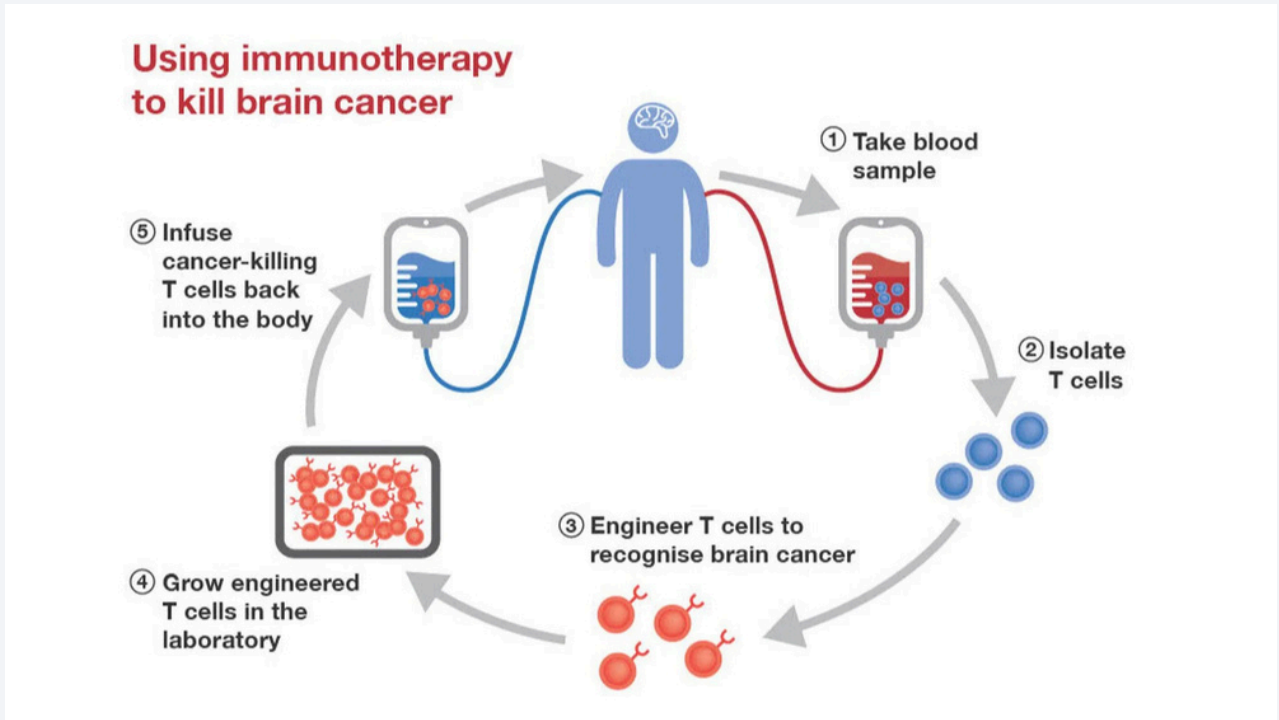


Şekil 4. Anti-EGFR ajanı mekanizması

En çok kullandığımız akıllı ilaçlar akciğer kanserinde olduğu için oradan örnek vereceğim. Mesela akciğer kanserinde bir birey geldiği zaman biz küçük hücreli dış akciğer kanserinde biyopsi materyaline alınan biyopsiyi genetik incelemelere göndeririz. Bu genetik incelemelerde bazı genler var. Bozuk olan genler saplanabilir. Bunlardan en sık olanları hani EGFR, ALK, ROS dediğiniz genler. Eğer bu genlerde bir problem var ise o bozuk olan mutasyona yönelik ilaçlar veriyoruz. Öyle ki EGFR'den örnek verdim. Burada kullandığımız ilaçlar bir kere ağızdan hap.

Damardan değil, hastaneye gitmesi gerekmiyor hastaların. Evde tansiyonun ilacı gibi bir tane hap atıyor akciğer kanseri tedavi etmek için. Eğer o mutasyon varsa tabii ki. Ve yan etkileri ne oluyor? İşte ciltte kuruma, cilt döküntüsü nadiren ishal gibi baş edilebilir yan etkilere sebep oluyor. Kemoterapiyle kıyaslanmıyor. Ve kemoterapiye göre hastaların sağ kalımı en az 3 kat daha uzun oluyor. Bu ilaçlarla. Yani tümörde gerçekten tümörü oluşturan bozuk mutasyonu saptayıp o mutasyonun etkili ilaçlar bunlar. Pek çok kanser türünde var.

Pek çok genetik test artık her hasta için yapılıyor ve bu bozukluklar saptanarak onlara karşı ilaç veriliyor. Akıllı ilaç bunlar. Düşünün sadece akciğer kanserinde ve EGFR mutasyonunda EGFR mutasyonunu hedefleyen ilaç veriyoruz. Gerçekten akıllı ve sadece kansere gidip o hücreye etki ediyor. Bu yüzden de kemoterapi gibi sistemi gen etkisi yok. Normal hücreye zarar vermiyor. Sadece EGFR'e mutant olan hücreye zarar veriyor. Akciğer kanserinin içindeki. İmmünoterapi de kemoterapi de akıllı ilaç değil. Vücudun kendi bağışıklık sistemini uyararak tümörle savaşmasını sağlayan tedavi yöntemi bunlar akıl ilaçlardan daha da üstün. Çünkü sağ kalınlığı bunlarla daha da uzun. Vücuda herhangi bir zararlı kimyasal almıyor. Vücudun T hücrelerini uyararak tümör yabancı olarak algılayıp tümörle savaşmasını sağlayan tedavi yöntemi. Artık pek çok kanser türünde kullanılıyor ve sadece bağışıklık sistemine fazla uyarılmasına bağlı otoimmün hadiseler nadiren görünebiliyor ve pek çok kanser türünde etkili metastatik hastalıklarda hatta artık erken evrede de pek çok kanser türünde kullanıyoruz. O yüzden hastalarımızda uzun sağ kalınlar mümkün. Bu yenilikleri konuşmak da insanı gerçekten heyecanlandırıyor. Onkolojinin en iyi tarafı da bu konjugatlar özellikle.



Şekil 5. İmmünoterapinin etki mekanizması



Hepatoselüler Karsinomda Karaciğer Nakli: Endikasyonlar ve Güncel Yaklaşımlar

Doç. Dr. Veysel Umman

Hakkında

Doç. Dr. Veysel Umman, ortaöğrenimini Amerikan Robert Koleji'nde, tıp eğitimini ise 2010 yılında Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamlamıştır. Eğitim sürecinde USC Keck School of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center ve Yale Üniversitesi gibi önemli merkezlerde gözlemci ve araştırma asistanı olarak bulunmuş; organ nakli alanındaki akademik gelişimini özellikle Yale Üniversitesi'nde Prof. Dr. Şükrü Emre ile sürdürmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde ECFMG sertifikasını aldıktan sonra Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Genel Cerrahi uzmanlığını tamamlamış; Almanya, Güney Kore ve Japonya'daki ileri merkezlerde hepatopankreatikobiliyer cerrahi, laparoskopik ve robotik karaciğer cerrahisi ile karaciğer nakli alanlarında ek eğitimler almıştır. Ulusal ve uluslararası çok sayıda bildirisi, makalesi ve kitap bölümü bulunan Doç. Dr. Umman, organ nakli ve HPB cerrahisinin güncel uygulamaları üzerine akademik çalışmalarını sürdürmektedir. Klinik pratiğinde özellikle karaciğer tümörleri, transplantasyon cerrahisi ve hasta seçimi konularına odaklanmaktadır.

Viral Hepatitler Üzerine

Viral hepatitler, özellikle hepatit B ve hepatit C, uzun yıllar boyunca siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli nedenleri arasında yer aldı. Ancak son yıllarda hem bulaşın azalması hem de antiviral tedavilerin yaygınlaşması sayesinde bu tablo belirgin biçimde değişmeye başladı. Özellikle hepatit C'de doğrudan etkili antiviral ajanların (DAA) devreye girmesiyle, ileri evre karaciğer hastalığı ve transplantasyona giden hasta oranlarında anlamlı bir azalma görüldü. Benzer şekilde hepatit B'de de etkili nükleozid analogları ile viral baskılanmanın sağlanması, siroz ve dekompanseasyon gelişimini geciktirmekte, bazı hastalarda hastalığın doğal seyrini önemli ölçüde değiştirmektedir.

Türkiye verileri de bu genel eğilimle uyumludur. Yakın tarihli çok merkezli bir çalışmada, 2010–2020 arasında erişkin karaciğer nakillerinde kronik viral hepatit hâlâ önde gelen etiyoloji olarak saptanmış olsa da, 2015 sonrası dönemde viral hepatite bağlı karaciğer nakillerinde anlamlı düşüş, buna karşılık yağlı karaciğer hastalığına bağlı nakillerde artış gösterilmiştir. Bu durum, günümüzde transplant hepatolojisinin yalnızca viral hepatit odaklı değil, aynı zamanda metabolik karaciğer hastalıkları ve tümör biyolojisi ekseninde yeniden şekillendiğini göstermektedir.

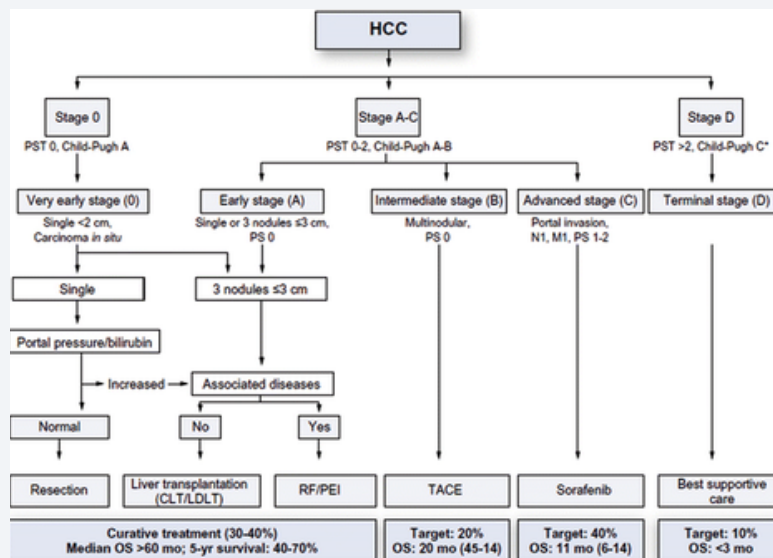
Rezeksiyon ve Nakil Farkı Üzerine

Hepatoselüler karsinom tedavisinde temel yaklaşım, yalnızca tümörün kendisini değil, tümörün geliştiği karaciğer parankiminin durumunu da dikkate almaktır. Eğer hastanın kalan karaciğer dokusu sağlıklıysa ve yeterli fonksiyonel rezerv mevcutsa, cerrahi rezeksiyon oldukça etkili bir seçenek olabilir. Ancak HCC olgularının önemli bir kısmı sirotik karaciğer zemininde geliştiğinden, rezeksiyon sonrasında geride kalan karaciğer dokusu hastanın yaşamını sürdürebilecek kadar yeterli olmayabilir. Bu nedenle karaciğer nakli, sadece tümörü çıkarmakla kalmayıp aynı zamanda altta yatan sirotik ve premalign zemini de ortadan kaldırdığı için seçilmiş hastalarda daha kapsamlı ve küratif bir yaklaşım sunar.

Rezeksiyon ile transplantasyon arasındaki tercih bu yüzden yalnızca “tümörü çıkarabilir miyiz?” sorusuna değil, “karaciğeri ne kadar güvenle bırakabiliriz?” sorusuna da dayanır. Özellikle portal hipertansiyon, dekompanse siroz veya çok odaklı hastalık varlığında transplantasyon ön plana çıkar. Ayrıca rezekte edilen karaciğerin sirotik zemini yerinde kaldığı için nüks riski devam eder; bu da transplantasyonun bazı hasta gruplarında neden daha avantajlı olduğunu açıklar. Güncel rehberler, erken evre fakat rezeksiyona uygun olmayan HCC’de karaciğer naklini en güçlü küratif seçeneklerden biri olarak tanımlamaktadır.

Milan Kriterleri Üzerine

Milan kriterleri, karaciğer nakli sonrası kabul edilebilir sağkalım ve düşük nüks oranı sağlayan hasta grubunu tanımlaması nedeniyle transplant onkolojisinin tarihsel dönüm noktalarından biridir. Bu kriterlere göre, tek lezyonun 5 cm’den küçük olması veya en fazla 3 lezyon bulunması ve her birinin 3 cm’yi aşmaması, ayrıca ekstrahepatik yayılım ve makrovasküler invazyon olmaması beklenir. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri’nde Milan kriterleri hâlen temel referans çerçeve olmayı sürdürmektedir. Bununla birlikte güncel yaklaşım artık yalnızca tümör sayısı ve çapı gibi morfolojik ölçütlerle sınırlı değildir. Son yıllarda AFP düzeyi, tümörün lokorejyonel tedaviye yanıtı, FDG-PET bulguları ve hatta bazı merkezlerde histolojik diferansiyasyon gibi parametreler de karar sürecine eklenmiştir. Başka bir ifadeyle Milan kriterleri bugün hâlâ “altın standart başlangıç noktası”dır; ancak 2026 itibarıyla klinik pratik, giderek daha fazla şekilde tümör biyolojisini de içeren genişletilmiş seçim modellerine yönelmektedir.



Şekil 1. Milan Kriterleri

Görüntüleme Üzerine

Karaciğer nakli planlanan HCC hastalarında asıl sorun, radyolojik olarak “uygun” görünen hastaların biyolojik açıdan gerçekten düşük riskli olup olmadığını anlayabilmektir. Mikrovasküler invazyon, nakil sonrası nüksün en önemli belirleyicilerinden biridir; ancak çoğu zaman ancak eksplante karaciğerin patolojik incelemesiyle kesin olarak gösterilebilir. Bu nedenle yalnızca görüntüleme ile Milan içinde görünmek, her zaman düşük nüks riski anlamına gelmez.

Bu noktada AFP gibi biyobelirteçler, lokorejyonel tedaviye yanıt ve bekleme sürecindeki hastalık davranışı çok değerli hale gelir. Örneğin AFP'nin çok yüksek olması, hızlı yükselmesi veya tedavi ile düşmemesi; tümörün daha agresif biyolojiye sahip olabileceğine işaret eder. Modern transplant yaklaşımında bu yüzden radyoloji tek başına değil, biyolojik davranışla birlikte yorumlanmaktadır. Cerrahi karar verme açısından bakıldığında, “görüntüleme kriterlerine uyuyor” ifadesi çoğu zaman yeterli değildir; asıl mesele, bu tümörün nakilden sonra nüks etme potansiyelinin ne olduğudur.

Downstaging Üzerine

Downstaging, başlangıçta transplant kriterlerinin dışında bulunan HCC'li hastaların, lokorejyonel tedavilerle nakle uygun sınıra çekilmesidir. Bu amaçla en sık transarteriyel kemoembolizasyon (TACE), radyoembolizasyon, radyofrekans ablasyon veya mikrodalga ablasyon gibi yöntemler kullanılır. Buradaki amaç yalnızca tümör hacmini küçültmek değil, aynı zamanda tümörün biyolojik davranışını gözlemlemektir. Çünkü tedaviye iyi yanıt veren, stabil kalan ve belirli bir süre progresyon göstermeyen hastalar genellikle daha iyi post-transplant sonuçlara sahiptir. Klinik uygulamada başarılı bir downstaging sonrası hastanın bir süre izlenmesi son derece önemlidir. Birçok merkez, nakil öncesinde birkaç aylık gözlem süresi içinde görüntüleme stabilitesini ve AFP dinamiklerini değerlendirir. Aslında bu bekleme süresi, sadece lojistik bir zaman kaybı değil; tümörün biyolojisini test eden seçici bir sürecin parçasıdır. Güncel veriler, uygun seçilen ve başarılı biçimde downstage edilen hastalarda transplant sonrası sağkalımın, primer olarak Milan içinde olan hastalara yakın düzeye erişebildiğini göstermektedir.

Canlı Donörden Nakil Üzerine

Canlı vericili karaciğer nakli, özellikle bekleme listesi süresinin uzun olduğu ülkelerde HCC yönetiminde son derece önemli bir avantaj sağlar. En büyük katkısı, hastanın tümör progresyonu nedeniyle listeden düşmesini engellemesi ve naklin daha planlı bir zamanlamayla yapılabilmesidir. Erken dönem literatürde canlı vericili nakillerde daha yüksek nüks oranlarına ilişkin tartışmalar bulunsa da, daha güncel veriler bu farkın net olmadığını, birçok durumda sağkalımın kadavra nakli ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalarda canlı vericili naklin, bekleme süresini azaltması nedeniyle niyet-tedavi analizlerinde avantaj sağlayabildiği de belirtilmektedir. Öte yandan canlı vericili naklin teknik olarak daha kompleks olduğu, özellikle biliyer ve vasküler komplikasyonların bazı serilerde daha yüksek oranda bildirildiği unutulmamalıdır. Bu nedenle mesele yalnızca “nüks daha fazla mı?” sorusu değildir; aynı zamanda donör güvenliği, cerrahi deneyim ve merkez altyapısı ile birlikte değerlendirilmelidir. HCC bağlamında güncel yaklaşım, uygun alıcı-donör eşleşmesi ve deneyimli merkezlerde canlı vericili naklin güçlü ve etkili bir seçenek olduğudur.

Milan Kriterleri Dışında Kalan Hastalar Üzerine

Milan kriterleri tarihsel olarak standart kabul edilmekle birlikte, günümüzde birçok merkez kontrollü biçimde bu sınırların ötesine geçmektedir. UCSF kriterleri bunların en bilinenlerinden biridir ve genel olarak tek tümörde 6,5 cm'ye kadar, ya da en fazla üç tümörde en büyük lezyonun 4,5 cm'yi ve toplam tümör çapının 8 cm'yi aşmaması şeklinde tanımlanır. Sistemik derlemelerde Milan ve UCSF arasında sağkalım açısından belirgin fark saptanmamış; bu da dikkatli seçilmiş hastalarda genişletilmiş kriterlerin makul olabileceğini göstermiştir. Türkiye açısından özellikle Malatya kriterleri dikkat çekicidir. Bu yaklaşım, sadece tümör boyutu ve sayısına değil, aynı zamanda AFP ve GGT gibi biyobelirteçlere de ağırlık verir. İnönü Üniversitesi grubunun verilerinde, düşük AFP ve düşük GGT düzeylerinin daha iyi prognozla ilişkili olduğu; bu biyolojik parametrelerin kullanılmasıyla Milan kriterlerinin belirli ölçüde güvenli biçimde genişletilebildiği gösterilmiştir. 2024 tarihli “Expanded Malatya” deneyiminde, Milan sınırlarının yaklaşık üçte bir oranında genişletilebildiği halde 5 yıllık genel sağkalımın %78 civarında, nüks oranlarının ise kabul edilebilir düzeyde kaldığı bildirilmiştir. Bu veriler, 2026 itibarıyla transplant onkolojisinde asıl meselenin “Milan içinde mi dışında mı?” sorusundan çok, “biyolojik olarak uygun hasta kim?” sorusuna evrildiğini göstermektedir.

Milan Criteria (Mazzaferro et al, 1996)

- Single tumor \leq 5 cm, or
- 2-3 tumors none exceeding 3 cm, and
- No vascular invasion and/or extrahepatic spread

UCSF Criteria (Yao et al, 2001)

- Single tumor \leq 6.5 cm, or
- 2-3 lesions, none exceeding 4.5 cm, with total tumor diameter \leq 8 cm
- No vascular invasion and/or extrahepatic spread

Şekil 2. UCSF Kriterleri



Prof. Dr. Jhon Maher

Kanser İmmünoterapisinde Yeni Yaklaşım: CAR-T Hücre Tedavisi ve Translasyonel Yenilikler

Hakkında

Dr. John Maher, King's College London bünyesinde görev yapan bir klinik immünolog olup, kanser immünoterapisi alanında özellikle kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücreleri üzerine yaptığı çalışmalarla tanınmaktadır. Memorial Sloan Kettering Cancer Center'da geliştirilmiş ikinci nesil CAR tasarımlarının erken dönem çalışmalarına katkı sağlamış; günümüzde ise King's bünyesindeki "CAR Mechanics" araştırma grubunu yönetmektedir. Çalışmaları özellikle solid tümörlerde CAR-T hücrelerinin etkinliğini artırmaya odaklanmakta olup, aynı zamanda bu teknolojiyi klinik uygulamaya taşıma hedefiyle translasyonel araştırmalar yürütmektedir. Dr. Maher, aynı zamanda King's College London'dan doğan biyoteknoloji girişimi Leucid Bio'nun bilimsel kurucusu ve baş bilim sorumlusu (CSO) olarak, akademik bilgi ile klinik uygulama arasındaki köprüyü kuran önemli isimlerden biridir.

CAR-T Üzerine

Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) tedavisi, modern onkolojinin en dikkat çekici gelişmelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu yaklaşım, hastanın kendi T lenfositlerinin genetik olarak yeniden programlanarak, tümör hücrelerini tanıyıp ortadan kaldıracak şekilde modifiye edilmesine dayanır. T hücrelerinin yüzeyine yerleştirilen yapay reseptörler sayesinde, bağışıklık sistemi spesifik tümör antijenlerini tanıyabilir ve doğrudan sitotoksik etki oluşturabilir. Bu tedavinin en önemli özelliği, "yaşayan ilaç" (living drug) olarak tanımlanmasıdır. CAR-T hücreleri vücuda verildikten sonra çoğalabilir, uzun süre dolaşımında kalabilir ve hedef hücrelerle karşılaştıkça aktif kalmaya devam edebilir. Bu özellik, klasik kemoterapilerden veya hedefe yönelik tedavilerden farklı olarak, dinamik ve adaptif bir tedavi modeli sunar. Klinik olarak en çarpıcı başarılar, hematolojik malignitelerde elde edilmiştir. Özellikle CD19 hedefli CAR-T hücreleri, relaps/refrakter B hücreli lösemi ve lenfomalarda yüksek tam yanıt oranları sağlamıştır. Bu başarı, immünoterapinin yalnızca bir destek tedavi değil, bazı hasta gruplarında potansiyel küratif yaklaşım olabileceğini ortaya koymuştur.

Solid Tümörler Üzerine

Solid tümörlerde CAR-T hücre tedavisinin etkinliğini sınırlayan en kritik faktörlerden biri, bu hücrelerin hedef dokuya ulaşabilme ve tümör içerisinde yeterli düzeyde penetre olabilme kapasitesidir. Hematolojik malignitelerde tümör hücrelerinin dolaşım sistemi içinde yer alması, CAR-T hücrelerinin hedefe doğrudan erişmesini mümkün kılar; solid tümörlerde bu süreç çok daha karmaşık ve çok katmanlı bir biyolojik engel sistemi ile karşılaşır. Öncelikle tümör vaskülatürü, normal dokudan belirgin şekilde farklıdır. Tümör damarları genellikle düzensiz, yapısal olarak bozuk ve fonksiyonel açıdan yetersizdir; bu durum hem kan akımını hem de bağışıklık hücrelerinin damar dışına çıkışını (ekstravazasyon) sınırlar. Endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin anormal ekspresyonu, T hücrelerinin damar duvarına tutunmasını ve dokuya geçmesini zorlaştırır. Bu nedenle CAR-T hücreleri dolaşımında yeterli sayıda bulunsa bile, tümör dokusuna etkin biçimde giriş yapamayabilir.

Tümör dokusuna ulaşmayı başaran hücreler için ise ikinci ve daha dirençli engel, ekstraselüler matriksin (ECM) oluşturduğu fiziksel bariyerdir. Solid tümörler çoğunlukla yoğun kollajen, fibronektin ve proteoglikan içeren kompakt bir stromal yapı ile çevrilidir. Bu yapı yalnızca pasif bir destek dokusu olmayıp, hücre hareketini fiziksel olarak sınırlayan aktif bir bariyer işlevi görür. Özellikle desmoplastik özellik gösteren tümörlerde (örneğin pankreas, bazı meme tümörleri), bu matriksin yoğunluğu öylesine artar ki, T hücrelerinin tümörün merkezine ilerlemesi neredeyse imkânsız hale gelir. Sonuç olarak CAR-T hücreleri sıklıkla tümörün periferinde birikir, ancak tümör kitlesinin derin bölgelerine ulaşamaz.

Buna ek olarak, bağışıklık hücrelerinin dokuya yönlendirilmesinde kritik rol oynayan kemokin-reseptör sistemindeki uyumsuzluk, infiltrasyon sürecini daha da zorlaştırır. Normal fizyolojide T hücreleri, belirli kemokin sinyallerine yanıt vererek inflamasyon bölgelerine yönelir. Ancak solid tümörler tarafından salgılanan kemokin profili ile CAR-T hücrelerinin yüzeyinde bulunan reseptörler her zaman uyumlu değildir. Bu “kemokin uyumsuzluğu”, hücrelerin doğru hedefe göçünü bozar ve tümör bölgesine yeterli hücre birikimini engeller. Bu durum, CAR-T hücrelerinin teorik olarak hedefi tanıyabilmesine rağmen pratikte hedefe ulaşamaması ile sonuçlanır.

Tüm bu fiziksel ve yönlendirme engellerini aşarak tümör dokusuna infiltre olabilen CAR-T hücreleri dahi, bu kez immünsüpresif tümör mikroçevresi ile karşı karşıya kalır. Solid tümörler, TGF- β ve IL-10 gibi immün baskılayıcı sitokinler, düzenleyici T hücreleri (Treg) ve myeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler (MDSC) aracılığıyla bağışıklık yanıtını aktif olarak inhibe eder. Ayrıca hipoksik koşullar ve metabolik stres, T hücre fonksiyonlarını daha da bozar. Bu ortamda CAR-T hücreleri zamanla fonksiyonel tükenmişlik (T cell exhaustion) geliştirir; proliferasyon yetenekleri azalır ve sitotoksik aktiviteleri belirgin şekilde düşer.

Bu çok katmanlı engel sistemi sonucunda, CAR-T hücrelerinin solid tümörlerde karşılaştığı temel problem yalnızca tümör hücrelerini tanımak değil, aynı zamanda tümöre ulaşmak, dokuya penetre olmak ve bu zorlu mikroçevrede fonksiyonlarını sürdürebilmektir. Güncel literatürde bu durum sıklıkla, CAR-T hücrelerinin solid tümörlerde “hedefe ulaşamama veya ulaştığında etkin kalamama” sorunu olarak özetlenmektedir. Bu nedenle modern CAR-T araştırmaları, yalnızca hedef antijenin belirlenmesine değil; aynı zamanda hücrelerin tümör mikroçevresine yönlendirilmesi, ECM bariyerinin aşılması ve immünsüpresif ortamın modifiye edilmesi gibi çok boyutlu mühendislik stratejilerine odaklanmaktadır.

Leucid Bio Üzerine

Leucid Bio, Dr. John Maher'in uzun yıllara dayanan temel immünoloji araştırmalarını doğrudan klinik uygulamaya taşımayı amaçlayan translasyonel bir girişim olarak, CAR-T hücre tedavisinin özellikle solid tümörlerdeki sınırlılıklarını aşmaya odaklanmaktadır. Bu bağlamda şirketin yaklaşımı, klasik CAR-T modellerinin ötesine geçerek yalnızca hedef antijen tanıma kapasitesini değil, aynı zamanda tümör mikroçevresine adaptasyon, dokuya penetrasyon ve hücresel persistens gibi kritik parametreleri optimize etmeye yöneliktir.

Leucid Bio'nun geliştirdiği "lateral CAR platformu", bu translasyonel stratejinin merkezinde yer alır. Geleneksel CAR yapıları, T hücrelerinin yüzeyine tek yönlü bir antijen tanıma sistemi eklerken, lateral CAR yaklaşımı daha kompleks bir sinyal mimarisi sunarak T hücrelerinin tümör mikroçevresine daha duyarlı ve fonksiyonel olarak daha dirençli hale gelmesini hedefler. Bu platformun önemli bir özelliği, yalnızca tümör hücrelerini tanımakla kalmayıp aynı zamanda T hücrelerinin tümör dokusu içine göçünü ve orada kalıcılığını artırmaya yönelik sinyalleri de entegre etmesidir. Özellikle kemokin sinyallerinin ve hücre içi aktivasyon yollarının yeniden düzenlenmesi, CAR-T hücrelerinin solid tümörlerde karşılaştığı infiltrasyon problemini aşmaya yönelik kritik bir mühendislik yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir.

Şirketin öncü klinik adayı olan LEU011, bu platformun somut bir örneğini temsil eder. LEU011, NKG2D ligandlarını hedefleyen otolog bir CAR-T hücre tedavisidir. NKG2D reseptörü, stres altındaki veya transformasyona uğramış hücreler tarafından ekspresyonu artırılan bir ligand grubunu tanır. Bu ligandların birçok farklı solid tümörde yüksek oranda bulunması, LEU011'in teorik olarak geniş bir endikasyon yelpazesine uygulanabilmesini mümkün kılar. Nitekim NKG2D ligandlarının insan tümörlerinin büyük çoğunluğunda ekspresyon gösterdiği bildirilmiş olup, bu durum tedavinin yalnızca tek bir tümör tipine değil, farklı kanserlere yönelik kullanılabilir potansiyelini ortaya koymaktadır.

LEU011 aynı zamanda yalnızca hedef tanıma ile sınırlı kalmayıp, tümör mikroçevresine adaptasyonu artıran çift yönlü bir mekanizma ile tasarlanmıştır. Özellikle CXCR2 gibi kemokin sinyal yollarını kullanarak T hücrelerinin tümör bölgesine göçünü artırmayı hedefleyen bu yaklaşım, CAR-T hücrelerinin solid tümörler içindeki en önemli sorunlarından biri olan yetersiz infiltre olma kapasitesini çözmeye yönelik yenilikçi bir stratejidir. Bu tür tasarımlar, CAR-T hücrelerinin yalnızca dolaşımda bulunmasını değil, aynı zamanda tümör dokusu içerisinde fonksiyonel bir şekilde varlık göstermesini sağlamayı amaçlar.

Sonuç olarak Leucid Bio'nun yaklaşımı, CAR-T tedavisini yalnızca bir hücresel mühendislik problemi olarak değil, aynı zamanda tümör biyolojisi, immün kaçış mekanizmaları ve doku mikroçevresi ile bütünleşmiş bir sistem problemi olarak ele almaktadır. Bu nedenle geliştirdikleri platformlar, CAR-T tedavisinin geleceğinde özellikle solid tümörler açısından belirleyici bir rol oynayabilecek yenilikçi stratejiler arasında değerlendirilmektedir.

Sosyal Sorumluluk Faaliyetlerimiz



Ben, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencisi ve son iki yıldır YÜTBAT Sosyal Sorumluluk Ekibi Başkanı olarak görev yapan Kaya Turabik. İlk yıl bu görevi sevgili Melis Aydın ile birlikte eş başkan olarak yürüttük. Bu süreç boyunca yalnızca etkinlik düzenleyen bir ekip olmayı değil; insanların hayatına gerçekten dokunabilen, farkındalık oluşturan ve toplumsal duyarlılığı büyüten projeler üretmeyi hedefledik. Çünkü bizler için sosyal sorumluluk yalnızca yardım etmek değil; anlamak, empati kurmak, dayanışmayı büyütmek ve bir insanın hayatında küçük de olsa umut bırakabilmek demektir. Geçtiğimiz iki yıl boyunca gerçekleştirdiğimiz her proje, bizlere hekimliğin yalnızca bilimsel bilgiyle değil; vicdanla, anlayışla ve insan sevgisiyle anlam kazandığını yeniden öğretti.

Bu süreçte gerçekleştirdiğimiz en anlamlı projelerden biri, Sakarya'daki Soğuksu İlkokulu'nda hayata geçirdiğimiz projeydi. Haftalar boyunca bağış topladık, destek aradık ve kullanılmayan bir alanı çocuklar için sıcak bir kütüphaneye dönüştürdük. Raflara yerleştirdiğimiz her kitapta ayrı bir umut vardı. Aynı zamanda projeye gönüllü diş hekimliği öğrencilerini de dahil ederek çocuklara temel hijyen eğitimi verdik. Diş hekimliği öğrencileri sınıflarda uygulamalı şekilde doğru diş fırçalama tekniklerini anlatarak çocuklarla birebir ilgilendi; bizler de el yıkamanın ve genel hijyenin önemini aktardık. Gün boyunca birlikte voleybol oynadık, futbol maçları yaptık, masa oyunlarında kahkahalar attık. Bu proje bize, sağlığın yalnızca hastanelerde değil; bir çocuğun kendini değerli hissettiği her yerde başladığını öğretti.



Bir diğer projemizde rotamızı Burgazada'daki Sait Faik Abasıyanık İlkokulu'na çevirdik. İstanbul'un kalabalığından uzak, küçük ama sevgi dolu bir okul bizi karşıladı. Fiziksel imkânların sınırlı olduğu bu okulda çocukların gözlerindeki heyecan ve yaşam enerjisi hepimizi derinden etkiledi. Okulun bahçesindeki eski basket potalarını rengârenk boyadık; ardından çocuklarla birlikte ellerimizi boyaya bulayıp duvarlara ve potaların yanına el izlerimizi bıraktık. O an aslında yalnızca boya yapmıyorduk; birlikte anılar oluşturuyorduk. Tiyatro salonunun boş duvarlarını masal kahramanlarıyla, çiçeklerle ve rengârenk figürlerle doldurduk. Çocuklar yanımıza gelip "Bunu da çizer misiniz?" diye sordukça, onların hayal dünyasının bir parçası olmanın ne kadar kıymetli olduğunu hissettik. Günün ilerleyen saatlerinde çocuklarla oyunlar oynadık, doktorculuk oynarken küçük ellerin stetoskop tutmaya çalışmasına tanıklık ettik. Belki de içlerinden biri yıllar sonra gerçekten bir hekime dönüşecekti. Göttürdüğümüz kitaplara gösterdikleri ilgi ise hepimizi duygulandırdı. Sayfaları çevirirken gözlerinin içi parlıyordu. O an anladık ki bazen bir kitap, bir çocuğun hayatında yepyeni bir dünyanın kapısını aralayabilir.



Sosyal Sorumluluk Faaliyetlerimiz



8 Mart Dünya Kadınlar Günü'nde gerçekleştirdiğimiz Darülaceze ziyaretimiz ise hepimizin kalbinde çok özel bir yer bıraktı. Kadın sakinlerle sohbet ettik, hayat hikâyelerini dinledik ve onlara çiçekler takdim ettik. Bu yıl ziyaretimizi tekrar gerçekleştirme fırsatı bulduk ve büyüklerimizle yeniden uzun uzun sohbet edebildik. Kimi zaman anlattıkları bir anıya birlikte güldük, kimi zaman ise yalnızlığın ve özlenmenin ağırlığını hissettik. O gün bir kez daha fark ettik ki, yaş almak insanı en çok fiziksel olarak değil; unutulduğunu hissettiğinde yoruyor.

Bizler için bu ziyaretler yalnızca sosyal sorumluluk projeleri değil, aynı zamanda insan olmanın en temel değerlerini yeniden hatırlatan deneyimlerdi. Çünkü bazen bir insanın yanında oturup onu gerçekten dinlemek, elini tutmak ve gözlerinin içine bakarak sohbet etmek; verilebilecek en büyük desteklerden biri olabiliyor.



Bu yıl gerçekleştirdiğimiz en özel projelerden biri ise Edirne Keşan'ın Çamlıca Köyü'nde bulunan Çamlıca İlk ve Ortaokulu için kurduğumuz kütüphane projesiydi. Bu proje, yalnızca bir okulun eksiklerini tamamlamak değil; çocukların hayal kurabilecekleri, kendilerini geliştirebilecekleri ve kitaplarla yeni dünyalar keşfedebilecekleri bir alan yaratma hayaliyle başladı.

Aylar boyunca büyük bir emekle bağış topladık. Her destek, bir çocuğun hayatına dokunacak küçük ama çok değerli bir parçaya dönüştü. Masalarımızı, sandalyelerimizi, kitaplıklarımızı tamamen dayanışmayla gelen bağışlar sayesinde temin ettik. Bu ancak bu projeyi daha da anlamlı kılan şey, kitaplarımızı "Zeytinin Kitap Kalbi" aracılığıyla sağlamış olmamızdı. Çünkü bu yalnızca bir kitap alışverişi değil, iyiliğin büyüyerek yayıldığı bir dayanışma zinciriydi.



Zeytinin Kitap Kalbi; ikinci el kitap satışlarından elde ettiği gelirlerle depremzede öğrencilere burs sağlayan ve Güzel Sanatlar Lisesi öğrencilerine sanat malzemesi desteği sunan sosyal sorumluluk odaklı bir dayanışma dükkânı. Biz de bu projede onların emeğine ortak olarak, bir okulun kütüphanesini oluştururken aynı zamanda başka çocukların eğitimine de katkıda bulunmuş olduk. Böylece bir iyilik, başka iyiliklere kapı açtı.



Projeye gönüllü diş hekimliği öğrencilerini de dahil ettik. Bizler okulun kullanılmayan alanını çocuklar için sıcak bir kütüphaneye dönüştürmeye çalışırken, diş hekimliği öğrencileri sınıflara girerek çocuklara doğru diş fırçalama teknikleri hakkında eğitim verdi. Kütüphane kurulumunu tamamladıktan sonra biz de çocuklarla temel hijyen eğitimi gerçekleştirdik ve doğru el yıkama tekniklerini uygulamalı şekilde gösterdik.



Sosyal Sorumluluk Faaliyetlerimiz



Bu projemizde arkadaşımız Elif Evra Kaya'nın desteği bizim için çok kıymetliydi. Elif, rahmetli annesi adına Keşan kütüphane projemizin büyük bir bölümüne bağışta bulundu. Bu anlamlı katkısı sayesinde yalnızca bir kütüphane kurulmasına destek olmadı; aynı zamanda birçok çocuğun hayatına dokunacak kalıcı bir iyiliğin parçası oldu. Biz de bu değerli bağışın anısını yaşatabilmek adına kütüphanemize "Behiye Betül Kaya Kütüphanesi" adını verdik. Kendisine bir kez daha içten teşekkürlerimizi sunuyoruz.



Son olarak, gerçekleştirdiğimiz tüm kütüphane projelerinde emeği geçen herkese, bizimle birlikte yola çıkan tüm gönüllülerimize, YÜTBAT Sosyal Sorumluluk Ekibi'ne ve destekleriyle bu projelerin hayata geçmesini sağlayan tüm bağışçılarımıza en içten teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Her bir katkı, bir çocuğun hayatına umut oldu ve birlikte çok güzel izler bıraktık. Ayrıca süreç boyunca yanımızda olan tüm hocalarımıza; özellikle desteklerini ve emeklerini her zaman hissettiğimiz sevgili hocalarımız Dr. Öğr. Üyesi Elif Çiğdem Keleş'e , Dr. Öğr. Gör. Tuvana Us ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Saç hocalarımıza da gönülden teşekkür ederim. Onların rehberliği ve inancı, bu projelerin büyümesinde bizim için çok kıymetliydi.

Bugün geriye dönüp baktığımda, gerçekleştirdiğimiz tüm bu projelerin yalnızca dokunduğumuz insanların değil, bizlerin de hayatını değiştirdiğini görüyorum. Her ziyaret, her çocuk gülüşü, her sarılma ve her teşekkür; bizleri daha vicdanlı, daha duyarlı ve daha iyi hekim adaylarına dönüştürdü.

Çünkü inanıyorum ki iyi bir hekim olmak, yalnızca hastalıkları tedavi edebilmek değil; insanın kalbine de dokunabilmektir.

Karya Turabik
YÜTBAT Sosyal Sorumluluk Başkanı



