

Sanakin.®



Neden Sanakin® ?

Özel geliştirilmiş Sanakin® Teknolojisi sayesinde, hastanın kanından elde edilen otolog, sitokin yönünden zengin serum (ACRS) elde edilir. Yüksek tolere edilebilirliği sağlamak için, hiçbir suni katkı maddesi kullanılmamaktadır. Bu serum ile vücuttaki her türlü enflamasyon tamamen otolog şekilde tedavi edilebilir. Teknolojinin bir diğer avantajı ise kişinin kendi rejenerasyon güçlerinin etkinleştirilmesidir. Buradaki odak noktası pozitif interlökin ve büyüme faktörlerinin elde edilmesidir, bunlar enflamasyon sürecine etkili biçimde müdahale eder, durdurur ve ardından rejenerasyonu tetikler.

Sanakin® yardımıyla yapılacak bir tedavinin sayısız avantajı vardır:

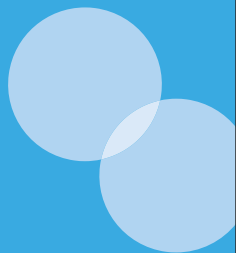
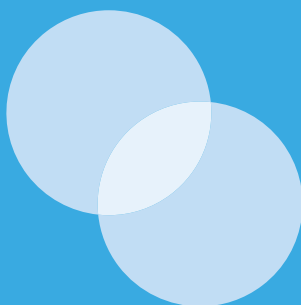
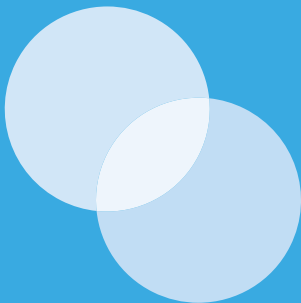
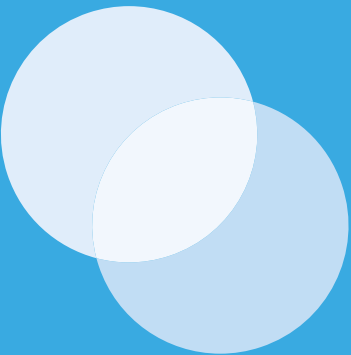
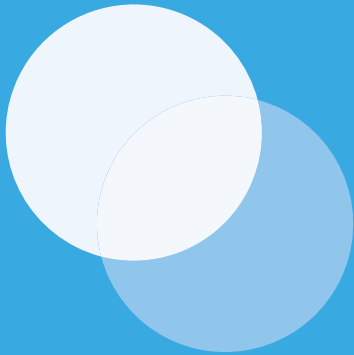
- Son derece doğal bir yöntemdir ve diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında güvenirliliği tartışılmaz.
- Vücudun kendi rejenerasyon güçlerini destekler.
- Yan etkisiz tedavi şansı ile aşırı doz olasılığı ortadan kalkmaktadır.
- Yaşam kalitesinin iyileştirilmesini sağlar.
- Her endikasyon için karmaşık olmayan kullanım şekli ile tedavinin kolayca uygulanması mümkündür.
- Hızlı uygulama imkânı ile hasta konforu benzersizdir.
- Doktor tarafından kişiye özel tedavi seçeneği geliştirilebilir.

Takip eden bölümlerde Sanakin® kullanımının temelini açıklayan kapsamlı bir genel bakış bulacaksınız. Ayrıca size çeşitli endikasyonlarda serumun çok yönlü kullanım imkânlarını açıklıyor olacağız.

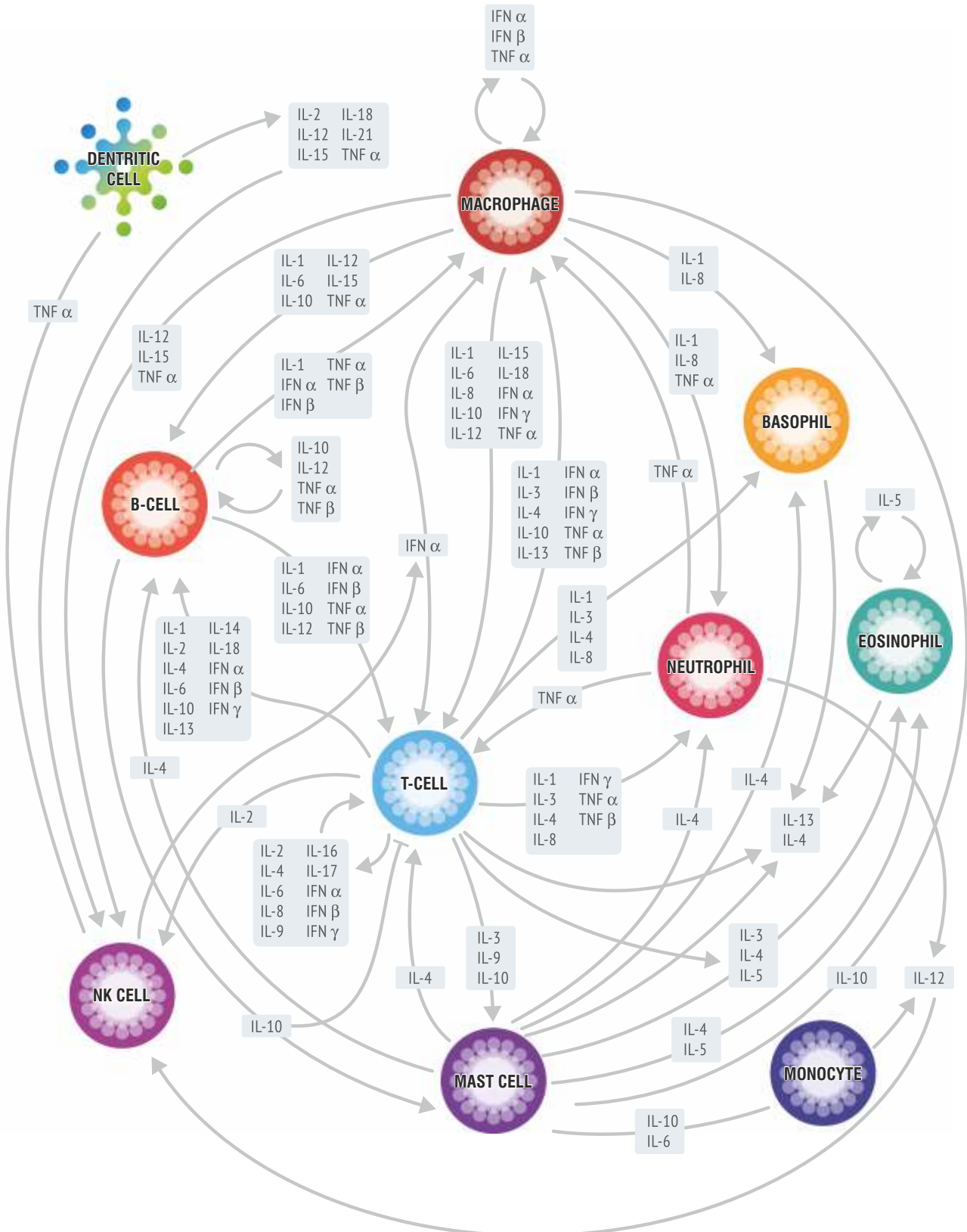
Sanakin® Tedavisi ile başarılar diliyor, hastalarınıza çözüm sunabilmenize olanak sağlayan bu tedavi seçeneğini sunmakla gurur duyduğumuzu belirtmek istiyoruz.



Sitokinler



Sitokin ağı



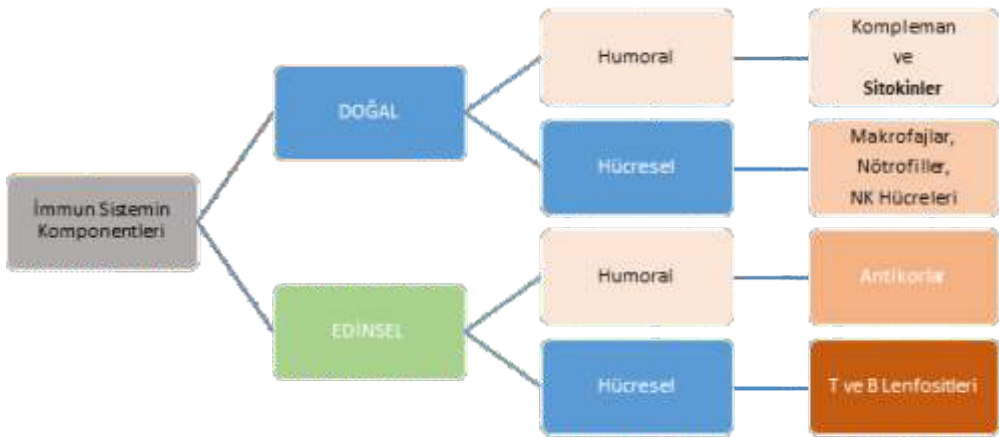
Sitokinler Hakkında Özet Bilgi

Sitokinlerin incelenmesine yönelik ilk çalışmalar, bağışıklık sistemi ve kan hücrelerinin biyolojik süreçlerinin anlaşılabilmesi için yapılan çalışmaların ayrılmaz bir parçasıdır.

Bağışıklık sistemi vücut sağlığına zarar verecek her türlü etmene karşı hızlı ve güçlü yanıtlar oluşturur. Bu son derece etkili yanıt süreci, immün sistemde görev yapan hücrelerin yanı sıra, bağışıklık hücreleri arasında sinyal iletiminde görev alan, aynı zamanda organizmanın diğer sistemlerinde de birçok olaya müdahale eden protein grubu sayesinde gerçekleşir. Örneğin, sitokinler (lenfokin veya interlökin olarak da adlandırılırlar) beynimizdeki sıcaklık merkezlerini kontrol ederken diğer yandan, iltihaba yanıt veren maddeleri de aktive ederler ve sinir sistemine mesaj gönderen haberci molekülleri de tetiklerler.

Sitokin molekülü ailesi, neredeyse insan vücudunun her yerinde aktif olan, şaşırtıcı derecede yüksek sayıda üyeden oluşur. Spesifik hücreler tarafından oluşturulurlar ve bu hücrelerin çevrelerine salınırlar. Salındıkları doku lokasyonlarında, ya kısmen engelleyici ya da kısmen uyarıcı etkiler sağlayarak, komşu hücreler arasındaki etkileşimleri düzenlerler. Bu açıdan, hormonlarla karşılaştırılırlarsa, hormonların sinyal iletimini vücudumuzda çok daha uzun mesafede bulunan dokularda gerçekleştirdikleri düşünülmelidir. Ayrıca sitokinler, farklı hücreler tarafından oluşturulabilir ve birçok farklı dokuda etkilerini gösterebilir.

İnsan organizmasının her tür zararlı etkene karşı iki tip savunma mekanizması vardır. Bağışıklık yanıtı, hücresel tip ve humoral tip olmak üzere iki bölümden oluşur. Hücresel immünitenin temel yapı taşları; lenfosit, monosit, makrofaj, doğal öldürücü (natural killer) hücreler, antijen sunan hücreler vb. olup, humoral immünitenin asil üyeleri ise immün globülinlerdir.



Sitokinler:

- Peptid ya da glikoprotein yapısında maddelerden oluşan karmaşık bir sistemdir.
- Uyarılmış lenfosit, monosit - makrofaj ve diğer bazı hücrelerden salgılanırlar.
- İmmün ve enflamatuar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini arttırlar.
- Çeşitli immün hücrelerin uyarılmasını sağlarlar.

Biyolojik Etki Prensibi

Enflamasyon; mikroorganizmaların veya toksinlerin hücrelere zarar vermesinin önlenmesi ya da hasar sonucu oluşan nekrotik ve ölü dokuların uzaklaştırılmasına yönelik, organizmanın devamlılığı için geliştirilmiş koruyucu bir yanıttır. Enflamasyon kan damarları ve lökositlerin önemli rol oynadığı karmaşık bir olaydır. Enflamasyonun vasküler ve hücresele reaksiyonları, çeşitli hücreler tarafından üretilen veya bazı plazma proteinlerinden kaynaklanan mediatörler tarafından başlatılmaktadır. Mikroorganizmalar, toksinler, nekrotik hücreler, mekanik ve kimyasal ajanlar ve hatta hipoksik durum bile inflamatuvar mediatörlerin salınıp enflamasyonun başlamasına sebep olabilir.

Normal şartlar altında yanıtın sıkı kontrol edilmesi daha fazla hasar oluşmasını önler ve hasarlı dokular temizlenirken, hastalık durumlarında oluşan patolojik enflamasyon ise ekstrasellüler matriks harabiyetine ve organ disfonksiyonuna neden olmaktadır.

Enflamasyon; uyarının özelliğine, ilk uyarıyı elimine etme konusunda oluşturulan yanıtın yeterliliğine ve oluşan doku hasarına bağlı olarak akut ve kronik olabilir. Akut enflamasyon hızlı başlar, süresi kısadır (birkaç saat- birkaç gün), önemli özelliği ödem ve lökositlerden zengin doku infiltrasyonudur. Akut enflamasyonda ilgili ajan uzaklaştırılınca olay sona ererken yanıtın yeterli olmadığı durumlarda kronik faza ilerleyebilir. Kronik enflamasyon akut enflamasyonu takip edebilir ya da sinsice başlayabilir. Süresi daha uzundur, dokularda lenfosit ve makrofaj hâkimiyeti, vasküler proliferasyon, fibrozis ve doku yıkımı ile karakterizedir. Enflamatuvar yanıt; ilgili ajan ortamdaki uzaklaştırıldığında sonlanır ama bu süreç onarımla iç içedir. Bu olay devam ederken onarım süreci de başlar fakat etken tamamen uzaklaştırıldıktan sonra parenkimal ve bağ dokusu elemanlarının rejenarasyonu ile tamamlanır. Bazı durumlarda enflamasyon zarar verebilir, vücuda zararlı etkenleri uzaklaştırmaya yönelik olarak geliştirilen mekanizma normal dokuları da zedeleyebilir. Enflamasyonun kişinin kendi dokularına karşı geliştiği veya yeterince kontrol edilemediği durumlarda da bazı hastalıklar ortaya çıkabilmektedir.

Sitokinlerin Sınıflandırılmaları

Sitokinler fonksiyonlarına veya kaynağına göre farklı kategoriler halinde sınıflandırılabilir ancak çok farklı hücreler tarafından üretilebilmeleri ve birçok farklı hücreyi etkileyebilmeleri nedeniyle sınıflandırma girişimlerinde sınırlamalar yaşanacağı akılda tutulmalıdır.

1. Temel Proinflatuar Sitokinler

Bunlar, İnterferonlar, Tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1) ve IL-6' dan oluşur. Çoğu hastalık patogeneğinde en önemli proinflatuar sitokinlerden biri olan IL-1'in birçok biyolojik aktivitesi bulunmaktadır ve inflamasyonda sentezlenen birçok geni regüle eder. IL-1, aktive edilmiş mononükleer fagositlerden, dokuda bulunan monosit, makrofaj, lenfosit, nötrofil ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. Bununla beraber, keratinositler, endotelial hücreler de dâhil olmak üzere uygun şekilde uyarıldıklarında birçok farklı hücreden de sentezlenebileceği bilinmektedir.

2. Temel Antiinflamatuvar Sitokinler

- a) İnterlökin - 4 (IL-4)
- b) İnterlökin - 10 (IL-10)
- c) İnterlökin - 11 (IL-11)
- d) İnterlökin - 13 (IL-13)
- e) Transforming Growth Factor - Beta (TGF- β)

İnterlökin-1 (IL-1) Ve İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti (IL-1Ra)' in Rolü

IL-1 sitokin ailesinin proinflamatuvar veya antiinflamatuvar aktiviteye sahip 11 üyesi vardır. Bu aileden en kapsamlı şekilde incelenen sitokinler; iki proinflamatuvar agonistten (IL-1 α ve IL-1 β), iki reseptör IL-1R1 ve IL-1R2, bir yardımcı protein IL-1RAcP ve doğal olarak oluşan bir antagonist yani IL-1 reseptörü antagonisti (IL-1RA) dir.

IL-1 α ve IL-1 β insanlarda sırasıyla %26 ve %45 amino asit ve nükleotit homolojisi gösterir. IL-1 α ve β benzer biyolojik etkilere sahiptir. İnterlökin - 1 β , birçok enflamatuvar sürecin aktivasyonu, akut faz proteinlerinin ekspresyonunun indüklenmesi ve nöroimmün tepkilerde işleve dâhil olmak üzere çok sayıda biyolojik etkiye sahiptir. Bu sitokinlerin tümü kronik enflamatuvar hastalıklar ile ilişkili olmasına rağmen, IL-1 β , kronik enflamatuvar hastalıklarda enflamasyonun birincil aracı gibi görünmektedir.

İnterlökin-1Ra, iyi karakterize edilmiş iki formda bulunur: hücre içi IL-1Ra ve hücre dışı IL-1Ra. İnsan keratinositlerinin ve diğer epitel hücrelerinin yapısal olarak hücre içi IL-1Ra ürettiği bulunmuştur. Bununla birlikte, bir lider dizinin olmaması nedeniyle, hücre içi IL-1Ra, hücre içi sitoplazmada kalır ve potansiyel işlevi hala bilinmemektedir. Yalnızca makrofajlar, monositler, nötrofiller, endometriyal hücreler ile diğer hücreler tarafından üretilen hücre dışı IL-1RA, kanonik bir sinyal peptidine sahiptir. Hücre dışı IL-1Ra, IL-1R1'e bağlanarak, IL-1 β için rekabetçi bir antagonist görevi görür.

IL-1 reseptörü (IL-1RA), IL-1R'yi bağlayan ancak IL-1RAcP'yi bağlamayan, böylece reseptörün aktivasyonunu önleyen endojen bir ligandır. IL-1RA ayrıca IL-1R için IL-1 α veya IL-1 β 'den daha yüksek bir affiniteye sahiptir ve aktif sitokinlerin bağlanmasını bloke ederek proinflatuar IL-1 sinyalini sınırlamaya hizmet eder.

IL-1'i, özellikle IL-1 β 'yi bloke etmek, artık "otoinflatuar" hastalıklar olarak adlandırılan enflatuar sendromlar için bir tedavi standardı haline gelmiştir. Düşük IL-1 β seviyelerinin enflasyonu indükleyebileceği sonucuna varılabilir, ancak doğal IL-1Ra'nın varlığı enflasyonu sınırlamak için yeterlidir. IL-1Ra sağlıklı deneklerin dolaşımında 100-300 ng/ml aralığında bulunurken, IL-1 β aynı kişilerde standart ELISA yöntemleri ile kolayca saptanamayacak kadar az miktarda, piko gram/mililitre aralığındadır.

Tümör Nekroz Faktörü Alfanın (TNF- α) Rolü

Tümör nekroz faktörü, inflammatuar süreçlerde yer alan bağışıklık sistemine ait bir sinyal molekülüdür. Tümör nekroz faktörü, hepsi akut faz proteinlerini aktive eden bir grup sitokinin parçasıdır. Makrofajlar tarafından salınır ve diğer sitokinlerin salınımı, apoptoz, hücre çoğalması, hücre farklılaşması gibi çeşitli süreçleri tetikler.

Tümör nekroz faktörü öncelikle makrofajlar tarafından salınır, ancak aynı zamanda küçük bir dereceye kadar mast hücreleri, lenfositler, endotel hücreleri, miyokardiyal hücreler, lipositler, fibroblastlar ve sinir hücreleri tarafından da salınabilir.

Farklı etkilere sahiptir:

Hipotalamus üzerinde:

- Kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) dağılımı
- İştah azaltma
- Ateşi tetikleme

Karaciğer üzerinde:

- Akut faz proteinlerinin giderek daha fazla salınması
- İnsülin direncinin, insülin reseptörlerini fosforile ederek artırılması.

Nötrofilik granülositlerin kemotaksisi

Makrofajlar üzerinde:

Fagositozun uyarılması

Uzun bir süre boyunca aşırı TNF- α konsantrasyonunun varlığı, kaşeksiye neden olabilir. Bu, vücudunda tümör bulunan bazı hastalarda da gözlenebilir. Tümörlü hastalarda aşırı TNF- α salınımının bulunması, teşhiste tümör belirteci olarak da kullanımını sağlamaktadır.

TNF- α , inflamatuvar süreçleri tetiklediğinden, klinik olarak otoimmün reaksiyonlar ortaya çıkabilir: romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriasis, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn, ülseratif kolit gibi).

Bu hastalıklar ve bunlara bağlı sendromlar, bir TNF- α inhibitörü vasıtasıyla tedavi edilebilir. İnfliksımab gibi monoklonal antikolar, golimumab veya etanercept gibi sitokin bağlayıcı droglar tedavide kullanılabilir.

TNF- α , ekstrasellüler matriksi yok eden proteinazların üretimi ve kırıldak oluşumunun baskılanması gibi, IL-1 ile benzer etkiler göstermektedir. Moleküler düzeyde, IL-1, TNF-a'dan 100 ila 1000 kat daha güçlü inflamatuvar etki yaratır.

TNF- α ve IL-1' in aynı anda bir ekleme enjekte edildiği düşünülürse, sonuç, tek başına bir sitokinin etkisini çok aşan yüksek bir kırıldak bozulması olacaktır. TNF- α 'nın akut inflamasyona neden olduğu, interlökin-1'in ise inflamasyonun ve kırıldak erozyonunun sürdürülmesinde anahtar rol oynadığı yapılan hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır. IL-1 ve TNF- α , kondrositleri prostaglandin E2 (PGE2), nitrik oksit radikalleri (NO) ve bir dizi başka ürün sentezlemesi için uyarır ve bunun sonucunda kondrositlerin katabolik ve anabolik faaliyetlerini düzenler. Ek olarak, TNF- α ve interlökin-1, pozitif geribildirim düzenlemesi ile birbirlerinin üretimlerini karşılıklı olarak indükler.

IL-1 ve TNF- α , büyüme faktörleri, interferonlar, lökotrienler veya diğer interlökinler gibi maddelerle etkileşime girerek karmaşık bir ağ oluştururlar. Sistemini oluşturan maddelerin heterojenitesine rağmen, bu ağ sistemi son derece hassas bir denge içindedir. Bu dengeli sistem sayesinde doku yapısı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir; geri bildirim düzenlemeleri ile kırıldak ve sinovyal hücrelerin işlevleri de kontrol edilmektedir.

Fizyolojik koşullar altında eklemlerin metabolizması çok düşüktür. Sitokinlerin etkileşimi ve IL-1 ve TNF- α aracılığıyla hücrelerin metabolik aktiviteleri artmaktadır. Örneğin osteoartritte, metabolizma hızının sürekli artmasıyla katabolik metabolizma, anabolik metabolizmayı domine eder.

Sitokin Tipi İnflamatuar Anti-İnflamatuar	Kaynaklandığı Ana Hücre	Hedef Hücreler	İşlev
IL-1 (IL-1 α ve IL-1 β)	Makrofajlar, B hücreleri, Monositler, Dendritik hücreler.	Yardımcı T Hücreleri B hücreleri DÖ hücreler Makrofajlar, Endotel, Diğer hücreler	İnflamatuar uyarım Maturasyon & P roliferasyon Etkinlik artırır İnflamasyon, Küçük miktarlar akut faz reaksiyonuna, Büyük miktarlar ateşe sebep olur.
IL-4	TH2-hücreleri, Yeni etkinleştirilmiş CD4+ hücresi, Bellek CD4+ hücreleri, Mast Hücreleri, Makrofajlar	B Hücreleri T Hücreleri Endotel	Proliferasyon ve farklılaşma IgG1 ve IgE sentezi. Alerjik yanıtta (IgE) önemli rol. P roliferasyon Onarım
IL-6	Makrofajlar, Th2-Hücreleri, B Hücreleri, Astrositler, Endotel	Etkin B Hücreleri Plazma Hücreleri Hematopoietik Kök Hücreler T hücreleri, diğerleri	Plazma hücrelerine farklılaşma Antikor salgısı Farklılaşma Akut faz reaksiyonu, Hematopoiezis, Farklılaşma İnflamasyona sebep
IL-10	Monositler, Th2-Hücreleri, CD8+ T Hücreleri, Mast Hücreleri, Makrofajlar, B Hücreleri Altkümelere	Makrofajlar B Hücreleri Mast Hücreleri Th1 Hücreleri Th2 Hücreleri	Sitokin Üretimi Etkinleştirme Salınım azalması Th1 sitokin üretimini baskılar (IFN- γ , TNF- β , IL-2) Uyarım
IL-13	Etkin Th2-Hücreleri, Mast Hücreleri, DÖ Hücreler	TH2-Hücreleri, B Hücreleri, Makrofajlar	B-hücreleri (IgE)'nin gelişme ve farklılaşmasını uyarır, TH1-hücrelerini ve Makrofaj İnflamasyon Sitokinleri (Örneğin. IL-1, IL-6), \downarrow IL-8, IL-10, IL-12 Baskılar.
IL-17	T hücrelerinin alt kümeleri	Epitel, Endotel, Diğer	Osteoklastogenez, Angiogenez, \uparrow İnflamasyon sitokinler
IL-1Ra	İmmün Hücreler, Epitel Hücreleri, Adipositler,	Makrofajlar Endotel Hücreleri Dendritik Hücreler Langerhans Hücreleri	IL-1 α ve IL-1 β bloke eder.
TGF- β	Hemen hemen bütün hücrelerden	B Hücreleri T Hücreleri	IL-11'in yukarı regülasyonu yoluyla, kollajen üretimini uyarır ve yara iyileşmesinde önemlidir. Sitokin reseptörlerini azaltır. Lökositler için güçlü bir kemotaktik ajandır.
TNF- α	CD4+ Lenfositler, NK Hücreleri, Nötrofiller, Mast Hücreleri, Eozinofiller Nöronlar Esas olarak aktif makrofajlarda üretilir.	Genellikle IL-1 ve İnterlökin-6 (IL-6) ile birlikte çeşitli organ sistemleri üzerinde bir dizi etkisi vardır.	Sistemik inflamasyonda yer alan bir hücre sinyal proteinidir (sitokindir) ve akut faz reaksiyonunu oluşturan sitokinlerden birdir.
IL-11	Kemik İliği Hücreleri Beyin Hücreleri Eklem Hücreleri Üreme ve Genital Bölge Hücreleri	Trombositler ve diğer kan hücreleri Yağ hücreleri Kemik dokusu hücreleri	Adipogenez, Osteoklastogenez, Nörogenez ve Trombosit olgunlaşmasını düzenler. IL11'in uterusun endometriyumuna blastosistin implantasyonu sırasında da önemli bir rolü olduğu ifade edilmiştir; Blastosist endometriyum içine gömülü olduğu için, ekstrasivillöz trofoblastlar stabilite için maternal spiral arterleri istila edecek ve maternal ve fetal dolaşım sistemleri yoluyla temel yaşamı sürdüren elementlerin transferi olacaktır. Anti-inflamatuar sitokin olarak, aşırı inflammatuar reaksiyonları öner ve bu nedenle vücudun homeostazı için önemlidir.

Tablo 1: Sitokin ağı üyelerinden örnekler.

Büyüme Faktörleri

Büyüme Faktörlerinin Tanımı

Hücre biyolojisi büyüme faktörlerini, bir hücreden diğer bir hücreye sinyal ileten ve böylece bilgi taşıyan proteinler olarak tanımlar. Ayrıca, "sinyal proteinleri" olarak çok çeşitli hücre içi süreçleri düzenlerler ve özellikle çok hücreli organizmaların gelişiminde rol oynarlar.

Büyüme faktörleri – kısaca GF – hücre proliferasyonu ve/veya öncü hücrelerin (progenitör hücreler) veya kök hücrelerin somatik hücrelere farklılaşmasında etkisi olan proteinlerdir.

Altı büyük büyüme faktörü ailesi vardır:

- FGF ailesi (Fibroblast Büyüme Faktörü)
- TGF ailesi (Dönüştürücü Büyüme Faktörü)
- Hedgehog
- Wingless
- Delta and Serrate
- Ephrine

Büyüme faktörleri ya salgılanır - yani hücreler tarafından çevrelerine verilir - ya da membran-kararlıdır. Membran-kararlı büyüme faktörleri hedef hücrenin reseptörleri tarafından algılandıkları zaman etkilerini göstermeye başlarlar. Sadece ilgili büyüme için spesifik reseptörü taşıyan hücreler faktör (ligand) sinyale tepki verebilir. Ligandına bağlandığında, reseptör – hücre içindeki konformasyon değişikliği ile – daha fazla sinyal yoluyla sonuçlanan bir sinyal üretir. Bunun sonucunda genlerin aktivasyonu veya deaktivasyonu gerçekleştirilir.

Farklı Sinyal İndüksiyonlu Büyüme Faktörleri

Farklı sinyal indüksiyonlarına sahip çok sayıda büyüme faktörü de bilinmektedir. Örneklenecek olursa:

- Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)
- Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF)
- Trombosit Türevli Büyüme Faktörü (PDGF)
- Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)
- Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktörü (GM-CSF)
- Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)
- İnsülin benzeri Büyüme Faktörleri (IGF)
- Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)
- İnterlökin-1 beta, -8 (IL-1 beta, IL-8)
- Sinir Büyüme Faktörü (NGF)
- Hematopoetik Büyüme Faktörleri: Eritropoietin ve Koloni Uyarıcı Faktörler, örneğin G-CSF

Büyüme Faktörleri – Ototog Peptid Kontrolünde Çok Çeşitli Hücre Fonksiyonları

Peptidler biyokimyasal araştırmaların ilgi odaklarındandır çünkü birçoğu insan vücudundaki düzenleyici işlevleri gerçekleştirmektedir. Büyüme faktörleri, aynı zamanda genç organizmaların gelişimini kontrol eden ve ilerleyen yaşam döngüsünde, iyileşme süreçleri ve onarım mekanizmalarından sorumlu olacak olan maddelerdir.

Büyüme faktörleri, farklı uyarılar tarafından oluşturulur, uyarılır veya dağıtılır. Reseptörleri ile olan etkileşimleri hücrelerde basamaklı sinyal etkileşimlerini tetikler ve bunun sonucunda genlerin aktivitelerini seçici olarak regüle ederler.

Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

Fibroblast büyüme faktörü; vaskülarizasyonu, kollajen sentezini, yara kontraksiyonunu, matriks sentezini ve epitelizasyonu stimüle eder.

FGF reseptörleri, dış hücre zarlarında yüzeyel olarak bulunmaktadır ve FGF bağlandıktan sonra sinyaller hücrenin içine iletirler. Bu tarz reseptörlere transmembran reseptörler de denir. Hücre bölünmesine, farklılaşmasına veya göçüne neden olurlar.

FGF-1 bu ailenin en belirgin temsilcisidir. FGF-1 sadece fibroblastların proliferasyonundan sorumlu değildir aynı zamanda kollajen sentezinden de sorumludur. En önemlisi, kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan endotel hücrelerinde de bulunmalarıdır. Yeni damar oluşumu - anjiyogenez üzerinde çok önemli bir etkisi bulunur. Bu süreç, yara iyileşmesi ve doku onarımı için oldukça önemlidir.

Keratinosit Büyüme Faktörü (KGF), FGF-7

Keratinositlerin yarayı kapladığı ve epitelizasyonu oluşturduğu yara iyileşmesi döneminde görev alır.

Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF)

TGF sitokin ailesine dâhildir. Sitokinler ayrıca farklılaşma, büyüme ve bağışıklık reaksiyonları gibi hücre fonksiyonlarını da düzenler ve uyarır. TGF, sırayla, birkaç alt aileden oluşur. Örneğin, TGF- α , tümör hücreleri tarafından üretilirken, TGF- β , yara iyileşmesinde rol oynar.

TGF- β (Dönüştürücü Büyüme Faktörü β)

- Yara izinin alanını, derinliğini azaltır.
- Kortikoidlerin neden olduğu yara iyileşme bozukluklarını tersine çevirir.
- Fibroblastların çoğalmalarını destekler.
- Kollajen sentezini uyarır.
- Monositler tarafından FGF ve PDGF salgılanmasını teşvik eder.

TGF- α (Dönüştürücü Büyüme Faktörü α)

- Mezenkimal, epitelyal ve endotelyal hücreleri uyarır.

İnsülin benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

IGF-1, kanser gelişimi, hücre proliferasyonu ve apoptozun inhibisyonu ile bağlantılı bu grubun bir temsilcisidir.

Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)

HGF, fibroblastlar tarafından kolajen sentezini artırır ve yara iyileşmesinde hücre bölünmesini hızlandırır.

Melanosit Uyarıcı Hormon (MSH)

MSH' ler, çeşitli biyolojik süreçleri kontrol eden sinyal molekülleridir. Örneğin, α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), pigmentlerin gelişimini indükler.

Trombosit Türevli Büyüme Faktörü (PDGF)

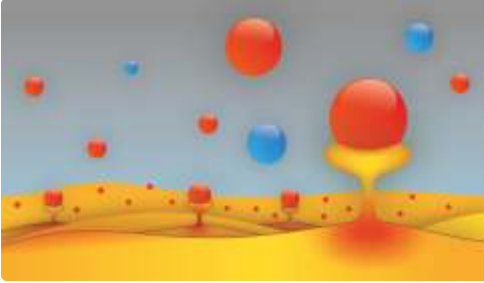
PDGF, kan trombositleri tarafından salınan çeşitli faktörlere bölünür. Yara iyileşmesi ve fibroblastların bölünmesinde görev almaktadır. Özellikle embriyonik dönemde daha yoğun olarak bulunurlar.

- Kollajen sentezini, vaskülarizasyonu ve fibroblast bölünmesini uyarır.
- Makrofajları ve nötrofilleri aktive eder.
- β -TGF'yi etkinleştirir.
- Kök hücrelerin dokuya ulaşmasını sağlar.

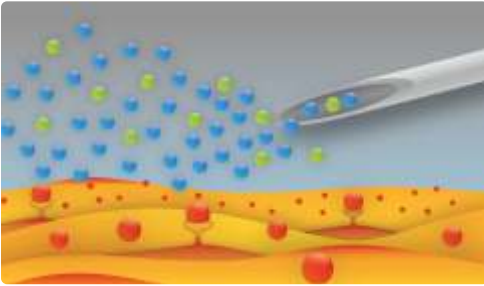
Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktörü (GM-CSF)

Yine bu grubun bir parçası olan G-CSF ve M-CSF faktörleri gibi, GM-CSF' de fagositler arasında sayılan nötrofilik granülositlerin ve makrofajların gelişiminden sorumludur.

Sanakin® Etki Mekanizması



Vücudun kendi sinyal proteinleri arasındaki dengesizlik, zarar verici **interlökin-1** artışına, doku hasarlarına, ağrı, enflamasyona ve ödeme yol açar. İnterlökin-1'in doğal antagonisti ise **interlökin-1 reseptör antagonistidir**.

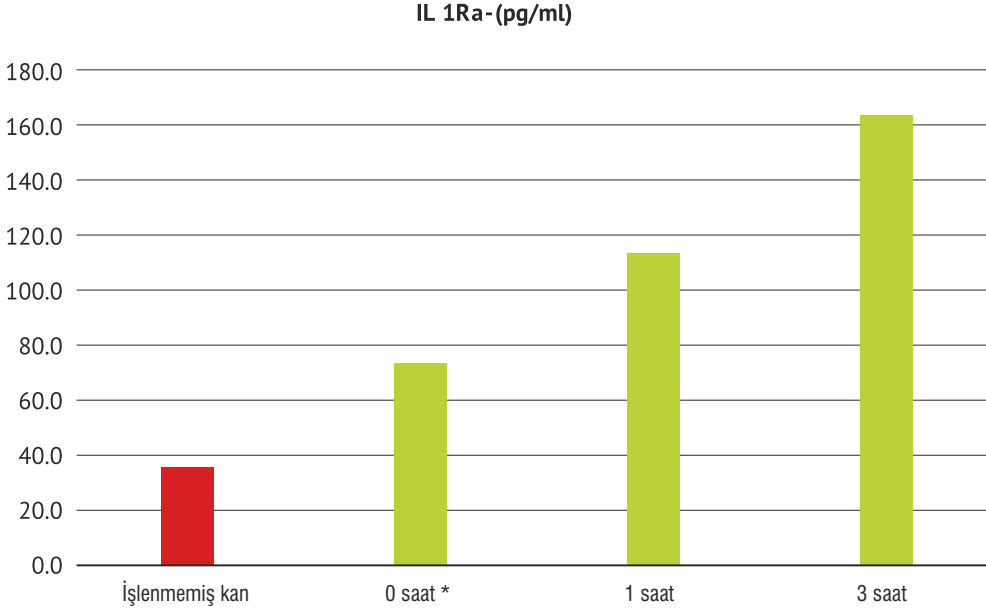


Sanakin yardımıyla elde edilmiş vücudun kendi serumu, hastanın kendi kanından elde edilmiş daha yüksek konsantrasyonlu **doğal antagonist** ve aynı zamanda önemli **büyüme faktörlerini** içerir. Anti enflamatuar sitokin ilgili reseptöre bağlanır. Böylece **zarar verici sitokin** dokuda bulunan hücre alanlarına erişmesine engel olunur.



Doğal antagonist sitokinler belirgin bir enflamasyon önleme etkisine sahiptir ve **büyüme faktörleri** ile birlikte hasarlı dokunun rejenerasyonunu destekler. Denge yeniden sağlanır, böylelikle enflamasyon geriler.

Çeşitli İnkübasyon Süreleri İçin İnterlökinin Enflamasyonu Önlediğine Dair İspat



Grafik 1

* Kan, tıbbi ürün Sanakin içerisine aktarılmıştır ve hemen santrifüj edilmiştir.

Farklı inkübasyon sürelerine göre IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IL-1Ra sitokin konsantrasyonlarının belirlenmesi

Hedef

Sanakin tıbbi ürün kullanımı ile sitokinlerin, olog serum içeriğinde artan konsantrasyondaki varlığının tespiti hedeflenmiştir. Bu sayede doktorlara, enflamasyon nedenli hastalıkların tedavisinde, olog serum kullanımı ile etkin şekilde tedavi etme imkanı sağlanır. 1–3 saatlik inkübasyon sonrasında, serum içerisindeki enflamasyonu önleyici sitokinlerin kantitatif ölçümünün daha fazla olmasıyla birlikte aynı zamanda enflamasyonu tetikleyen sitokinlerin değerlerinde de düşüş tespit edilmiştir.

Metod

- 4 hastadan 40 ml olog venöz kan alınmasını takiben:

Grafiksel değerlendirme ve açıklama (Grafik 1)

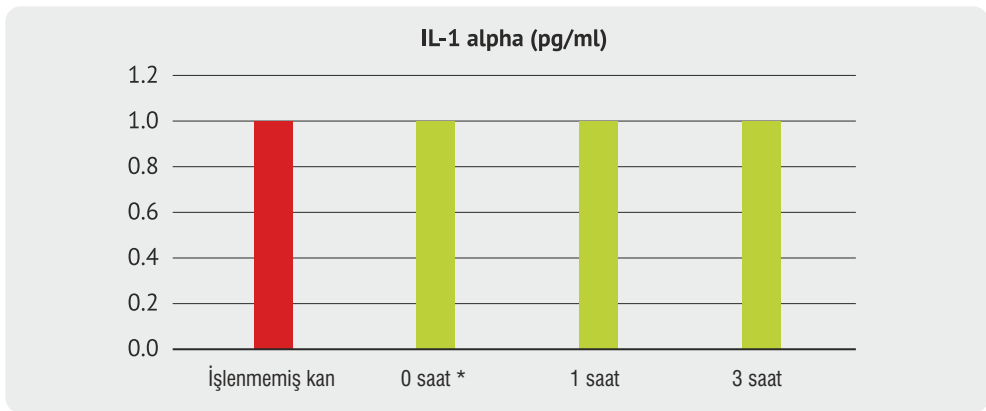
İşlenmemiş Kan: İnkübasyona tabii tutulmayan ve Sanakin tıbbi cihaz kitinin içine konulmamış kan, venöz kan alımında kullanılan kan alma tüpü ile hemen santrifüj edilmiştir.

1. 1–3 saatlik inkübasyon sonrasında oluşan serumun içerisinde yüksek konsantrasyonda enflamasyonu tetikleyici sitokin bulunmadığı ispat edilebilmiştir.

2. Ayrıca, inflamasyonu önleyici sitokin IL-1Ra, 1 saat sonra 3 kat ve 3 saat sonra da 4,5 kat daha fazla konsantrasyonda elde edilebilmiştir.

• İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti (IL-1Ra), vücutta İnterlökin-1 (IL-1) için doğal önleyici molekül olarak ortaya çıkar ve İnterlökin-1 (IL-1) tarafından tetiklenen enflamasyon süreçlerinin regülasyonunda önemli bir rol oynar.

• Etkisi, İnterlökin-1 (IL-1)'in etkisini durdurmaya dayanır ve bu etkiyi de İnterlökin-1 (IL-1) yerine hedef hücrede İnterlökin Reseptörüne bağlanmasıyla ve bu sayede İnterlökin-1 (IL-1)'in bağlanmasını bloke etmesiyle gerçekleştirir.



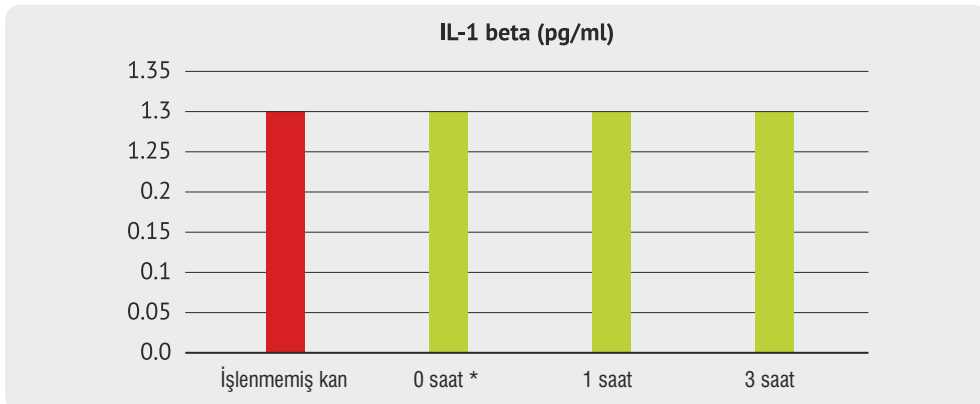
Grafik 2

* Kan, tıbbi ürün Sanakin içerisine aktarılmıştır ve hemen santrifüj edilmiştir.

Grafiksel değerlendirme ve açıklama (Grafik 2)

İşlenmemiş kan: İnkübasyona tabii tutulmayan ve Sanakin tıbbi cihaz kitinin içine konulmamış kan, venöz kan alımında kullanılan kan alma tüpü ile hemen santrifüj edilmiştir.

- Proinflamatuvar IL-1 α içerisindeki polimorfizmler sentez artışına neden olur. Yoğunlukları arttığı takdirde, enflamatuvar yanıt oluşur.
- Grafikte, bütün inkübasyon sürelerinde (1 ve 3) proinflamatuvar IL-1 α 'in artış göstermediği görülmektedir. Bunun sonucunda inkübasyondan dolayı enflamasyonu destekleyen bir IL-1 α artışının olmadığı kolaylıkla anlaşılır.



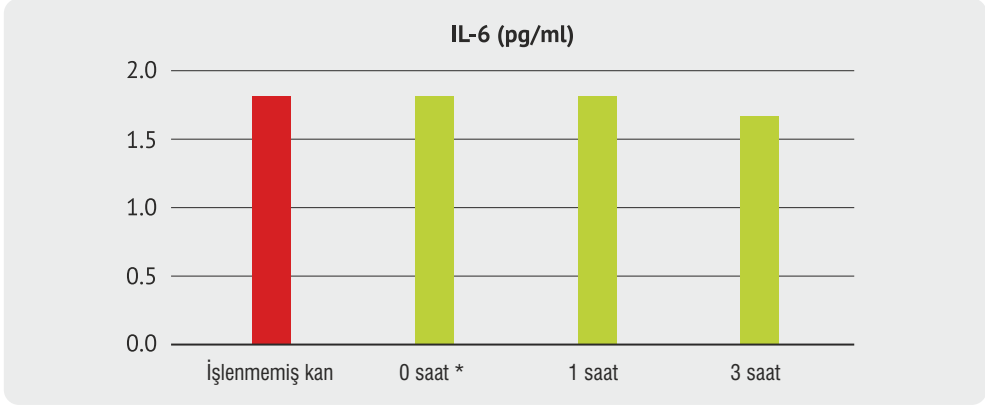
Grafik 3

* Kan, tıbbi ürün Sanakin içerisine aktarılmıştır ve hemen santrifüj edilmiştir.

Grafiksel değerlendirme ve açıklama (Grafik 3)

İşlenmemiş kan: İnkübasyona tabii tutulmayan ve Sanakin tıbbi cihaz kitinin içine konulmamış kan, venöz kan alımında kullanılan kan alma tüpü ile hemen santrifüj edilmiştir.

- IL-1 β yüksek etkili bir sitokindir, genel olarak enflamasyon mediatörleri kapsamına girmektedir.
- IL-1 β etkisi İnterlökin-1 α ile aynıdır.
- IL-1 β , İnterlökin-6'nın açığa çıkmasını tetikler.
- Bu grafikte de, her iki inkübasyon süresinde proinflamatuvar IL-1 β artışının olmadığı görülmektedir.



Grafik 4

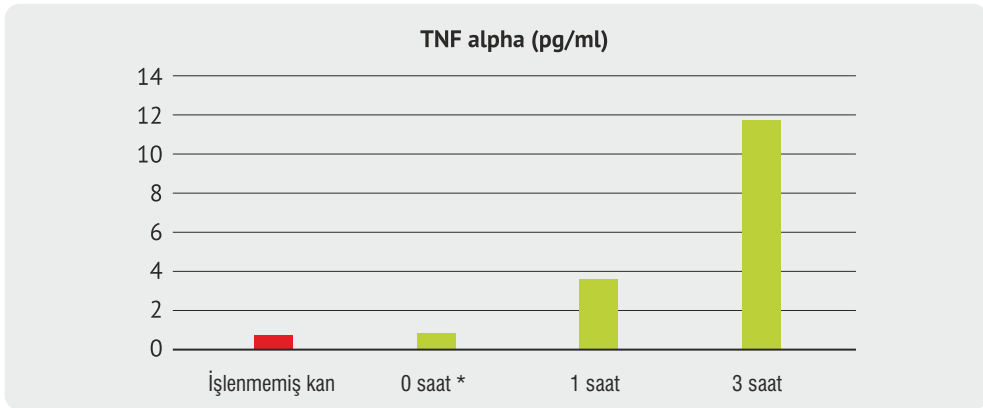
* Kan, tıbbi ürün Sanakin içerisine aktarılmıştır ve hemen santrifüj edilmiştir.

Grafiksel değerlendirme ve açıklama (Grafik 4)

İşlenmemiş kan: İnkübasyona tabii tutulmayan ve Sanakin tıbbi cihaz kitinin içine konulmamış kan, venöz kan alımında kullanılan kan alma tüpü ile hemen santrifüj edilmiştir.

- IL-6, organizmanın enflamasyon reaksiyonunu düzenleyen interlökinler kapsamına girmektedir.
- Sağlıklı kişide plazma içerisindeki IL-6 konsantrasyonu yaklaşık 1 pg/ml'dir.
- Grafik, IL-6'nın 1,5 – 2 pg/ml değerleri arasında hareket ettiğini belirgin şekilde göstermektedir.

Değerlendirmede interlökinin kritik değere sahip olmadığı belirlenmiştir.



Grafik 5

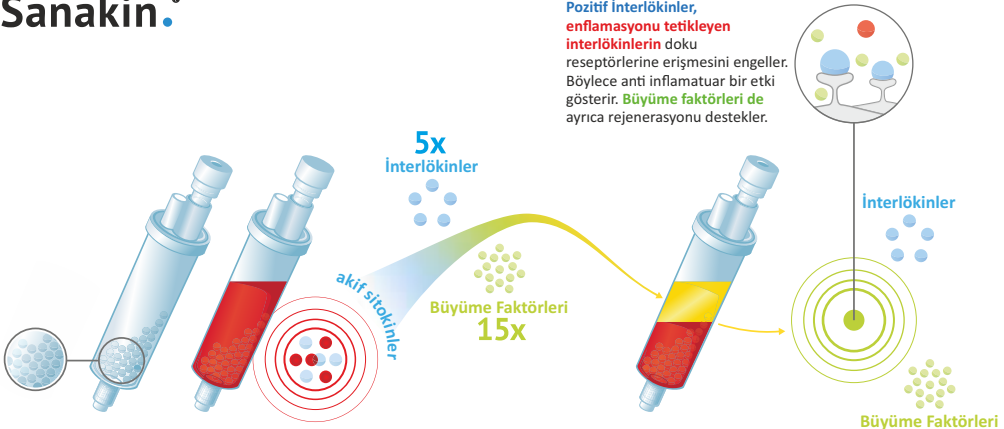
* Kan, tıbbi ürün Sanakin içerisine aktarılmıştır ve hemen santrifüj edilmiştir.

Grafiksel değerlendirme ve açıklama (Grafik 5)

İşlenmemiş kan: İnkübasyona tabii tutulmayan ve Sanakin tıbbi cihaz kitinin içine konulmamış kan, venöz kan alımında kullanılan kan alma tüpü ile hemen santrifüj edilmiştir.

- TNF- α , bağışıklık sisteminin çok fonksiyonlu bir sitokindir. Lokal ve sistemik enflamasyona katılmaktadır.
- TNF- α 'nın normal değeri 0–25 pg/ml aralığındadır, burada ölçülen değerler normal aralıktadır.

Sanakin.®



Sanakin Kiti özel bir yüzey yapısına sahip cam boncuklar içerir.

Enflamasyon 3 saat boyunca inkübatör içerisinde uyarılır. Cam boncuklar ile temas, kan hücrelerini anti inflamatuvar sitokinler üretmesi için uyarır.

Vücudun kan hücreleri uyarılan enflamasyona güçlüce tepki verir, enflamasyon sürecini durdurmak veya düzenlemek için büyük miktarda sitokinleri serbest bırakır. Dolayısıyla elde edilen serum çoğaltılmış miktarda pozitif interlökinler ve büyüme faktörleri içerir.

Sitokin zengin serum enjeksiyonu: Pozitif sitokinler etkilenen dokulara yüksek konsantrasyonlarda doğrudan ulaşır ve anında etkiye sahiptir.

PRP

Trombosit - Zengin Plazma



Bir PRP enjeksiyonundan kan alınır ve santrifüj edilir. Kan hücreleri etkinleştirilmez.

Elde edilen plazma sadece doğal kanda bulunan miktardaki pozitif sitokin içerir.

Plazma enjekte edildiğinde, kan hücreleri enflamasyonlu doku ile karşılaşır. Ancak o zaman sitokinleri üretmeye ve serbest bırakmaya başlar.

Sanakin® - serum hazırlanışı

1 Kan Alımı



2 Sanakin Kiti Transfer



3 İnkübasyon



4 Santrifüj



5 Serum Ayırıştırma



6 Serum Enjeksiyonu



Sanakin® Bir Serum – Sayısız Tedavi Alanı

Sanakin® tıbbi ürününün kullanımı sayesinde, hastanın kanından otolog bir serum elde edilir:

ACRS (Autologous Cytokine Rich Serum = Otolog Sitokin Yönünden Zengin Serum).

Bu serum, inflamasyonu önleme ve doku yenilemeye yönelik yüksek konsantrasyonlu, anti inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri içerir.

İşleme tabii tutulmamış doğal seruma göre, çok daha fazla miktarda antiinflamatuvar interlökin ve büyüme faktörü içeren bu serum, ihtiyaç duyulan dokuda inflamasyon karşıtı etki gösterir aynı zamanda doku onarımını da sağlar.

Sanakin® ACRS, farklı uzmanlık alanlarında görev yapan hekimlere, endikasyona özel çözüm sunar.

Sanakin.®

Kadın Hastalıkları ve Doğum ile Yardımcı Üreme Tekniklerinde
ACRS Kullanımı



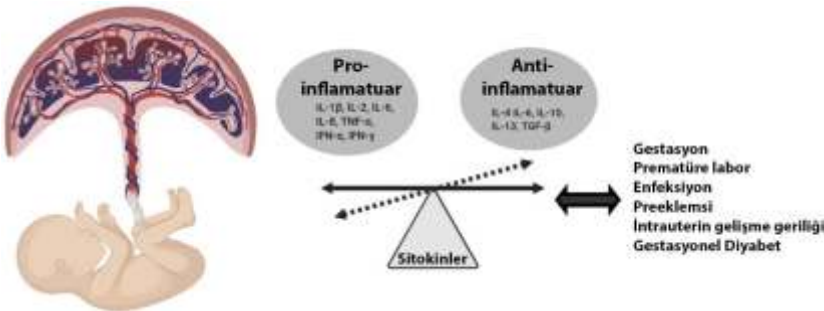
Jinekolojik İmmünoloji

Enflamasyon, dokuların homeostaz durumuna geri dönmek için sağlık sorununa neden olan etkiye karşı tepki verdiği temel bir fizyolojik süreçtir. Bu süreç, hasarın gözlendiği doku ve dokulara bitişik kan damarı alanlarında sitokinlerin, kemokinlerin ve diğer araçların etkilerinin gözlendiği fonksiyonel bir cevap olarak gelişir.

Her doğum, ister zamanında isterse prematüre olsun, ileri besleme niteliği taşıyan amplifikasyon kaskadı ve buna aracılık eden enflamatuar mediatörler ile ilişkilidir. Sağlıklı bir hamilelik ve doğum döneminde, enflamatuar faktörler normal fizyolojik sürecin bir parçasıdır. Başarılı yumurtlama, implantasyon ve plasenta oluşumu, yarı allojenik fetüsün tutulması, dış patojenlere karşı korunma için kontrollü bir enflamatuar yanıt gereklidir. Bununla birlikte, tedavi edilememiş enfeksiyon kaynaklı kontrolsüz enflamasyon veya enfeksiyon dışı sebebe dayalı enflamasyon; endometriozis, implantasyon başarısızlığı, tekrarlayan gebelik kaybı, erken doğum ve preeklampsi gibi çeşitli üreme bozukluklarıyla da derin bir sebep sonuç ilişkisine sahiptir.

Günümüzde uygulanan tedaviler, fetal/neonatal hasara katkısı bilinmesine rağmen uterus enflamasyonunu direkt olarak ele almamaktadır. Özellikle doğum öncesi uygulanacak anti-inflamatuar terapötik yaklaşımın, fetal ortamı güvenli bir şekilde iyileştirebildiğini, erken doğum riskini azaltabildiğini ve yardımcı üreme tekniklerinin başarısını arttırabildiğini bilmekteyiz.

İnflamasyonun gebelik yaşından bağımsız olarak, hamilelik sırasında zorlayıcı klinik tablolar yarattığı ve neonatal sağlığı olumsuz yönde etkileyen güçlü bir risk faktörü olduğuna işaret eden kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Ek olarak ve belki de daha önemlisi, yapılan klinik çalışmaların sonuçları birleştirildiğinde görüyoruz ki, inflamasyon, tüm doğumlarda etiyoloji ve enfeksiyondan bağımsız olarak önemli bir rol oynamaktadır.



KADIN ÜREME HASTALIKLARININ İMMUNOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Üreme bozuklukları sırasında inflamasyon çerçevesi oluşturulurken, bağışıklık hücrelerinin kinetiği ile ilgili bağışıklık tepkilerinin karmaşık dinamikleri, sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanması, inflamatuvarların aktivasyonu birlikte değerlendirilmelidir.

Erken doğum (=Preterm doğum, PTB) vakaları değerlendirildiğinde, PTB'nin tüm etiyolojilerinin veya hasarla ilişkili moleküler kalıplar (HİMK-DAMP), diğer koşulda da patojenlerle ilişkilimoleküler kalıplar (PİMK - PAMP) olarak adlandırılan lokal ya da sistemik salınımlar ile başlar.

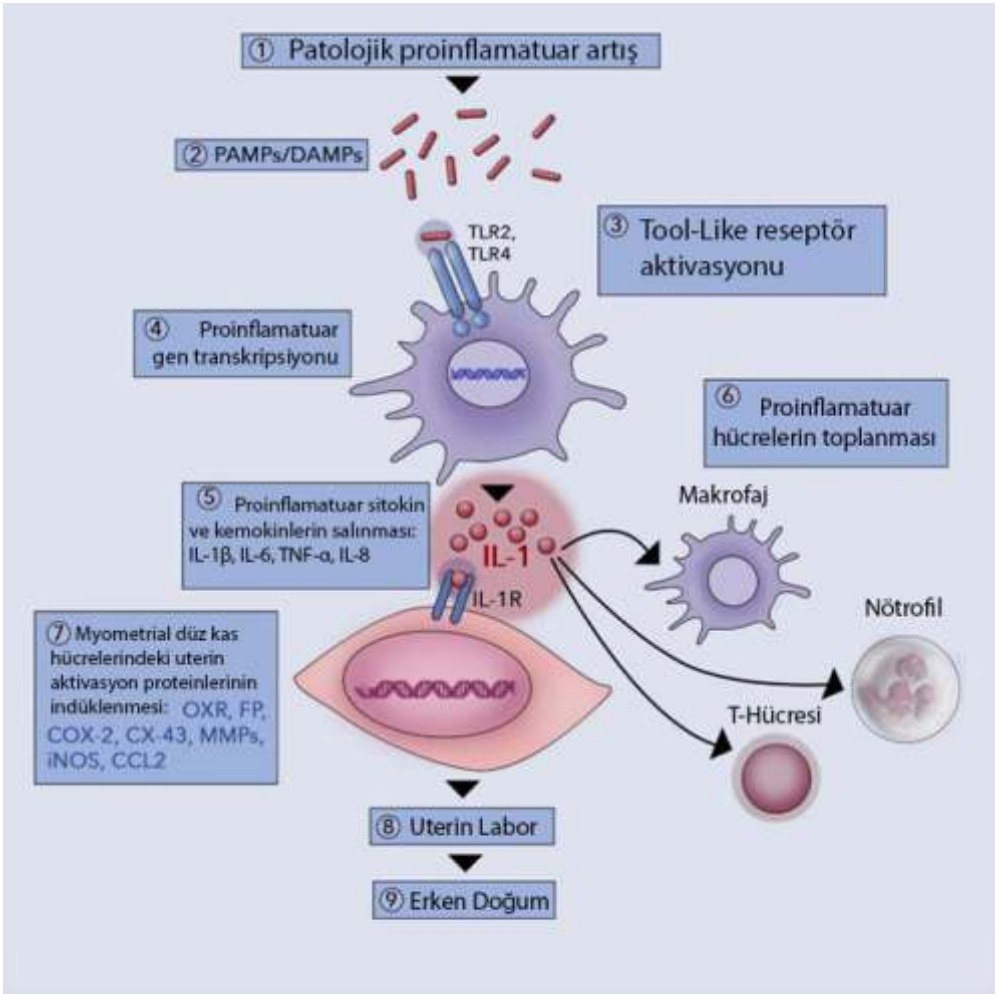
Bilindiği üzere, DAMP'ler endojen olarak ve steril inflamasyona aracılık ederek üretilirken, PAMP'lar patojenler tarafından üretilir. Hem DAMP'ler hem de PAMP'ler, kalıp tanıma reseptörleri veya PRR' lere (Pattern Recognition Receptors) özellikle Toll benzeri reseptörlere (TLR'ler) bağlanan biyomoleküllerdir. TLR'ler hamilelik boyunca desidua, plasenta ve zarlarda, bağışıklık ve bağışıklık dışı hücrelerde bol miktarda eksprese edilir. TLR aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve araziidonik asit ürünlerinin lokal salınıma yolaçar, bu da artmış vasküler geçirgenlik, lökosit aktivasyonu ile lökositlerin periferik kandangebelik dokularına geçişi ve ilk inflamatuvar yanıtın amplifikasyonu ile sonuçlanır. İnsan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, desiduada, servikte, placentada, fetal zarlarda ve amniyon sıvısında gerçekleşen lökosit ekstrevasiyonuna, esas olarak İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8) ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF- α) nün varlığının ispatlandığı sitokin ve kemokinler aracılık eder.

Gittikçe daha fazla lökosit uterusu göç ettikçe, uterus eksüdası, inflamatuvar proteinler (interlökinler [IL], tamamlayıcı efektörler, kininler) açısından zengin hale gelir ki, bu inflamatuvar proteinlerin birikimi akut inflamatuvar fazda, miyometriyal düz kas hücreleri, trofoblastlar ve desidual hücrelere yakın yerlerde çok daha fazla olur.

IL-1, IL-6 ve TNF- α artışı, miyometriyal düz kas hücrelerinde kontraktiletiyi indükleyen fenotipik değişikliklere neden olur: Pro-kontraktıl fenotip. Bu durum basitçe detaylandırılırsa;

- Miyometriyal düz kas hücrelerinin plazma membranı uterotonin (kontraktıl öncesi) reseptörlere (örn. oksitosin reseptörü [OXR] ve prostaglandin F 2α reseptörü [FP]) sature hale gelir.
- Sitoplazmada hücre iskeleti değişiklikleri görülür.
- Eşzamanlı olarak desidual hücreler, uterus fibroblastları, yerleşik makrofajlar ve koryon yaprak trofoblastları, Matriks Metalloproteinazlar (MMP) ve diğer hücre dışı matriks proteazlarının (ECM) üretimini artırır, Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri (TIMP) üretimi ise azalır.
- Trofoblastlar, kasılmaları ve servikal olgunlaşmayı teşvik etmek için yüksek konsantrasyonlarda uterotonik salgı larken, fetal membranların yapısal zayıflaması giderek artar.

Sonuçta, inflamasyon kaynaklı gelişen bu modifikasyonlar, uterusun doğum öncesi hazırlığına ilişkin üç ayırt edici özelliği barındırır hale gelir: artan miyometriyal kasılma, servikal olgunlaşma ve fetal membranların zayıflaması.



Endometriyozis, üreme çağındaki kadınlarda sık görülen ve kuşkusuz yaşam kalitesini etkileyen yaygın bir kronik jinekolojik hastalıktır. Endometriyozis için mevcut tedavilerin çoğunun esasını östrojeni inhibe etmeye yönelik olanlar oluşturmaktadır. Oysa her hasta için yararlı olmayan bu iyileştirme yöntemi, endometriyozisten sorumlu faktörlerden sadece birine yönelik, kısıtlı etki yaratacak bir tedavi biçimidir. Tedavi için sadece östrojen seviyelerini baskılamakla kalmayıp aynı zamanda inflamatuvar sitokinleri ve anjiyogenezi inhibe eden yenilikçi tedaviler de kullanılmalıdır.

Peritoneal faktörlerden sitokinlerin endometriyozis patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

- İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, TNF- α sitokinleri ile vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve matriks metalloproteinaz (MMP) endometriyozis hastası olan kadınların periton sıvısında (PF) yüksek miktarda bulunmaktadır. Bununla birlikte, interferon (IFN- β) ve İnterlökin-18 (IL-18) ve İnterlökin-13 (IL-13) sitokinleri ise kontrol grubuna göre kıyasla endometriyozis hastası kadınlarda azalmıştır.

- Peritoneal sitokinlerin anormal ekspresyonlarının endometriyozisin gelişmesinde ve ilerlemesinde çok önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Peritoneal makrofajlar ve ektopik endometriyotik lezyonlar tarafından salgılanan IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi sitokin ve kemokinlerin periton sıvısındaki artışı, COX-2 ekspresyonunu indükler ve Prostaglandin E2 (PGE 2) 'yi tetikler. Endometriyozisin erken evrelerinde yüksek PF IL-1 seviyesi tespit edilirken, aynı zamanda ileri evre endometriyozisde hem PF hem de serum IL-1 seviyeleri yüksek bulunmuştur.
- Birçok çalışma, sağlıklı kontrollere kıyasla endometriyozisli kadınlardan alınan PF, ektopik ve ötopik endometriyal hücrelerde IL-1 β konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Bu durum, IL-1 β 'nin uterus dışındaki endometriyal fragmanların büyümesini, yapışmasını, invazivliğini ve anjiyogenezini doğrudan veya dolaylı olarak indükleyebileceğini düşündürmektedir.
- IL-1 β için rekabetçi bir antagonist olarak, IL-1Ra ötopik endometriumda tespit edilir, ancak endometriyozisli hastaların ektopik endometriumunda varlığına rastlanmaz. IL-1 β seviyeleri ile doğal reseptör antagonisti arasındaki dengesizliğin, ektopik endometriumun gelişmesine katkıda bulunduğu işaret etmektedir.
- Endometriyozis hastalarında periton sıvısı (PF) ve serumdaki interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) düzeyini belirleme amaçlı yapılan çalışmalarda, endometriyozis ve hastalığa bağlı dismenore vakalarında, azalmış PF IL-1Ra düzeylerinin bu hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır.
- Periton sıvısı IL-1Ra konsantrasyonları, endometriyozis görülen hastalarda endometriyozis olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, PF IL-1Ra konsantrasyonları, endometriyozis şiddeti arttıkça önemli ölçüde azalan tabloya sahiptir.
- IL1Ra'nın, IL-1 β 'ya karşı yarışmalı bir antagonist olarak hareket ederek endometriyozisin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir koruyucu sitokin olabileceği gösterilmiştir.

Endometriözis Patogenezi

Retrograd menstrasyon

Söloomik metaplazi

Vasküler-
lenfatik yayılım

Endometriotik Lezyon

(Endometriyal kök ve progenitor hücre, glandular epitelial ve stromal hücrelerden oluşmuş)

Lokalize Steroidogenez ve Progesteron Direnci

↓ HSD17β2, ↑ SF1,
↑ STAR, ↑ aromataz,
↑ östradiol, ↑ ER-β, ↓ PR-B

Sistemik hormon

Östradiol

Endometriyumda Somatik Genetik Mutasyon

Proliferasyon = klonal ekspansiyon

Lokalize İnflamatuvar Cevap

CC ve CXK kemokinler, prostoglandinler,
IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-8



İmmün Düzenlenme Bozulması

İnterlekin-6



Hücreyel Adezyon
Ve Proliferasyon
↑ ICAM1,
↑ IL-1β
↑ Fibronektin

Vaskülarizasyon ve
İnnervasyon
↑ VEGF, ↑ NGF

Aktivite Azalması
↓ Fagositosis
↑ NF-κB, ↑ IGF-1
Estradiol uyarısı ile sinir uçları ile kolonizasyon



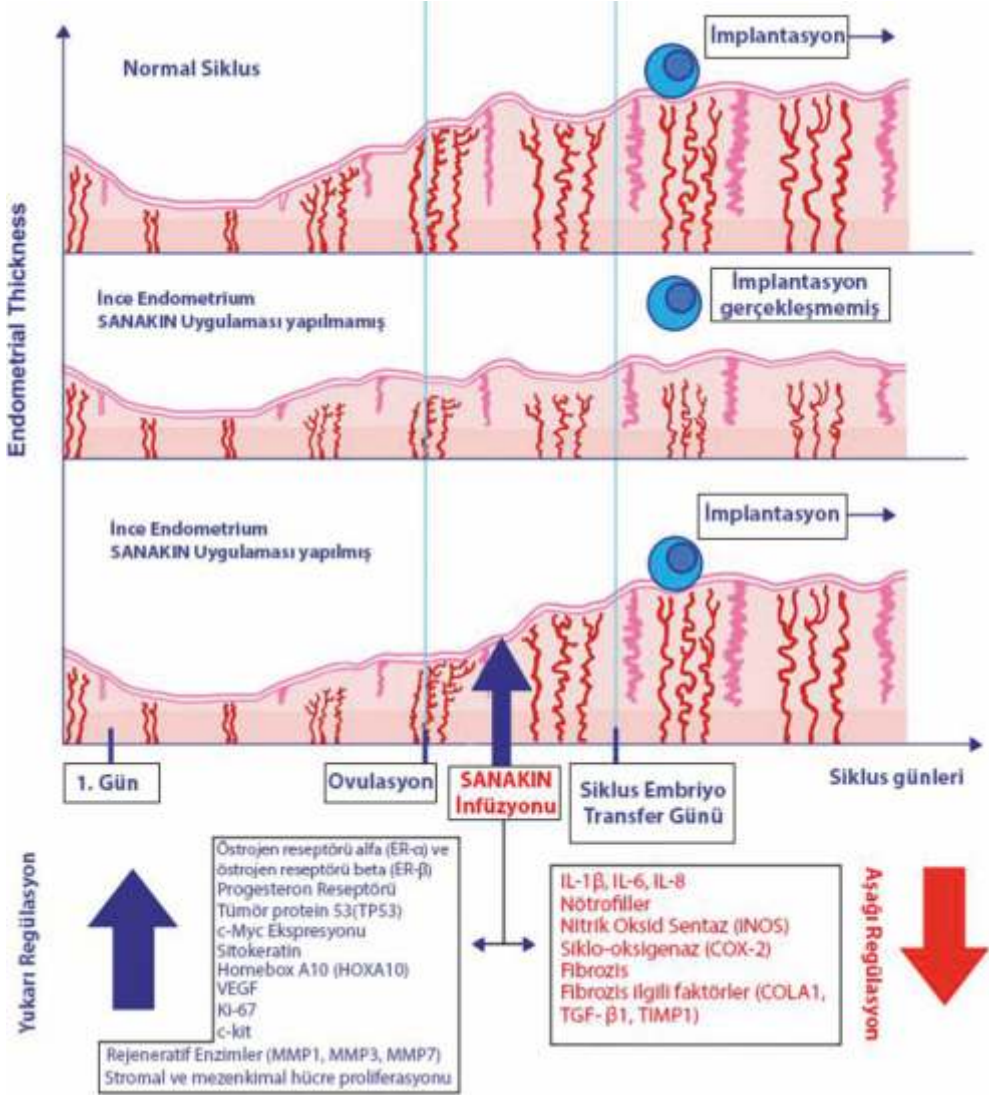
Başarılı bir implantasyon ancak embriyo ile endometriyum arasında bir dizi molekül aracılığı ile düzgün ve kesintisiz bir diyalog kurulması sayesinde mümkün olur:

1. Alıcı bir endometrium,
2. Fonksiyonel bir embriyo ve blastosist

arasında senkronize olarak geliştirilmesi gereken etkileşimde, sitokinlerin önemi büyüktür.

Sitokinler, döllenmeyi, erken embriyo gelişimini, blastosist implantasyonunu ve fetal büyümeyi destekler, embriyotrofik bir ortam yaratarak üreme başarısında rol oynar.

- Rahimdeki kemokin gradyanı blastosistin en uygun bölgeye implante olmasına rehberlik eder. Özellikle Glikoprotein 130 (gp130) aracılığıyla hücre içi sinyale sahip olan, Lösemi İnhibitör Faktörü (LIF), İnterlökin-11 (IL-11) ve IL-6, implantasyonda önemli görev üstlenen, stromal doku üzerinde etkili proinflamatuvar sitokinlerdir. LIF ve IL-6, stromal hücreler üzerinde etkili olan ve makrofajların ve T hücrelerinin endometriyuma göçünü kontrol eden proinflamatuvar sitokinler iken IL-11, trofoblast invazyonunu kontrol eden bir anti-inflamatuvar sitokindir.
- IL-18, desidualizasyonda önemli rolü olan epitel hücrelerinin yanı sıra stromal hücreler tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir. IL-18, Th1 yanıtını indükler, ancak İnterlökin-12 (IL-12) 'nin yokluğunda tip 2 yardımcı T hücresi (Th2) yanıtını etkiler.
- Bir diğer önemli sitokin grubu ise IL-1 grubudur. IL-1, lösemi önleyici faktör (LIF) üretimini uyarır, integrin $\beta 3$ 'ü yukarı regüle eder ve desidualizasyona yardımcı olur. IL-1 de blastosist tarafından üretilir ve ayrıca reseptörlerini eksprese eder.
- İmplantasyon için kritik olan IL-1 aktivitesinin azalmasını sağlayacak çözünür IL-1RAcP endometriyozis hastalarında azalmıştır. Bu nedenle de yeterli IL-1 inhibisyonu sağlanamaz. Fizyolojik doğal döngüye sahip kadınlarda IL-1 reseptörü antagonisti (IL-1RA) düzeyleri, gençlerin foliküler sıvısında yüksek, yaş arttıkça daha düşük seviyede bulunur.



İmplantasyon başarısızlıklarının üçte biri embriyo nedenlerine atfedilebilirken, yetersiz endometrial alıcılık ve zayıf embriyo-endometriyum iletişimi yardımcı üreme tekniklerindeki başarısızlıkların geri kalan üçte ikisinden sorumludur.

Amniyotik sıvıdaki IL-1 seviyelerinin artan bir PROM (Premature Rupture Of A Membrane) yani Erken Membran Rüptürü riski ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Yine serum IL-1 seviyeleri, sadece PROM'lu hastalarla karşılaştırıldığında, PROM + C (PROM + Chorioamnionitis) yani amniyotik kese zarları içindeki enfeksiyon kaynaklı erken membran yırtılması sorunu yaşanan hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir. Ek olarak, amniyotik sıvıdaki IL-1 β seviyelerinin erken doğum ile pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. IL-1 β 'deki her birim artış için, kadınların erken doğum yapma olasılığı 7,2 kat daha fazladır.

PRP ve SANAKIN®

Platelet Rich Plasma (PRP), platelet/trombosit hücrelerinden zengin plazma demektir. PRP'nin, primordiyal veya primerden pre-antral evreye kadar olan foliküllerin büyüme hızını ve hücre canlılığını arttırdığı ve yumurtalık fonksiyonu, hamileliği ve doğum oranını iyileştirdiği bulunmuştur. Bu nedenle rahim içi PRP infüzyonunun endometriyal hazırlık için farklı protokollere potansiyel olarak dâhil edilmesi önerilmektedir. PRP, özellikle ince endometriuma sahip kadınlarda, Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı (RIF, Recurrent Implantation Failure) yaşanan hastalarda, Kronik Endometrit (CE, Chronic Endometritis) ve Asherman Sendromu (AS, sineşi) görülen klinik vakalarda giderek artan sayıda uygulanan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.

- Endometrial kalınlığı yetersiz olan veya tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan embriyo yükleme öncesi PRP uygulaması endometriyumun hazırlanması için umut verici görünmektedir.

- Kronik endometrit (CE) , endometrial stromal kompartmanda çeşitli bakteriyel patojenlerin neden olduğu plazmasit infiltrasyonu ile endometrial mukozanın kalıcı bir inflamatuvar durumudur. PRP'nin ideal bir CE tedavisi olarak kullanılabileceğini öne sürülmektedir. Erken yumurtalık yetmezliği olan ve başarısız bağışlanmış embriyo transferi öyküsüne sahip kronik endometrit hastasına, intrauterin PRP infüzyonu sonrası başarılı bir gebelik ve doğum elde edilebilmiştir. Yine kronik endometrit teşhisi konulmuş ve infertilite tedavisi gören hastalarda, intrauterin PRP infüzyonu uygulamasıyla pozitif serum β -HCG sonuçları elde edilmiştir.

- Asherman Sendromu (AS), endometriumda travma, radyasyon veya enfeksiyonun bir sonucu olarak intrauterin adezyonların gelişmesi olarak tanımlanır. AS tanısı konulan hastalarda uygulanan PRP infüzyonu ile başarılı bir gebelikler elde edilmiştir.

- Büyük jinekolojik cerrahi operasyon geçiren hastalarda, servikal ektopik teşhisine sahip kişilerde, vulvar distrofide, O-Shot tedavisi ve vajinal gençleştirme taleplerinde de PRP tedavisi önerilmektedir.

- Yumurtalıklar ile ilgili birkaç çalışma, memeli türlerinde IL-1'in yumurtlamaya yol açan olaylar zincirinde yer alabilecek bir parakrin faktör olduğu hipotezine yol açmıştır. IL-1 reseptör antagonistinin yumurtalıkta lokalizasyonunu sadece birkaç çalışma ele almıştır. Bu nedenle, Prematüre Yumurtalık Yetmezliği (POI) için PRP uygulamasının etkinliğinin yapılacak randomize prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

PRP tedavileri, proliferatif amaçlı kullanılabilirken anti-inflamatuvar tedaviler söz konusu olduğunda beklentiyi karşılayamamaktadır.

Sanakin® Teknolojisi, hastanın kanından Otolog Sitokinden Zengin Serum (ACRS, Autologous Cytokine Rich Serum) elde etmek için özel olarak geliştirilmiştir.

Bu teknolojideki hedef:

- 1. İnflamasyon kaskadına kesin olarak müdahale eden, düzenleyen sitokinlerin (interlökinler) PRP yöntemlerinden 5 kat daha fazla konsantrasyonda elde edilmesi,**
- 2. Rejenerasyonu tetikleyen büyüme faktörlerinin, her hangi bir PRP yöntemiyle karşılaştırıldığında en az 4-6 kat daha yüksek yoğunlukta sağlanması,**
- 3. Hasta venöz kanından, % 100 aselüler ve % 100 Otolog olarak, antikoagülan kullanımına gerek kalmadan,**
- 4. Tedavi amaçlı kullanım için bilinen en yüksek miktarda büyüme faktörü ve İnterlökin-1 Reseptör antagonisti (IL-1Ra) eldesidir.**
- 5. PRP formülasyonları tüm trombosit büyüme faktörlerini yüksek konsantrasyonlarda içerirken, ACRS, spesifik büyüme faktörlerinin yüksek konsantrasyonda eldesi ve anti-inflamatuar sitokinlerin enjeksiyonuna olanak sağlanması için geliştirilmiştir.**

Sanakin® - Kadın Üreme Hastalıklarında Anti İnflamatuar Tedavide Etkili Yöntem

Otolog sitokin zengin serum (ACRS) teknolojisi geliştirilirken, “Vücudun kendi kendini yenileme gücü vardır ve bu nedenle kendini iyileştirebilir” temel düşüncesi ile yola çıkılmıştır.

Jinekoloji alanındaki hastalıkları çok kısa sürede tedavi edebilmek ve aynı zamanda ağrı tedavisini de gerçekleştirebilmek için Sanakin® Otolog Sitokin Zengin Serum (ACRS) kullanılabilir. ACRS, sadece inflamatuvar hastalıkların tedavisinde değil, aynı zamanda rejenerasyon süreçlerini de sağladığı bilindiğinden, Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)' nde, dölleme başarısını arttırabilmek amaçlı da kullanılabilir.

Otolog haberci moleküllerin anti-inflamatuar ve rejenerasyon için etkinliği bilimsel olarak araştırılmıştır ve yapılan çalışmalar sonucunda şu sonuçlara ulaşılmıştır:

Yenilikçi ve test edilerek ispatlanmış teknoloji sayesinde, anti-inflamatuar ve rejeneratif serum eldesi gerçekleşir. Bu serumla, vücudun kendi anti inflamatuar sitokinleri ve anabolik büyüme faktörlerinin konsantre şekilde eldesi mümkün olur.

Diğer tedavi biçimleri ile karşılaştırıldığında Sanakin® Obstetri ve Jinekoloji uzmanlarına iki farklı tedavi imkânı sunar: inflamasyonu önleme ve rejenerasyon.

Sanakin® Teknolojisi kullanılarak elde edilen otolog serum:

√ **Anti inflamatuar sitokinlerden: IL-1Ra, s-IL-1R, s-TNF-RI, s-TNF-RI, IL-4, IL-10**

√ **Anabolik büyüme faktörlerinden: IGF-1,HGF, TGF- β 1, EGF, FGF içerir.**

SANAKIN® Tedavisinde kullanılan serum %100 endojen kökenlidir, tamamen hastanın kendi kanından elde edilir ve tedaviyi tetikleyen etkinin sebebi tamamen biyolojiktir.

Tedavi sürecine hastadan kan alınması ile başlanır, kan özel koşullar altında işleme sokulur. Cam tanecikler bulunan bir tüp içinde, etüv ortamında bekletilen venöz kandan santrifüj edilerek elde edilen serumda, yüksek oranlarda IL-1Ra (140 kat fazla), IL-4 ve IL-10 ile büyüme faktörleri elde edilebildiği gösterilmiştir. Bu süreçte elde edilen serum daha sonra tedavi ön görülen vücut bölgesine, endikasyona göre bir kaç seans enjekte edilir.

Referans Listesi

1. Zhang X, Wen J, Deng L, Lin J. Decreased levels of peritoneal interleukin-1 receptor antagonist in patients with endometriosis and disease-related dysmenorrhea. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):594-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.155. Epub 2007 Feb 12. PMID: 17292896.
2. Lin Y, Qi J, Sun Y. Platelet-Rich Plasma as a Potential New Strategy in the Endometrium Treatment in Assisted Reproductive Technology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 18;12:707584. doi: 10.3389/fendo.2021.707584. PMID: 34733236; PMCID: PMC8558624.
3. Dawood AS, Salem HA. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clin Exp Reprod Med*. 2018 Jun;45(2):67-74. doi: 10.5653/cerm.2018.45.2.67. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29984206; PMCID: PMC6030616.
4. Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Kopuk SY, Scott RT, Tiras B, Seli E. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 5;12(11):10211-10222. doi: 10.18632/aging.103403. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32507764; PMCID: PMC7346073.
5. Toczek J, Jastrzębska-Stojko Ż, Stojko R, Droszol-Cop A. Endometriosis: New Perspective for the Diagnosis of Certain Cytokines in Women and Adolescent Girls, as Well as the Progression of Disease Outgrowth: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 29;18(9):4726. doi: 10.3390/ijerph18094726. PMID: 33946650; PMCID: PMC8125151.
6. Wu, Meng-Hsing & Hsiao, Kuei-Yang & Tsai, Shaw-Jenq. (2015). Endometriosis and possible inflammation markers. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 4. 10.1016/j.gmit.2015.05.001.
7. Malvezzi H, Hernandez C, Piccinato CA, Podgaec S. Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. *Reproduction*. 2019 Jul;158(1):1-12. doi: 10.1530/REP-18-0618. PMID: 30933927.
8. Gérard N, Caillaud M, Martoriati A, Goudet G, Lalmanach AC. The interleukin-1 system and female reproduction. *J Endocrinol*. 2004 Feb;180(2):203-12. doi: 10.1677/joe.0.1800203. PMID: 14765973.

9. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Azargashb E. Effects of autologous platelet-rich plasma on endometrial expansion in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer: A double-blind RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2019 Jul 29;17(6):443-448. doi: 10.18502/ijrm.v17i6.4816. PMID: 31508569; PMCID: PMC6719514.
10. Quiniou C, Sapieha P, Lahaie I, Hou X, Brault S, Beauchamp M, Leduc M, Rihakova L, Joyal JS, Nadeau S, Heveker N, Lubell W, Sennlaub F, Gobeil F Jr, Miller G, Pshezhetsky AV, Chemtob S. Development of a novel noncompetitive antagonist of IL-1 receptor. *J Immunol*. 2008 May 15;180(10):6977-87. doi: 10.4049/jimmunol.180.10.6977. PMID: 18453620.
11. Sills ES, Wood SH. Appraisal of Experimental Methods to Manage Menopause and Infertility: Intraovarian Platelet-Rich Plasma vs. Condensed Platelet-Derived Cytokines. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec 21;58(1):3. doi: 10.3390/medicina58010003. PMID: 35056311; PMCID: PMC8779970.
12. Roh, Young Hak & Kim, Woo & Park, K. & Oh, J.. (2016). Cytokine-release kinetics of platelet-rich plasma according to various activation protocols. *Bone and Joint Research*. 5. 37-45. 10.1302/2046-3758.52.2000540.
13. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2389-98. doi: 10.1056/NEJMcp1000274. PMID: 20573927; PMCID: PMC3108065.
14. Sarapik A, Velthut A, Haller-Kikkatalo K, Faure GC, Béné MC, de Carvalho Bittencourt M, Massin F, Uibo R, Salumets A. Follicular proinflammatory cytokines and chemokines as markers of IVF success. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:606459. doi: 10.1155/2012/606459. Epub 2011 Oct 5. PMID: 22007253; PMCID: PMC3189459.
15. Persson, Marie. "Immune regulation during pregnancy in relation to allergy and in women undergoing in vitro fertilization." (2012).
16. Mohammed Rasheed HA, Hamid P. Inflammation to Infertility: Panoramic View on Endometriosis. *Cureus*. 2020 Nov 16;12(11):e11516. doi: 10.7759/cureus.11516. PMID: 33354460; PMCID: PMC7746006.
17. Falcone D, Spee P, van de Kerkhof PCM, van Erp PEJ. Minimally-invasive Sampling of Interleukin-1 α and Interleukin-1 Receptor Antagonist from the Skin: A Systematic Review of In vivo Studies in Humans. *Acta Derm Venereol*. 2017 Oct 2;97(9):1066-1073. doi: 10.2340/00015555-2709. PMID: 28536733.

18. Tian, C. F., Lv, F. H., Wang, M., & Gu, X. S. (2014). Serum β -human chorionic gonadotropin and interleukin-1 as diagnostic biomarkers for the premature rupture of membranes and chorioamnionitis. *Biomedical reports*, 2(6), 905–909. doi.org/10.3892/br.2014.342
19. Farimani M, Poorolajal J, Rabiee S, Bahmanzadeh M. Successful pregnancy and live birth after intrauterine administration of autologous platelet-rich plasma in a woman with recurrent implantation failure: A case report. *Int J Reprod Biomed*. 2017 Dec;15(12):803-806. PMID: 29492478; PMCID: PMC5816241.
20. Çıracı, Enver & Ahmad, Sarfraz & Tetik, Sermin. (2019). The Role of Cytokines and Immune System in Unexplained Infertility.
21. M. Giasuddin, Abu S.
22. AU - Ziu, Mustafa M. Views for Future Development Cytokines in Health and Disease: Implications for Clinical Medicine. *Journal Article. Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, 1996 9(3):67
23. Sills ES, Rickers NS, Wood SH. Intraovarian insertion of autologous platelet growth factors as cell-free concentrate: Fertility recovery and first unassisted conception with term delivery at age over 40. *Int J Reprod Biomed*. 2020 Dec 21;18(12):1081-1086. doi: 10.18502/ijrm.v18i12.8030. PMID: 33426419; PMCID: PMC7778756.
24. Atkinson L, Martin F, Sturmey RG. Intraovarian injection of platelet-rich plasma in assisted reproduction: too much too soon? *Hum Reprod*. 2021 Jun 18;36(7):1737-1750. doi: 10.1093/humrep/deab106. PMID: 33963408; PMCID: PMC8366566.
25. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011 Apr 7;117(14):3720-32. doi: 10.1182/blood-2010-07-273417. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21304099; PMCID: PMC3083294.