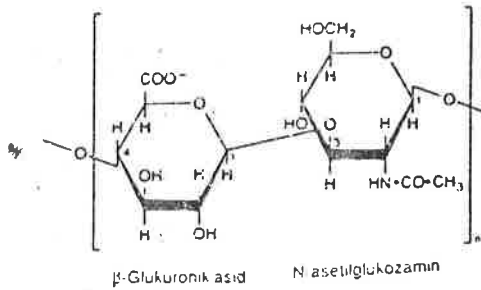


Çekirdek proteini 300 nm uzunluğunda 250 000 molekül ağırlığındadır. Çekirdek proteininin her bir molekülü yaklaşık 80 tane kondroitin sülfat ve 100 tane keratan sülfat zinciri içerir (Şekil-8). Çekirdek proteini ve GAG'lar arasında üç tip bağlanma kabul edilmektedir; 1. Ksiloz ve serin arasındaki O-glikozitik bağlanma 2. N-asetil galaktozamin ve serin (treonin) arasındaki O-glikozitik bağlanma 3. Asparajinin amin grubunun azotu ile N-asetilglukozamin arasındaki N-glikozitik bağlanmadır.

Negatif yüklü grup içeren GAG zincirleri, büyük hacim meydana getirmek ve etrafını çevreleyen çözücüye tutmak için çekirdek proteininin dışına doğru uzanırlar. Çekirdek proteininin uç kısmı, GAG zincirlerine ya çok az ya da hiç bağlanmayan bir glikoproteine benzemektedir. Uç kısmı 30 nm aralarla non-kovalent bağlanmış, HA'in çok uzun omurgasına bağlı aktif bir bölgedir. Çekirdek proteini ile HA arasındaki etkileşme bağlantı proteininin (MA: 50000) yardımıyla olmaktadır. Makro moleküler kompleks çok hidratlaşmış ve negatif yüklüdür; doku yüzeyini ayıran ve gerilme direncini sağlayan kollajen fibrilleri üzerindeki bazik yüklerle elektrostatik olarak etkileşmektedir. Çekirdek-proteininin sentezi ve proteine bağlanmalar endoplazmik retikulumda olur, sentezin son basamakları ve ardından zincirlerin modifikasyonu golgi aparatında olur (46, 47).

## HIYALURONİK ASİT (HA)

Hiyaluronik asit en yaygın GAG'dır. Yapısına ait bilgi Şekil-9'da verilmiştir. HA,  $\beta$  (1-3), ve  $\beta$  (1-4) glikozidik bağlarıyla bağlanmış, D-glukuronik asit ve N-asetil D-glukozaminin tekrar eden disakkarit birimlerinden oluşmuş dallanmamış bir polisakkarittir (3, 16, 17, 18). HA polimeri 400-1000 kda molekül ağırlığındadır (49). Bağ dokusunun temel maddesidir. Ayrıca kıkırdak dokusu deri ve deri altı bağ dokusunun yapısında da bulunur (47, 50).



Şekil: 9- Hiyaluronik asit.

Diğer GAG'da olduğu gibi HA 'in konsantrasyonu dokudan dokuya farklılık gösterir. HA hücre içerisinde kompleks agregatlarda, fibröz yapıda ve eklem sıvısında bulunur. Ayrıca mafsal kıkırdağında total GAG'ların %1'inden HA sorumludur, fakat immobilize agregatlardaki proteoglikana tamamen bağlanmaktadır. HA intrasellüer matrikste güçlü bir mobilite gösterir.

Vücut içindeki HA'in dağılımı, HA'in yapım-yıkım oranına bağlıdır. HA'in en büyük kaynağı deridir, iç organlardaki total miktarı daha az olmasına rağmen, karaciğer hariç diğer dokularda konsantrasyonları hemen hemen aynıdır (Tablo-5) (65).

**Tablo-4: HA'in sentezini arttıran bazı ajanlar**

Uyarılar	Hedef Hücreler/doku	Yanıt
- Hormonlar		
İnsülin.....	Tavuk fibroblastları.....	Aktivasyon
Paratiroid.....	Kemik organ Kültürü.....	Aktivasyon
Kalsitonin.....	Embriyonik baldır kemiği.....	Aktivasyon
Östrojen.....	Kıkırdak hücresi.....	İnhibisyon
Testesteron.....	Horoz ibiği.....	Aktivasyon
Glukokortikoidler.....	Fibroblastlar.....	İnhibisyon
- İnflamasyon ve İmmun Reaksiyonlar		
İnterlökin-1.....	Sinovial hücreler.....	Aktivasyon
İnterferonlar.....	Fibroblastlar.....	Aktivasyon
Bağdokusunu aktif eden peptitler.....	Fibroblastlar.....	Aktivasyon
Lipopolisakkaritler.....	Fibroblastlar.....	Aktivasyon
- Hücresel mediatörler		
Siklik AMP.....	Fibroblastlar.....	Aktivasyon
Adenilat Siklazın uyarımı.....	Fibroblastlar.....	Aktivasyon
Prostoglandinler.....	.....	Aktivasyon
- Çevresel		
Sıcaklık < 37 °C.....	Sinovial fibroblastlar.....	İnhibisyon
Düşük pH.....	Fibroblastlar.....	Aktivasyon
- Hücre proliferasyonu		
Growth faktör.....	Deri fibroblastlar.....	Aktivasyon
Tümör Hücreleri.....	Intrinsik Fibroblastlar.....	Aktivasyon
- Muhtelif		
Adenozin.....	Fibroblastlar.....	Aktivasyon
Retinoid.....	Domuz epidermisi.....	Aktivasyon

**Tablo-5:** Çeşitli dokulardaki HA konsantrasyonları (49, 59, 60, 61, 62, 63, 64).

Kaynak	Konsantrasyon (mg/l)
Deri dokusu.....	200
Vitreus doku.....	140 - 338
Göbek kordonu.....	4.1
Amniyon sıvısı.....	11.9 - 33.5
Eklem sıvısı.....	8.5 - 18
Lenf sıvısı.....	0.02 - 0.5
Beyin omurilik sıvısı.....	< 0.005
Serum.....	0.01 - 0.1
İdrar.....	0.1 - 0.5

Göz lensinin arka kısmındaki vitröz yüzeyin ışığı geçirme, viskoz ve jelatinöz özellikleri, içerdiği HA konsantrasyonuna bağlıdır. Parankimatöz dokularda hücreleri birbirine yapıştıran maddedir. Viskoziteyi sağlayıcı, şok emici görevi vardır (47, 48, 58).

HA ovumun zona pellucidasının bütünlüğünü korur. Embriyonik gelişim sürecinde hücrelerin hızla çoğalıp aktif olarak göçtükleri morfogenезin ilk safhalarında HA baskın olarak rol oynar (47, 66).

Dokular geliştikçe değişik derecelerde proteoglikan, kollajen ve diğer makromoleküllerle desteklenir. Benzer bir durum metamorfozda, yara iyileşmesi ve erişkin dokuların yeniden şekillenmesi esnasında meydana gelmektedir (47).

Sitokinler üzerinde yapılan çalışmalarda tüberkülin ve BCG'ye karşı gelişen geç tip hipersensitivite reaksiyonlarında deride ve akciğerlerde lokal HA içeriğinin arttığı ve HA'in lenf yollarına geçtiği bildirilmiştir (59, 67, 68).

Lenf sıvısındaki HA düzeyi kan serumundan 100-1000 kez daha

yüksektir. Bununla beraber serum HA konsantrasyonu yaşla birlikte artmaktadır. 50 yaşın altındakilerde ortalama 300 µg/l, 60-70 yaş grubunda yaklaşık 75 µg/l'dir (69, 70). HA, lenf düğümlerinden absorbe edilir ve bütün lenf nodları HA'in absorpsiyonunu ve indirgenmesini eşit oranlarda etkilerler (71, 72). Lenfatik sistem periferal dokulardan HA'in uzaklaştırılmasında major rol oynar (73).

HA, hiyaluronidaz, glukuronidaz ve asetil heksos aminidazla monosakkaritlerine indirgenir (74). Testis enzimleri hariç, bütün memeli hiyaluronidazlarının aktivitesi lizozomal pH'da etkilidir. Bu yüzden HA, hücre içinde indirgenmektedir. Birçok dokuda intrasellüler matriksin doğası bu gibi büyük moleküllerin diffüzyonuna ve geçirgenliğine yüksek direnç gösterdiğinden HA'in metabolik siklusu kısadır. Bazı patojenik bakteriler, hiyaluronatın koruyucu duvarını yıkan ve enfeksiyona hassas hale dönüştüren hiyaluronidaz salgırlar. Spermatazoada bulunan hiyaluronidaz, ovumun dıştaki mukopolisakkarit tabakasını hidroliz ederek spermin ovuma girmesini kolaylaştırır. Memeli testislerinden elde edilen hiyaluronidaz vücudun çeşitli kısımlarında görev alan ilaçların dağılmasını arttırmak için terapötik olarak kullanılmaktadır (47).

HA, karaciğerde hızla yıkılarak uzaklaştırılır. Karaciğerde, HA'in uzaklaştırılmasından sorumlu hücreler sinusoidal endotelial hücrelerdir, bu hücreler HA'i asetat ve laktata kadar yıkabilir (75, 76, 77).

Dalakta yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen, dalak yapım ve yıkımda çok fazla etkili değildir. HA hepatik endotelial hücrelerdeki reseptörlerle uzaklaştırılması sonucu kandan hızla temizlenir, ratlarda ve insanlarda 2.5-5.5 dakikada yarılanmaktadır (78, 79, 80). İdrarla sadece kısa zincirli polimerler halinde atılabilmektedir (Bu zincirler glomerülleri geçmek için yeterli hacime sahiptir, 10000 ağırlığında olanlar) (63). Sağlıklı kişilerde klirens oranı, hepatik kan