

## KIRIK İYİLEŞMESİNDE ETKİLİ KENETLEYİCİ FAKTÖRLER

Mehmet Tuncel\*

**Özet.** Kırık iyileşmesi üzerine daha evvel yapılan araştırmalarda genellikle fiziksel şartlar ön plandaydı. Son yıllardaki araştırmalar moleküler biyoloji üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Bu derlemede kırık iyileşmesinde etkili lokal faktörler olan prostaglandinler, hematopoetik, osteoindüktif ve büyüme faktörleri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kırık iyileşmesi, prostaglandinler, büyüme faktörleri

Kırık iyileşmesiyle ilgili görüşler kan dolaşımının sağlanması ve stabilite üzerine temellendirilmiştir. Kırık iyileşmesi üzerinde yapılan daha evvelki araştırmalarda sadece mekanik güçler, elektrik akımları, PO<sub>2</sub> ve pH gibi fiziksel şartlar düşünülmüştür. Son yıllarda yapılan araştırmalar fizikî şartların moleküler düzeydeki etkilerinin ne olduğuna yöneliktir(13).

Kırık iyileşme süreci sıklıkla, ektopik kemik oluşturma modeliyle araştırılmaktadır. Bu yöntemde demineralize kemik matriksleri, deney hayvanlarına subkutenöz veya intramüsküler olarak implante edilmektedir. Yeni meydana gelen kemik sekonder kırık iyileşmesine benzer morfolojik yapıdadır (18). Kırık iyileşmesi, en uygun olarak **Effec-**

### tive coupling factors in fracture healing

**Summary.** Recent studies concerning fracture healing deals with molecular biology instead of investigating physical effects. Effective local factors in fracture healing such as prostaglandins, haemotopoetic osteoinductive and growth factors were overiewed in this review.

**Key words.** Fracture healing, prostaglandins, growth factors

hızlanmış remodeling şeklinde kabul edilmektedir (10).

Kemik hacmi, kemik yıkımı ve yapımı arasında, sürekli bir dengeyle düzenlenmektedir. Bu dengenin korunması için sistemik (kalsiyum ve fosfat regülasyonunu etkileyen hormonlar) ve lokal düzenleyici iki mekanizmanın gerekliliği bilinmektedir. Lokal mekanizmanın, kemik yapımı ve yıkımı arasında etkili olan, kenetleyici faktörler diye isimlendirilen mediatörler yoluyla sağlandığı kabul edilmiştir. Kenetleyici faktörler arasında prostaglandinler (PG), osteoindüktif faktörler (OIF), hematopoetik faktörler ve büyüme (growth) faktörleri bildirilmektedir (5,10,13,22, 30).

### I. PROSTAGLANDİNLER (PG)

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

PG'ler hücrelerin zarında bulunan araşidonik asitten meydana gelen yağ asidleridir (2,25). Kendi halka unsurlarıyla A'dan I'ya kadar harflerle isimlendirilirler. Aynı dokuda, aynı PG'ler yoğunluklarında meydana gelecek değişmelerle farklı etki gösterebilirler (2). İnflamasyon hücrelerine kemotaktik etkiye sahiptirler. Güçlü vazodilatatördürler (1,2). Lenfositlerin antikor yapımını düzenlerler (6). Hücre içine ve dışına kalsiyumun hareketini kolaylaştırdığı bilinmektedir (15).

PG'ler hücre duvarının ve kollajenin yaralanmalarında ortaya çıkarlar. Kırık oluştuktan sonra inflamasyon döneminde PGE2 ve PGF'nin yüksek seviyelerde olduğu bulunmuştur. Kallus safhasında inflamasyonun iyileşmesi sonucu bu iki PG azalırken PGF2  $\alpha$  normalden daha yüksek seviyelere çıkar (8,32). Kırık bölgesinde PG'lerin artması hücre proliferasyonunu hızlandırmaktadır. PGE2 ve PGI2'nin kemik rezorbsiyon gücü fazladır. PGE1 ve PGE2'nin yeni kemik yapımını arttırdığı gösterilmiştir. PGF2  $\alpha$  ise kondrogenesis ve kondrolizisde etkilidir (8,32).

## II. OSTEOİNDÜKTİF FAKTÖRLER

1965'de Urist demineralize kemik matriksinin, ektopik kemik oluşumunu indükleyebileceğini keşfetmiştir (28). Urist bu olayın kemik morfojenik proteini (BMP) ismini verdiği düşük molekül ağırlıklı bir protein tarafından meydana getirildiği düşüncesindedir (29).

BMP molekül ağırlığı 18 500 dalton olan bir protein kompleksidir ve kemik matriksiyle dıştan izole edilebilir. Bu protein, primitif mezenşimal tip hücrelerin kondrojenik ve osteojenik yapılara farklılaşmasına sebep olur (22). Yeni çalışmalar BMP'nin 4 farklı geninin varlığını göstermiştir. Bunlardan BMP1'in büyüme faktörleriyle ilişkisi yoktur. Fakat diğer üçü; BMP2A, BMP2B ve BMP3 "Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )" ile

yapısal benzerliklere sahiptir. Buna bağlı olarak TGF- $\beta$  familyasının üyeleri gibi düşünülmektedir (33).

Osteoindüktif faktörün (OIF) kemik matriksinden izole edilmesi yenidir ve molekül ağırlığı 22000-28000 dalton arasındadır. TGF-b mevcudiyetinde ektopik osteoindüksiyonu artırdığı gösterilmiştir (26).

## III. HEMATOPOETİK FAKTÖRLER

Kemik iliğiyle sıkı ilişkide bulunan hematolojik hücreler, kemik yapımı ve yıkımında etkili sitokinler sentez eder. Bu ajanlar kemik hücreleri üzerinde direkt olarak rol oynamaktadır. Sitokinler lenfositik veya mononükleer hücrelerden meydana gelmelerine bağlı olarak monokinler veya lenfokinler şeklinde sınıflandırılır.

Kemik remodelingi üzerinde etkilere sahip olduğu bilinen sitokinler; interlökin-1 (IL-1), tümör nekrotizan faktör TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  koloni stimüle eden faktör (CSF) ve interferondur (5).

IL-1 çevre dokularında adale atrofisi meydana getirir ve PG'lerin yapımını artırır (9, 13). Ayrıca IL-1 in vitro ve in vivo kemik rezorbsiyonunun güçlü stimülatörüdür (16). CSF'nin iki tipi vardır. Birincisi granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF), ikincisi granülosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF)'dür (7). GM-CSF kültürlerde osteoblast ve osteoklast benzeri hücreleri proliferasyon ve diferansiyasyon yönünde etkiler (17).

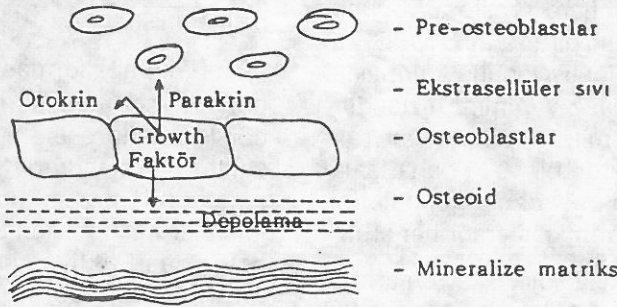
## IV. KEMİK BÜYÜME (GROWTH) FAKTÖRLERİ

Büyüme faktörleri; çeşitli dokularda sentez edilirler. Çevrelerinde nisbî konsantrasyonlarına bağlı olarak, hücre farklılaşması ve çoğalmasını arttırıp azaltabilirler. Kompleks morfojenik olayları kontrol edebilme kabiliyeti olan polipeptidlerdir (22). Otokrin etki, bir

hücrenin kendi aktivitesini kontrol amacıyla kendi haber götürücüsünü oluşturmasına denir. Parakrin etki, bir hücrenin komşu hücrelerle etkileşmeye girmesi olayına denir. Kemik büyüme faktörlerinin otokrin ve

için bir model geliştirilmiştir (19) (Şekil 1).

Şekil 1. Ekstrasellüler sıvı ve matrikse doğru "growth" faktör (GF) sekresyonunu göstermektedir. Osteoblastlar growth faktörleri salgılar. GFya kemik matriksi içinde



Şekil 1. Ekstrasellüler sıvı ve matrikse doğru "growth" faktör (GF) sekresyonunu göstermektedir. Osteoblastlar growth faktörleri salgılar. GFya kemik matriksi içinde depolanır ya da ekstrasellüler sıvıya dağılır. Ekstrasellüler sıvıya osteoblast tarafından salınan büyüme faktörleri osteoblast benzeri hücreler üzerine ani aksiyonlara sahip olabilir. Kemik matriksinde depolanan büyüme faktörleri, sadece kemik rezorpsiyonu süresince aktif formda salındıktan sonra rol oynayacaktır (Geç parakrin etki).

parakrin etkileri vardır (10,12).

Büyüme faktörlerinin çoğu kemik hücreleri tarafından meydana getirilir. Kemik matriksinde depolanır. Kemik hücreleri üzerinde önemli biyolojik etkilere sahiptir. Kemik dokusundan izole edilebilen büyüme faktörleri şunlardır:

1. İnsülinlike growth factor (IGF-I ve IGF-II)
2. TGF- $\beta$
3. Asidik ve bazik fibroblast growth factor (FGF)
4. Platelet-derived growth factor (PDGF).

Kemik büyüme faktörlerinin kemik hücre çevrelerinde nasıl rol oynadığını göstermek

depolanır ya da ekstrasellüler sıvıya dağılır. Ekstrasellüler sıvıya osteoblast tarafından salınan büyüme faktörleri osteoblast benzeri hücreler üzerine ani etkilere sahip olabilir. Kemik matriksinde depolanan büyüme faktörleri, sadece kemik rezorpsiyonu süresince aktif formda salındıktan sonra rol oynayacaktır (Geç parakrin etki).

#### IV.1. INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR (IGF-I, IGF-II)

Moleküler ağırlığı sırasıyla 7700 ve 7500 dalton olan IGF-I ve IGF-II'nin biyolojik aksiyonları benzemektedir. Farklı genlerin ürünleridir. Her iki faktör osteoblasttan izole edilebilir ve sistemik dolaşımında mevcuttur. Ayrıca IGF-I fibroblastlardan da izole edilmiştir (5).

IGF-I çapraz bağlanmış üç disülfid bağıyla, 70 aminoasitli tek zincirli polipeptid olarak insan serumundan elde edilmiştir (24). İnsan kemik matriksinde IGF-I, IGF-II'den 10-15 defa daha azdır. İnsan kemik hücreleri tarafından meydana getirilen IGF-II, IGF-I'den 50-100 kez daha fazladır (19,20).

IGF-I ve IGF-II'nin, hücre proliferasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (19,20,31). IGF-II hücrenin farklılaşma fonksiyonunu artırmakta ve Tip I kollajen sentez yapımını hızlandırmaktadır (20). Kemik yapımını artıran ajanlar, lokal bölgelerde bir veya daha fazla büyüme faktörünün meydana gelmelerini etkileyerek, aksiyonlarını gösterebilirler (19).

IGF-I ve IGF-II'nin fizyolojik aksiyonlarına, hücre yüzeyel reseptörleriyle spesifik etkileşimleri yoluyla aracılık edilmektedir. Tip I ve Tip II olmak üzere iki tip IGF reseptörü gösterilmiştir. Tip I reseptörü IGF-I için daha yüksek, IGF-II ile insüline daha düşük affinite göstermektedir. Tip II reseptör IGF-II için daha yüksek, IGF-I için daha düşük affiniteye sahiptir. İnsüline affinitesi yoktur. Tip II reseptörün fonksiyonu için intrinsik tirozin kinaz mevcudiyetine gerek vardır (20,21). IGF-I ve IGF-II'nin serumda spesifik bağlayıcı ve taşıyıcı proteinleri de gösterilmiştir (23).

#### **IV.2. TRANSFORMING GROWTH FACTOR $\beta$ (TGF- $\beta$ )**

TGF'lerin normal hücre büyümesinde değişikliğe sebep olduğu bilinir ve "Epidermal Growth Factor (EGF) ile ilişkilerine göre, TGF- $\alpha$  ve IGF- $\beta$  olmak üzere ikiye ayrılır. TGF- $\alpha$  ve EGF iskelet dokusundan izole edilemediği için burada bahsedilmeyecektir (5).

TGF- $\beta$ 'nin moleküler ağırlığı 25000 dalton'dur. Osteoblastlar, fibroblastlar ve

trombositlerden elde edilir. Kemik matriksi TGF- $\beta$ 'nin en büyük kaynağıdır (200 mg/kg doku). Trombositlerde daha konsantre olarak bulunur (3). Aminoasit düzenlerindeki çok küçük farklılıklarla TGF- $\beta$  ailesinin 4 ayrı üyesi gösterilmiştir. Bunlar TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 ve TGF- $\beta$ 4'dür. Son zamanlarda Tip I, Tip II ve Tip III olmak üzere üç farklı hücre yüzeyel reseptörünün bulunduğu belirlenmiştir (20).

TGF- $\beta$  kemik formasyonu ve rezorbsiyonundan sorumlu kemik hücreleri üzerine çeşitli etkilere sahiptir. Kemik kollajen sentezini hızlandırır. Kemikğin tekrar şekillenmesinin hücrenel kontrolundan sorumlu hücreler muhtemelen osteoblastlardır. Vaes osteoklast aktivasyonu için osteoblast tarafından oluşturulan bir aktivasyon faktörünün gerektiğini söylemektedir (30). TGF- $\beta$  osteoblastik hücre serisinin yapısına uygun olarak farklılaşma veya çoğalma yönünde teşvik edici olabilir. Bu etkisini daha önce PGE2 aracılığıyla yaptığı söylenmesine rağmen (5), yeni çalışmalarda etkisini osteoblastlar üzerine direkt olarak gösterdiği belirlenmiştir. Osteoklast prekürsörlerinin ve izole osteoklastların üzerinde inhibisyon etkisi vardır. TGF- $\beta$  iskelet metabolizmasının düzenlenmesinde en önemli büyüme faktörlerinden birisidir (3,5,20,27).

#### **IV.3. "ASIDIC" VE "BASIC FİBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF)"**

Bazik FGF insan kemiklerinde mevcuttur (12). Asidik FGF, bazik FGF'den konsantrasyonu 10 kere daha az olmak üzere kemik dokusundan izole edilmiştir. Kemik hücreleri tarafından sentez edilen FGF'ler ya akut olarak rol oynar, ya da gelecekteki aksiyonları için kemik matriksinde depolanır (20).

Asidik FGF'nin moleküler ağırlığı 17000 dalton, bazik FGF'nin 16000 daltondur.

FGF'ler değişik hücreler için mitojenik etkiye sahiptir. Neovaskülarizasyon ve endotelial hücre replikasyonu (angiogenesis) üzerine etkileri iyi karakterize edilmiştir. Osteoblastik seri hücrelerinin replikasyonunu etkileyerek kollajen ve nonkollajen protein sentezini artırır. Platelet Derived Growth Factor (PDGF) yaralanmayı izleyen trombosit kümelenmesinden sonra elde edilebilir. FGF'ler ise hücre ölümü ve membran yırtılmasından sonra meydana gelir ve birlikte iyileşmenin erken fazında rol oynayabilirler (5). Bazik FGF makrofajlarda da keşfedilmiştir. Bazik FGF yara iyileşme sürecinde, gereken hücre tiplerinin hepsinin (kapiller endotelial hücreler, vasküler düz adaleler, fibroblastlar vs.) proliferasyonunu hızlandırmıştır (11).

#### IV.4. PLATELET-DERIVED GROWTH

polipeptiddir. Major kaynağı sistemik trombositlerdir ve trombosit kümelenmesinden sonra ortaya çıktığından, yaralanmadan sonra kemik ve yara iyileşmesiyle daha çok ilgili olabileceği gözükmektedir (4,20).

PDGF, osteoblast DNA sentezini ve hücre replikasyonunu hızlandırır. Kemiğin periostundaki mevcut hücreler için daha güçlü mitojenik etkiye sahiptir. Kollajen ve nonkollajen protein sentez oranında artmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Kemik rezorpsiyonunu artırdığı ve kollajeni azalttığı bilinmektedir (5). Kemik rezorpsiyonuna etkisinin PG sentezi gerektiren bir mekanizmayla olabileceği söylenmektedir (27).

Kenetleyici faktörlerin kemik dokusundaki

Tablo I. Kenetleyici Faktörler

Faktör	Nisbi Olarak Yoğunluğu Kemik	OB Üzerine Aksiyonları Prol. Dif
IGF-I	+	↑ ↑
IGF-II	++++	↑ ↑
TGF-β	+++	↑↓ ↑
FGF(bazik)	+	↑ ?
FGF(asidik)	+	↑ ?
PDGF	+	↑ ↑
BMP-1	+	? ?
OIF	+	? ↑
IL-1	?	↑ ↑
G-CBF	?	? ?
GM-CSF	?	↑ ↑

OB: Osteoblastlar; Prol: Proliferasyon; Dif: Diferansiyasyon  
↑: Artırır; ↓: Azaltır; ?: Tam bilinmemektedir  
(Mohan'dan modifiye edilmiştir).

#### FACTOR (PDGF)

PDGF molekül ağırlığı 30.000 dalton olan bir

nisbi konsantrasyonları ve osteoblast fonksiyonu üzerine etkileri Tablo I'de

gösterilmiştir (20).

#### IV.5. BÜYÜME FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLER

Büyüme faktörlerinin çoğunun kemikte bulunması ve kemik hücreleri tarafından meydana getirilmesinden dolayı, kemik hücre çevrelerinde herhangi bir zamanda, bir büyüme faktöründen daha fazlasının mevcut olabilirliliği belirgindir. Bu şartlar altında kemik hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu üzerine farklı kemik büyüme faktörlerinin aralarında olacak etkileşimleri bilmek önemlidir. IGF-II ile FGF ve TGF- $\beta$  arasında sinerjistik bir etki vardır (14). FGF'lerin bioaktivitesi, TGF- $\beta$  tarafından hücre tipine bağlı olarak pozitif veya negatif etki yönünde düzenlenebilir (11).

Kemik büyüme faktörlerinin daha ileri araştırma hedefleri şunlardır:

1. Osteoblast ve osteoklast öncülerinin farklılaşmasını düzenleyecek yeni faktörlerin keşfi.
2. Kemik hücreleri üzerine rol oynayan kemik büyüme faktörlerinin moleküler mekanizmaları.
3. Kemik hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu üzerine etkilerini araştırmak için, bilinen değişik büyüme faktörleri arasındaki etkileşimler.
4. Kemik yapımını artırmak gereken durumlarda, kemik büyüme faktörleri için bilinenlerin pratik uygulaması (TGF-B1'in neonatal ratlarda, lokal enjeksiyon yoluyla verildiğinde, enjeksiyon bölgelerinde yeni kemik yapımını stimüle ettiği gösterilmiştir) (20).

#### Kaynaklar

1. Almekinders CL: The efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of ligament injuries. **Sports Med**

9:137-142.

2. Bennett A, Harvey W: Prostaglandins in orthopaedics. **J Bone Joint Surg** 63-B: 152-154,1981.

3. Bonewald LF, Mundy GR: Role of transforming growth factor-Beta in bone remodeling. **Clin Orthop** 250:261-277,1990.

4. Canalis E: Effect of platelet-derived growth factor on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. **Metabolism** 30:970,1981 (5 nolu literatürden alınmıştır).

5. Canalis E, Mc Carthy L, Centrella M: The Role of Growth Factors in Skeletal Remodeling. **End Met Clin North Am** 18(4):903-918,1989.

6. Ceuppens JL, Rodriguez MH, Goodwin JS: Non-steroid antiinflammatory agents inhibit synthesis of IgM rheumatoid factor in vitro. **Lancet** 1:528-531,1982.

7. Clark SC, Kamen R: The human hematopoietic colony-stimulating factors. **Science** 236:1229,1987 (20 nolu literatürden alınmıştır).

8. Dekel S, Lenthall G, Francis MJD: Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture An experimental study in rabbit. **J Bone Joint Surg** 63-B: 185-189,1981.

9. Dinarello CA: Interleukin I and the pathogenesis of the acute-phase response. **N Eng J Med** 311:1413-1419,1984.

10. Frost HM: The biology of fracture healing An overview for clinicians,Part I. **Clin Orthop** 248:283-293,1989.

11. Gospodarowicz D: Fibroblast growth factor. **Clin Orthop** 257:231-248,1990.

12. Hauschka PV, Marrakos AE, Iafrazi MD, et al: Growth factors in bone matrix.

Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-sepharose. **J Biol Chem** 261:12665,1986 (20 nolu literatürden alınmıştır).

13. Hulth A: Current concepts of fracture healing. **Clin Orthop** 249:265-284,1989.

14. Kasperk C, Wergedal JE, Mohan S, et al: Interactions of growth factors present in bone matrix and bone cells: Effects on DNA synthesis and alkaline phosphatase. **Growth Factors** 3:147,1990 (20 nolu literatürden alınmıştır).

15. Kirtland SI, Baum H: Prostaglandin E, may act as a "calcium ionophore". **Nature** 236:47-49,1972.

16. König A, Muhlbauer RC, Fleisch A: Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 stimulate bone resorption in vivo as measured by urinary [3H] tetracycline excretion from prelabeled mice. **J Bone Miner Res** 3:621-624,1988.

17. MacDonald BR, Mundy GR, Clark S: Effects of human recombinant OSF-GM and highly purified CSF-1 on the formation of multinucleated cells with osteoclast characteristics in long term bone marrow cultures. **J Bone Miner Res** 1:227,1986 (20 nolu literatürden alınmıştır).

18. Martin TJ, Ng WK, Suda T: Bone cell physiology. **End Met Clin North Am** 18(4): 833-858,1989.

19. Mohan S, Jennings JC, Linkhart TA, et al: Primary structure of human skeletal growth factor: Homology with human insulin-like growth factor-II. **Biochim Biophys Acta** 966:44-49,1988.

20. Mohan S, Baylink DJ: Bone growth factors. **Clin Orthop** 263:30-48,1991.

21. Morgan DO, Edman JC, Standing

DN, et al: Insulin-like growth factor III receptor as a multifunctional binding protein. **Nature** 329:301-306,1987.

22. Nilsson OS, Persson PE, Ekelund A: Heterotopic new bone formation causes resorption of the inductive bone matrix. **Clin Orthop** 257:280-285,1990.

23. Ooi GT, Herington AC: The biological and structural characterization of specific serum binding proteins for the insulin-like growth factors. **J Endocrinol** 118:7, 1988 (20 nolu literatürden alınmıştır).

24. Rinderknecht E, Humbel RE: Primary structure of human insulin-like growth factor-II **FEBS Lett** 89:283,1978 (20 nolu literatürden alınmıştır).

25. Richelsen B: Factors regulating the production of prostaglandin E2 and prostacyclin (prostaglandin I2) in rat and human adipocytes. **Biochem J** 247:389-394,1987.

26. Rosen DM, Stempien SA, Bonewald L, et al: Effects of a novel osteoinductive factor (OIF) on osteoblastic cells in vitro. **J Cell Biol** 107:162a,1988 (Abstract).

27. Tashjian AH, Voelkel EF, Lazzaro M, et al: a and b human transforming growth factors stimulate prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse calvaria. **Proc Natl Acad Sci USA** 82:4535,1985.

28. Urist MR: Bone formation by autoinduction. **Science** 150:893,1965.

29. Urist MR, Delange RJ, Finerman GAM: Bone cell differentiation and growth factors. **Science** 220:680,1983 (20 nolu literatürden alınmıştır).

30. Vaes G: Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. **Clin Orthop** 231:239-272,1988.

31. Wergedal JE, Mohan S, Lundy M, et al: Skeletal growth factor and other growth factors known to be present in bone matrix stimulate proliferation and protein synthesis in human bone cells. **J Bone Min Res** 5:179,1990 (20 nolu literatürden alınmıştır).
32. Wittenberg JM, Wittenberg RH: Release of prostaglandins from bone and muscle after femoral osteotomy in rats. **Acta Orthop Scand** 62(6):577-581,1991.
33. Wozney JM, Celeste AJ, Mitsok LM, et al: Novel regulations of bone formation: Molecular clones and activities. **Science** 242:1528,1988 (5 nolu literatürden alınmıştır).