

# Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp-IV

*Health Sciences Research:  
Basic Medicine-IV*

**Editör: Prof. Dr. İbrahim Halil Kılıç**

# Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp-IV

**Editör:**

Prof. Dr. İbrahim Halil Kılıç



Published by

**Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.**

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

---

## Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp-IV

*Health Sciences Research: Basic Medicine-IV*

Editör: Prof. Dr. İbrahim Halil Kılıç

---

Language: Turkish-English

Publication Date: 2023

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

**ISBN (PDF):** 978-975-447-847-1

**DOI:** <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub384>

---



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

---

Suggested citation:

Kılıç, İ. H. (ed) (2023). *Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp-IV*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub384>. License: CC-BY-NC 4.0

---

*The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>*

---



## Ön Söz

Pandemi bir kez daha bizlere sağlık bilimlerinin sadece sağlık alanındakilerin değil herkesin temel sağlık konularında bilgi sahibi olması gerekliliğini göstermiştir. Özellikle sağlık alanındaki değişimlerin çok hızlı olması güncel bilgilerin derlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Multidisipliner bir alan olan Tıp bilimlerinin Temel tıp bilimleri hakkında derlenmiş olan bu kitap bir çok konuda güncel bilgilerle beraber bir kendi alanlarındaki gelişmeleri sunmaları açısından önemli katkılar sunacak niteliktedir. Hücre membran enzimolojisi ,Dalak anatomisi ,Katater enfeksiyonları,Alerji ve immünoloji ,MRSA ve Salmonella enfeksiyonları, Gebelikte parasetamol kullanımı gibi çok sayıda değerli temel konuların derlendiği zengin bir eseri sizlere sunmaktan mutluluk duymaktayız.

Temel tıp araştırmaları, tıp alanındaki temel bilimsel ilkelerin keşfedilmesi, kapsamlı ve bilgilerini içeren kritik bir role sahiptir. Tıp programlarının geliştirilmesi, anlaşılması ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve iyileştirilmesi açısından önemlidir. Temel tıp araştırmaları, yeni tedavilerin geliştirilmesine, bunların altında yatan faktörlerin anlaşılmasına ve tedavi yöntemlerinin oluşturulmasına yol açılabilir. Ayrıca, temel tıp araştırmaları bilimsel düşünme yeteneklerinin geliştirmesine ve klinik uygulamaların geliştirilmesine katkı sunmaktadır. Sonuç olarak temel tıp araştırmaları, tıp alanındaki bilimsel ilerlemenin anahtarı olmakla beraber ve tıbbi uygulamaların geliştirilmesinde hayati rolleri bulunmaktadır. Bu bölümün hazırlanmasına değerli çalışmalarıyla katkılar sunan tüm araştırmacılarımıza, yayın ekibine en içten şükranlarımızı sunuyoruz.

## Preface

The pandemic has once again shown us that not only those in the field of health sciences, but everyone should have knowledge on basic health issues. Especially the rapid changes in the field of health reveal the necessity of compiling up-to-date information. This book, which has been compiled about the basic medical sciences of medical sciences, which is a multidisciplinary field, will make important contributions in terms of presenting the developments in their fields together with up-to-date information on many subjects. Cell membrane enzymology, Spleen anatomy, Catheter infections, Allergy and immunology, MRSA and Salmonella infections, Paracetamol use in pregnancy, we are pleased to present you a rich work in which many valuable basic topics are compiled.

Basic medical research plays a critical role in the discovery, comprehensiveness and knowledge of fundamental scientific principles in medicine. It is important for the development and understanding of medical programs and for the development and improvement of treatment protocols. Basic medical research can lead to the development of new treatments, understanding their underlying factors and establishing treatment modalities. Furthermore, basic medical research can help develop scientific thinking skills and improve clinical practice.

# İçindekiler

Ön Söz	iii
Preface	iv

## Bölüm 1

---

Hemodiyaliz Hastalarında Kateter İlişkili Enfeksiyon Etkenleri	1
<i>Hamide Kaya</i>	

## Bölüm 2

---

Metabolik Hastalıklarda Asprosinin Rolü	11
<i>Raziye Akcılar</i>	

## Bölüm 3

---

T Lenfosit Gelişimi	23
<i>Hülya Köse</i>	

## Bölüm 4

---

Menstrüel Siklusun Evrelerinin Uyku, İştah ve Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri	41
<i>Gökçen Özüpek</i>	
<i>İkbal Süheyla Altay</i>	

## Bölüm 5

---

Hücre Membranı Enzimolojisi	53
<i>Alpaslan Coşar</i>	53

## Bölüm 6

---

- İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun Yaşamımızdaki Yeri 85  
*Mehmet Cihan Yavaş*

## Bölüm 7

---

- Dalak Anatomisi ve Klinik Önemi 95  
*Esin Erbek*  
*Güneş Bolatlı*

## Bölüm 8

---

- Insular Korteks ve Epilepsi 109  
*Sevda Laftı Fabrioğlu*  
*İskender Yılmaz*  
*Sezgin İlgi*

## Bölüm 9

---

- Gebelikte Parasetamol (Asetaminofen) Kullanımı Güvenli mi? 117  
*Fazilet Şen*

## Bölüm 10

---

- Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) 131  
*Mustafa Sağlam*  
*İbrahim Halil Kılıç*  
*Yasemin Zer*

## Bölüm 11

---

- Amiloid Beta Peptidler: *in-vitro* Alzheimer Hastalığı Toksikite Modellerinde Kullanımları 143  
*Serap Kurt*  
*Fethi Sırrı Çam*

## Bölüm 12

---

Salmonella spp. Enfeksiyonları	159
<i>Sina Akan Gümüşburun</i>	
<i>Yöntem Demirdöğen</i>	
<i>Uğur Vural</i>	
<i>Enes Furkan Boyraz</i>	
<i>Mehdi Eslami</i>	

## Bölüm 13

---

Effects of Radiofrequency Radiations on the Male Reproductive System	167
<i>Mehmet Cihan Yavaş</i>	

## Bölüm 14

---

Yerel bir virüsten Yeni Bir Epidemiye mi? Maymun Çiçeği Virüsü (Monkeypox)	175
<i>Çiğdem Eda Balkan Bozlak</i>	





# Hemodiyaliz Hastalarında Kateter İlişkili Enfeksiyon Etkenleri

Hamide Kaya<sup>1</sup>

## Özet

Son dönem böbrek yetmezliği ile hemodiyaliz (HD) tedavisi almak zorunda olan hastalar için vasküler girişim amacıyla kullanılan geçici veya kalıcı HD kateterleri enfeksiyon gelişimi açısından ciddi bir sorundur. Hastaların mevcut tanılarını itibariyle immunsupresif olmaları enfeksiyonlara daha açık hale getirmektedir. Kateter ilişkili enfeksiyonlar sepsise neden olabileceğinden olası etkenlerin öngörülerek ampirik tedavilerin hızlıca başlatılması enfeksiyonun progresyonu açısından önem arz etmektedir. Kateter enfeksiyonunu geliştirmede ilk yapılması gereken kateterin değişimi ve hızlı antibiyoterapinin başlanmasıdır. Kateter enfeksiyonlarının tanısında klinik şüphe olan hastalarda kateterin çıkarılıp çıkarılmamasına bağlı olarak tanı yöntemleri değişmektedir. Gram boyama veya akridin oranj sitosin testi ile ön tanı yapılabilir. Bunun yanı sıra kalitatif ve kantitatif kültür yöntemleri kullanılmaktadır. Kateter kültürlerinde en sık izole edilen mikroorganizmalar koagülaz negatif Stafilocaklar ve *Staphylococcus aureus*'tur. Bunların yanı sıra *Enterococcus spp.* ve *Streptococcus spp.* da etken olarak tanımlanmıştır. Ayrıca gram negatif mikroorganizmalardan *Escheria coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeroginosa* da izole edilmektedir. *Staphylococcus spp.* için *metisilin* direnci, *Enterococcus spp.* için vakomisin direnci, gram negatif mikroorganizmalardaki karbapenem direnci en kritik sorunlardır. Antibiyotik direnci geliştiren mikroorganizmaların varlığı ve biyofilm oluşumu tedaviyi zorlaştırmaktadır.

## 1. Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği tanısı alan hastalar için tedavi seçenekleri hemodiyaliz (HD), periton diyalizi veya renal transplantasyondur. Hastaların büyük bir bölümü HD ile takip ve tedavi edilmektedir. Tedavi için gerekli olan vasküler ulaşım yolu geçici veya kalıcı HD kateterleri ile veya arterio-

1 Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, hamidekirac@gmail.com, 0000-0002-2956-8762

venöz şantlar (arteriovenöz fistül veya greft) ile oluşturulmaktadır. Kateter girişimlerine bağlı olarak gelişen enfeksiyon sık görülen komplikasyonlardır (Barbaros, 2004). Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu diyaliz merkezlerinde kritik bir sorundur. Hızlı tedavinin gerekliliği göz önüne alındığında, hekimlerin ampirik olarak antibiyotik tedavisini başlatması gerekir (Hadian ve ark., 2020).

## 2. Kateter Enfeksiyonları

### 2.1. Kateter Enfeksiyon Prevelansı

HD tedavisi alan hastalarda kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları ve kateter kolonizasyonunun %4,2-%4,8 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir (Shadar ve ark., 2021). Tüm tiplerdeki santral venöz kateterler, nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonunun en sık nedenidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl tahminen 250.000 ila 500.000 kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu atağı meydana gelmektedir. Bu epizotlar, %12 ila %25'lik bir ölüm oranıyla, hastanede kalış süresinin 10 ila 40 gün uzamasıyla sonuçlanmaktadır (Safdar ve ark., 2005).

Mersin Üniversitesi'nde iki yıllık periyotta yapılan bir çalışmada 40 hastaya toplamda 68 kez HD kateteri yerleştirilmiş ve takiplerinde 14 hastada kateter ilişkili enfeksiyonlar gelişmiştir. Enfeksiyon gelişen hastaların %82,4'ünde sepsis tanısı konmuştur. Kateter bağımlı sepsis oranları çalışmaya dahil edilen 14 hastada toplam 14 kez (1.25/1000 kateter günü) gerçekleşmiştir (Apacı ve ark., 2018). Sağlık hizmetleri veri tabanı aracılığıyla yapılan bir çalışmada HD kateteri ilişkili sepsis insidans oranı 5,1 (%95 güven aralığı, 4,7-5,6, 1000 kateter günü) ile yüksek bulunmuştur (Napalkov ve ark., 2013). Tünelli santral venöz kateter ile HD tedavisi alan 49 hastanın dahil edildiği tek merkezli bir çalışmada 5 yıllık bir periyotta yapılan takiplerinde toplamda 73 kez kateter ilişkili sepsis atağı gözlemlendiği bildirilmiştir (Salem ve ark., 2021).

### 2.2. Kateter Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Analizi

Katetere bağlı gelişen kan dolaşım enfeksiyonunun hızlı tanımlanmasında gram boyama ve akridin-turuncu lökosit sitospin testi (AOLC) kullanılmaktadır. Bu yöntemler hızlı (30 dakika) ve ucuzdur. Yalnızca 100  $\mu$ L kateter kanı ve ışık ve ultraviyole mikroskopi kullanımını gerektirir. Mikroskobinin yanı sıra kateter ve kan kültürleri ile de tanımlama yapılmaktadır (Dobbins ve ark., 1999). Kateter ilişkili enfeksiyonun kesin tanısı mikrobiyolojik analiz ile klinik bulgular eşliğinde konulmaktadır. Kateter enfeksiyonlarının bakteriyolojik tanısı için iki farklı kültür yöntemi

uygulanmaktadır. Semikantitatif veya kantitatif kültür yöntemleri ile etken tanımlanabilmektedir (Öcal ve Dolapçı, 2012). Kateter enfeksiyonlarının tanı ve takiplerinde rutin olarak kültür alınması klavuzlar tarafından önerilmemektedir. Klinik açıdan enfeksiyon ön tanısı olan hastalarda kateter ve periferik venden eş zamanlı alınan kanlarda aynı üremenin tanı koydurucu olduğu belirtilmektedir. Ancak kateter kan örneğinde üreme olması ve periferik örneğin negatif kültür sonucu olması durumunda bile hattın enfekte olduğu belirtilmektedir (Manian, 2009). Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun mikrobiyolojik tanısı için “altın standart” olarak belirlenmiş bir yöntem bulunmama ile birlikte birçok yöntem bu amaçla kullanılabilir. Seçilecek yöntem kateterin çıkarılıp çıkarılmaması kararına bağlıdır. Ancak kateter çıkarılması bile mutlaka periferik venden ve kateterden olmak üzere iki set kan kültürü alınmalıdır. Kateter çıkarılması halinde iki yöntemle kantitatif kültür ekimi yapılabilir (Baysallar ve ark., 2017).

### 2.2.1. Semikantitatif Yöntem (Maki Yöntemi)

Aseptik şartlarda çıkarılan kateter ucundan 5 cm kesilerek koyun kanlı agar, ezin-metilen blue, çikolatamsı agar ve saboraaud-dekstroz agar besiyerileri yüzeyinde ileri geri hareketle 4-5 kez yuvarlanarak ekimi yapılır. 37°C’de 24-48 saat inkübe edilir. İnkübasyon sonunda 15’den fazla koloni oluşturan birim üreme olması ve üreyen etkenin eş zamanlı alınan periferik kan kültüründekiyle aynı etken olması kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyon tanısını destekler. Hem periferik kan kültürlerinde hem de kateter ucundan yapılan kültürlerde üreme olmaması halinde kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu düşünülmez (Baysallar ve ark., 2017, Öcal ve Dolapçı, 2012).

### 2.2.2. Kantitatif Yöntem

Kateterin hem dış hem de iç yüzeyindeki etken mikroorganizmaları tespit edebilmek için bu yöntem kullanılır. Biyofilm oluşturan bakterilerin serbest kalmasını sağlayarak tanımlanmasına olanak tanıyan bu yöntem zaman alıcı ve maliyetlidir. Kesilen kateter parçası, 1ml sıvı beyin kalp infüzyon besiyeri içeren tüpe konular, 1 dk boyunca vortekslenir. Dilüsyon yapılır (1:10, 1:100). Her sulandırımından 100’er mikrolitre alınarak sıvı koyun kanlı, ezin-metilen blue, çikolatamsı agar ve saboraaud-dekstroz agar besiyerilerine ekimi yapılır. 37°C’de 24-48 saat inkübe edilir. İnkübasyon sonunda  $>10^3$  koloni oluşturan birim üreme olması ve üreyen etkenin periferik kan kültüründekiyle aynı olması tanı koydurucudur (Baysallar ve ark., 2017, Öcal ve Dolapçı, 2012).

### 2.3. Kateter Enfeksiyonlarında İzole Edilen Etkenler ve Direnç Paternleri

HD tedavisi alan KBY tanılı hastaların artmış enfeksiyon riski mevcuttur. Asepsiye uyum sağlanmaması, kateterin uzun süreli kullanımı, immunsupresyon, kateter birleşim lokalizasyonunda enfeksiyon oluşması, diyaliz yetersizliği, diyabetes mellitus tanısı, hipoalbuminemi, nazal veya ciltte *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu gibi durumlar kateter ilişkili enfeksiyon için risk faktörü olarak gösterilmektedir (Şahin ve ar., 2020). Ayrıca kateter içi heparin kullanımı lümeni açık tutmak için rutinde normal bir uygulamadır. Heparin kan pıhtılaşması riskini azaltır ancak kateter yüzeylerinde biyofilm oluşumu riski artar (Haq, 2023). HD kateteri ilişkili enfeksiyonlar kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu veya çıkış yeri enfeksiyonu şeklinde görülebilir. Kateter giriş/çıkış lokalizasyonunda eritem ve endurasyon görülmesi, hassasiyet tanımlanması, aynı zamanda periferik kan kültüründe üreme olmaması halinde kateter çıkış yeri enfeksiyonu olarak tanımlanır. Kateter kültürü ile eş zamanlı olarak alınan periferik kan kültüründe üreme saptanması ve klinik olarak enflamasyon semptomlarının eşlik etmesi halinde kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu olarak tanımlanır (Şahin ve ark., 2020).

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının büyük bir bölümü vasküler kateterlere bağlı olarak gelişmektedir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının en sık etkenleri; *S. aureus*, koagülaz-negatif stafilokoklar, *Candida* spp., *Enterococcus* spp.'dir (Hakyemez ve ark., 2012). Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu şüphesi olan 128 vakanın değerlendirildiği çalışmada kateterlerin %80'i total parenteral beslenme sağlamak için kullanıldığı, santral venöz kateterin kullanım süresinin ortalama süresi 16 (5-730) gün olduğu belirtilmiştir. Kültür sonuçlarında koagülaz negatif Stafilokoklar (n=20), *S. aureus* (n=13), maya (n=11), *Enterococcus* spp. (n=6), gram negatif basil (n=3), *Bacillus* spp. (n=1), *Acinetobacter* spp. (n=1) üremiştir. Beş vakada miks mikroorganizma izole edilmiştir (Dobbins ve ark., 1999). Mart 2015 ile Mart 2018 tarihleri arasında 122 HD hastasının kateter kültürü ve kan örneği alınarak tasarlanan çalışmada 84 hastanın kateter kültürü üremesi olmuştur. En sık izole edilen mikroorganizma *Staphylococcus epidermidis* (%36) olurken, *S. aureus* ikinci sırada (%28) yer almıştır. Ayrıca *Enterobacter baumannii* veya Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) gibi çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar da üretilmiştir. İzole edilen *S. aureus*'ların %21'i MRSA olarak tanımlanmıştır. Önemli tanısal veriler (ateş, titreme veya WBC sayımı) ile bakteriyemi arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu erkek hastalarda

istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu belirtilmiştir (Hadian ve ark., 2020). *Literatürde birçok çalışmada koagülaz negatif Staphylococcus spp. ve S. aureus en yaygın patojenler olduğu bildirilmiştir (Nabi ve ark., 2009)*. Bazı HD ünitelerinde, kateter ilişkili bakteriyemilerin üçte birinin MRSA'dan kaynaklandığı ve bunun metisiline duyarlı türlerle karşılaştırıldığında daha yüksek maliyet ve üç ila beş kat daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kateter enfeksiyon epizodlarının %27-36'sında gram negatif türler izole edildiği ve mantar izolatlarının ( $\leq$ %10) daha az sıklıkta tespit edildiği bildirilmiştir. Hastane enfeksiyonu ile ilişkilendirilen *Pseudomonas* veya *Stenotrophomonas* türleri HD hastalarında %4-16 oranında izole edilmiştir (Lok ve Mokrzycki, 2011). Golestaneh ve arkadaşlarının (2006) yayınladığı çalışma sonuçları *Pseudomonas* türleri ile enfekte olan hastaların diğer etkenlere göre daha düşük ölüm oranına sahip olduğunu göstermiştir.

*S. aureus*'un burun taşıyıcılığı HD kateteriyle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. HD ortamında kolonizasyon ile ilişkili enfeksiyonlar görülebilmektedir. İntranazal mupirosin profilaksisi ile nazal dekolonizasyon sağlandığında (mupirosin pomadın etkinliği %94-100 aralığında bildirilmiş) *S. aureus* kateteriyle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının insidansında önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (Fisher, 2020).

116 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen patojen etkenler arasında *S. aureus* %42, Koagülaz negatif *Stafilokoklar* %20, *E. coli* %19, Enterokoklar %7, D grubu Streptokoklar %7, *Pseudomonas aeruginosa* %4 ve *Klebsiella* spp. %1 oranında izole edilmiştir (Sanavi ve ark., 2007). HD hastalarında kateter enfeksiyonlarına gram negatif mikroorganizmalar da etken olabilmektedir. 49 HD hastasının beş yıllık takibinde 73 kez kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu saptanmış ve bunlar incelendiğinde, enfeksiyon ataklarının %67,3'ünde gram pozitif izolatlar etken olarak tespit edilirken, *Klebsiella pneumonia* (%8,3, n=6), *Enterobacter cloacae* (%8,3, n=6), *P. aeruginosa* (%5,5, n=4), *E. coli* (%5,5, n=4) en sık izole edilen gram negatif mikroorganizmalar olmuştur. Gram negatif etkenlerden 6 izolatin çoklu ilaç direnci olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca %21'i (n=6) genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretimi olduğu bildirilmiştir (Salem ve ark., 2021).

Bakteriyemi görülen HD hastalarında nonfermentatif gram negatif fırsatçı kokobasillerden *Acinetobacter* spp. de izole edilebilmektedir. Travma sonrası KBY gelişen HD hastasında kalıcı kateter enfeksiyonunda *Acinetobacter ursingii* izole edildiğini bildiren olgu raporu mevcuttur. Nemli ortamlarda sık bulunan bu fırsatçı patojen immunsupresif hastalarda etken olarak

görülebilmektedir. En az iki antibiyotiğe dirençli olabileceği bildirilmiştir (Daniel, 2021).

HD hastalarında santral venöz kateter enfeksiyon riskini azaltmak için hasta ve çalışan eğitimi, ortam dezenfeksiyonu sağlanmalıdır. Enfeksiyon geliştiğinde kateter değişimine alternatif olarak en etkili çözüm antimikrobiyal ilaçların kullanımüdür. Ancak belirli bir tek ilaç ve dozajın tespit edilmesi oldukça zordur. Antibiyotiklerin etkinliği ve direnç durumları değişiklik gösterebilmektedir (Haq, 2023).

#### 2.4. Kateter Enfeksiyonlarında Biyofilm Oluşumu

HD kateterlerinin biyofilm oluşumu bakteri kolonileri ve glikokaliks matrisini içeren bir tabakadan oluşmaktadır. Bu biyofilm bakterileri, ilaçlar, kuruluk, oksidasyon, veya elektrolit yüklü biyosidler gibi dış etkenlerden ya da ısı ve pH gibi çevresel değişikliklerden korumaktadır. Kateterle ilişkili enfeksiyonun temeli, mikroorganizmaların kateterin dış yüzeyine ve lümenine birikmesidir. Bakteriler, yabancı bir yüzeye karşılaştıklarında, genellikle belirli olmayan, geri dönüşümlü ve Van der Waals etkileşimi, elektrostatik çekici ve itici kuvvetler, asit-baz etkileşimleri gibi belirli olmayan kuvvetler aracılığıyla yüze bağlanır. Bazı bakteri aparatları, pilus ve nanofiber gibi yapışma için adhezin olarak kullanılır. Kateter yerleştirildiğinde, kateterin yüzeyi, kan ve interstisyel sıvıdan gelen anaerobik yüzey proteinleri, ekstrasellüler matris proteinleri ve bazı tür özgü bakteri proteinleri tarafından kaplanmıştır. Ana ekstrasellüler matris proteinleri, adhezinlerin ligandıdır. Örneğin, *S. epidermidis*, abiyotik yüzeylere yapışmak için otolizin E, birikimle ilişkilendirilmiş protein üretir. *S. aureus*, abiyotik yüzeylere yapışmak için otolizin A üretir. Bakterilerin biyotik yüzeylere yapışması, diğerlerine göre kalıcı ve daha özeldir. *S. epidermidis* biyofilminden, polisakkarit hücre içi adhezin önemli bir rol oynar. *S. aureus*'un geniş bir adezin molekül yelpazesi vardır. Bu moleküller, hücre duvarına bağlı mikrobiyal yüzey bileşenlerini tanıyan yapışma matris molekülleri içerir. Kateterin yüzeyindeki trombositler, fibrinojen, von Willebrand faktörü, fibronektin, kollajen ve vitronektin için bir tanıyıcı olarak görev yapan hücre yapışma reseptörleri ailesine sahiptir. Trombositler, *S. aureus* yapışmasını teşvik eder; bunun sonucunda *S. aureus*, trombosit agregasyonunu teşvik eder. Sonuç olarak, fibrin pıhtısı oluşur ve bakterileri fagositlerden ve çevresel koşullardan koruyan bir bariyer görevi görür (Balıkcı, 2021).

### 3. Sonuç

İmmun yetmezliğe de neden olabilen son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisi için kullanılacak en temel tedavi diyaliz uygulamalarıdır.

HD tedavisi için kateter kullanımı enfeksiyon gelişmesi durumunda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Bu nedenle HD uygulanacak hastalarda geçici veya kalıcı kateter uygulamalarından kaçınmak bunun yerine arteriovenöz fistül veya greft uygulamaları açısından yönlendirmek enfeksiyonları önlemenin temelini oluşturur. Ancak kateter girişimi zorunlu olan durumlarda aseptik uygulama koşullarına önem vermek kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarını önlemede önem arz etmektedir. Enfeksiyon gelişmesi halinde hızlı ve doğru tanı ile birlikte ampirik antibiyoterapinin başlanması mortaliteyi önleme açısından oldukça önemlidir.



#### 4. Kaynaklar

- Arpacı, T., Caner, Ö. Z. E. R., & YILDIZ, A. (2018). Kalıcı tünelli hemodiyaliz kateterlerinin etkinliği ve uzun dönem sonuçları. *Cukurova Medical Journal*, 43(4), 989-993.
- Balikci, E., Yilmaz, B., Tahmasebifar, A., Baran, E. T., & Kara, E. (2021). Surface modification strategies for hemodialysis catheters to prevent catheter-related infections: A review. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 109(3), 314-327.
- Barbaros, E. 2004. Hemodiyalizde vasküler giriş yolu olarak kateter kullanımı ve sorunlar. VI. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi
- Baysallar M., Erensoy S., Esen B. Et all. (2017). Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları İçin Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi: Kan Dolaşımı Örnekleri. *Ankara: Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği*, 39-40.
- Daniel, A. M., Garzón, D., Vivas, A., Viviana, T. M., Cubides-Diaz, D. A., & Fabian, Y. M. (2021). Catheter-related bloodstream infection due to *Acinetobacter ursingii* in a hemodialysis patient: case report and literature review. *Pan African Medical Journal*, 39(1).
- Dobbins, B. M., Wilcox, M. H., & McMahan, M. J. (1999). Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *The Lancet*, 354(9189), 1504-1507.
- Fisher, M., Golestaneh, L., Allon, M., Abreo, K., & Mokrzycki, M. H. (2020). Prevention of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 15(1), 132.
- Golestaneh, L., Laut, J., Rosenberg, S., Zhang, M., & Mokrzycki, M. H. (2006). Favourable outcomes in episodes of *Pseudomonas* bacteraemia when associated with tunnelled cuffed catheters (TCCs) in chronic haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(5), 1328-1333.
- Hadian, B., Zafarmohtashami, A., & Razani, M. (2020). Catheter-related blood stream infections in hemodialysis patients. *Journal of Renal Injury Prevention*, 9(4), e34-e34.
- Hadian, B., Zafarmohtashami, A., & Razani, M. (2020). Catheter-related blood stream infections in hemodialysis patients. *Journal of Renal Injury Prevention*, 9(4), e34-e34.
- Hakyemez, İ. N., Küçükbayrak, A., & Akdeniz, H. (2012). Damar içi kateter enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. *Abant Tıp Dergisi*, 1(2), 94-98.
- Haq, A., Patel, D., Gutlapalli, S. D., Hernandez, G. N., Seffah, K. D., Zaman, M. A., ... & Khan, S. (2023). A Systematic Review of the Impact of Antibiotic and Antimicrobial Catheter Locks on Catheter-Related Infections in Adult Patients Receiving Hemodialysis. *Cureus*, 15(9).

- Manian, F. A. (2009). IDSA guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related bloodstream infection. *Clinical infectious diseases*, 49(11), 1770-1771.
- Nabi, Z., Anwar, S., Barhamein, M., Al Mukdad, H., & El Nassri, A. (2009). Catheter related infection in hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 20(6), 1091-1095.
- Napalkov, P., Felici, D. M., Chu, L. K., Jacobs, J. R., & Begelman, S. M. (2013). Incidence of catheter-related complications in patients with central venous or hemodialysis catheters: a health care claims database analysis. *BMC cardiovascular disorders*, 13(1), 1-10.
- Lok, C. E., & Mokrzycki, M. H. (2011). Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney international*, 79(6), 587-598.
- Öcal, D., & DOLAPÇI, İ. (2012). Santral venöz kateter ile ilişkili enfeksiyonlar. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 42, 1-9.
- Safdar, N., Fine, J. P., & Maki, D. G. (2005). Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Annals of Internal Medicine*, 142(6), 451-466.
- Salem, H. Y., Ahmed, M., Gulzar, K., Alalawi, F., & Alhadari, A. (2021). Hemodialysis catheter-related infections: incidence, microbiology and outcome 5 years of Dubai hospital experience. *European Journal of Clinical Medicine*, 2(3), 111-115.
- Salem, H. Y., Ahmed, M., Gulzar, K., Alalawi, F., & Alhadari, A. (2021). Hemodialysis catheter-related infections: incidence, microbiology and outcome 5 years of Dubai hospital experience. *European Journal of Clinical Medicine*, 2(3), 111-115.
- Sanavi, S., Ghods, A., & Afshar, R. (2007). Catheter associated infections in hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 18(1), 43-46.
- Shahar, S., Mustafar, R., Kamaruzaman, L., Periyasamy, P., Pau, K. B., & Ramli, R. (2021). Catheter-related bloodstream infections and catheter colonization among haemodialysis patients: prevalence, risk factors, and outcomes. *International journal of nephrology*, 2021.
- Şahin, G., ATMIŞ, B., Melek, E., & BAYAZIT, A. K. (2020). Çocuklarda hemodiyaliz kateteri ilişkili enfeksiyonlar. *Cukurova Medical Journal*, 45(4), 1283-1290.



## Metabolik Hastalıklarda Asprosinin Rolü

Raziye Akcılar<sup>1</sup>

### Özet

Fibrillin 1 (FBN1) geninin iki ekzonu (ekzon 65 ve ekzon 66) tarafından kodlanan yeni bir glukojenik adipokin olan asprosin, esas olarak açlık sırasında beyaz yağ dokusu tarafından sentezlenir. Merkezi sinir sistemi, periferik doku ve organlarda eksprese edilen asprosin, karaciğerde hepatik glikoz salınımı, hipotalamusta iştah uyarımı, insülin sekresyonu, apoptotik hücre ölümü, inflamatuvar yanıt gibi çeşitli hücrel ve fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Vücut homeostazisinin sağlanmasında önemli role sahip olabilecek asprosin bazı hastalıkların patolojisinde, major bir terapatik sistem olarak görülebilir. Bu bölümde, asprosinin obezite, diyabet, polikistik over sendromu ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere metabolik hastalıklarda gelecekteki klinik tanı ve tedaviye katkıda bulunabilecek yeni keşfedilen rolleri tartışılacaktır.

### Giriş

#### Asprosin Sentezi ve Sinyali

Asprosin ilk olarak 2016 yılında Neonatal Progeroid Sendromu (NPS) hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada Romere ve arkadaşları tarafından keşfedilen yeni bir glukojenik ve oreksijenik proteindir (1). Asprosin üretiminden sorumlu gen, 15q21.1 kromozomunda bulunan fibrillin 1'dir (FBN1). Bu gen, fibrillin protein ailesinin bir üyesini kodlar. Profibrillin-1 (2.871 aminoasit) olarak adlandırılan kodlanmış preproprotein, 2 ayrı protein [hücre dışı matris bileşeni fibrillin 1 (320 kDa molekül ağırlığı - 2.704 aminoasit) ve protein hormonu asprosin] üretmek için C-terminal ucundan proteolitik enzim olan furin tarafından proteolitik bölünmeye uğrar. FBN1 geni 66 ekzondan oluşur ve FBN1'in sondan bir önceki 2 ekzonu (65

1 Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4720-1945, raziye.akcilar@ksbu.edu.tr

ve 66 ekzonları) asprosin üretiminden sorumludur. Asprosin, 140 aminoasit uzunluğunda ve yaklaşık 30 kDa molekül ağırlığındadır (1).

### **Asprosin Salgısı ve Ekspresyonu**

Asprosin düşük glikoz konsantrasyonuna yanıt verir ve açık koşullarına yanıt olarak esas olarak beyaz yağ dokularından sentezlenir. Karaciğer, pankreas, iskelet kasları, kalp, akciğerler, mide ve beyin gibi diğer organlarda salgılandığı gibi (1, 2) tükürük, anne sütü, idrar, serum ve plazma gibi farklı vücut sıvılarında ölçülebilir miktarlarda asprosin olduğunu bilinmektedir (3, 4). Bununla birlikte; asprosin  $\beta$  hücreleri, yumurtalık, plasenta ve kıkırdakta da eksprese edilmektedir (5, 6, 7, 8).

İnsanlarda ve farelerde asprosin nanomolar konsantrasyonda dolaşıma salgılanır. Asprosin kan dolaşımına salgılandıktan sonra karaciğere gider ve burada hepatositlerin yüzeyine bağlanarak glukoz üretimini ve glikoz salınımını aktive eder. Asprosin ayrıca dolaşımdan çıkıp kan-beyin bariyerini geçerek iştah uyarımını düzenleyebilir (1, 9).

### **Asprosin Reseptörleri**

Sekresyondan sonra dolaşımdaki asprosinin periferik ve santral modüle edici etkiler gösterdiği bulunmuştur. Sırasıyla koku alma reseptörü ailesi 4 alt ailesi M üyesi 1 (OR4M1, rodopsin ailesi üyesi) ve hücre yüzey reseptörü olan protein tirozin fosfataz reseptörü  $\delta$  (Ptprd) aracılığıyla glikojenik ve iştah uyarıcı hormon görevi görür (10, 11). Son zamanlarda, asprosinin, hipotalamik aguti ile ilişkili protein (AgRP) nöronlarında yüksek oranda eksprese edilen hücre yüzeyi reseptörü Ptprd'ye yüksek bir afiniteye sahip olduğu bulunmuştur (11, 12). Klinik öncesi bir çalışma, AgRP nöronlarından Ptprd reseptörlerinin genetik eksizyonu sonrası iştah, kan şekeri seviyeleri ve zayıflıkta önemli bir azalma olduğunu göstermiştir ve bu da bu reseptörün oreksijenik asprosin reseptörü olduğunu düşündürmektedir. Özellikle, karaciğer dokusunda Ptprd membrana bağlı reseptörler tespit edilmemiş olup, bu da asprosinin glikojenik fonksiyonunda Ptprd rolünün olmadığını doğrulamaktadır (11). OR4M1 insanlarda birincil asprosin reseptörü olarak kabul edilirken, koku alma reseptörü 734 (OLFR734) ise fare ortologudur. Dolaşımdaki asprosin, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ikinci haberci sisteme bağlı protein kinaz A (PKA) sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla hepatosit yüzeyindeki OLFR734 reseptörüne bağlanır (1). OLFR734 testis, karaciğer, böbrek, koku alma epitel dokusu ve koku soğancığında belirgin olarak dağılmıştır (10).

## Asprosinin Etki Mekanizması

Asprosinin merkezi sinir sistemi ve periferik dokular ve organlar üzerinde birden fazla etkisi olduğu bildirilmiştir. Çeşitli sinyal yolları aracılığıyla asprosin, iştah, glikoz metabolizması, insülin direnci, hücre apoptozu vb. işlevleri düzenlemede önemli bir etkiye sahiptir (1, 8, 13).

Merkezi olarak, asprosin hormonu kan-beyin bariyerini geçebilir ve daha sonra iştahı uyarmak için beslenme nöral devresini aktive eder (9). Asprosinin santral reseptörleri esas olarak hipotalamik arkuat çekirdekte bulunur ve iştahın artmasına katkıda bulunur. Beslenme kontrol merkezi olarak hipotalamus, anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları ve AgRP nöronları olmak üzere iki tip nöronal popülasyona dayanarak iştahı düzenler (14). Hipotalamusta asprosin, G proteinleri-cAMP-PKA yolunu aktive ederek Ptprd reseptörü aracılığıyla AgRP nöronlarının aktivitesini artırır ve iştah artışına yol açar. Aynı zamanda, POMC nöronlarının aktivitesini gama aminobütirik asit (GABA) aracılığıyla inhibe eder, böylece gıda alımını uyarır ve enerji homeostazını düzenler (9). Ayrıca cAMP-PKA sinyal yolu asprosinin kardiyovasküler ilişkili etkilerinde de rol oynayabilir. Son zamanlarda paraventriküler çekirdek (PVN) olarak bilinen başka bir hipotalamik çekirdekte yüksek asprosin mRNA ve protein ekspresyon düzeyleri tespit edilmiştir. Asprosin, PVN'de nikotinamid adenosin dinükleotid fosfat fosfat (NADPH oksidaz) aktivasyonu ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin aracılık ettiği cAMP-PKA sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla kalp atım hızı, ortalama arter basıncı ve renal sempatik sinir aktivitesi seviyelerini artırır (15).

Asprosinin farklı organlarda, dokulara, hücrelerde in vivo ve in vitro modellerde bildirilen periferik etkileri de bulunmaktadır. Asprosinin periferde etkili olduğu ana hedef organlar ve dokular karaciğer, pankreas, iskelet kası ve kalptir. Karaciğerde asprosin, cAMP-PKA yolunun aktivasyonu yoluyla insanda (fare ortologu OLFR734) bir G-proteinine bağlı reseptör OR4M1 yoluyla glikoz üretimini artırır (1, 10). Pankreasta asprosin, toll benzeri reseptör 4 (TLR4) ekspresyonunun aktivasyonu ve c-Jun N-terminal kinazlar (JNK) fosforilasyonu yoluyla iltihaplanmayı, adacık  $\beta$  hücrelerinin disfonksiyonunu ve apoptozunu teşvik eder (8). Asprosin, fare iskelet kası hücrelerinde eksprese edilen bilinmeyen reseptörlere bağlanarak, protein kinaz C-delta (PKC $\delta$ ) ile ilişkili endoplazmik retikulum (ER) stres/inflamasyon yollarının aktivasyonu yoluyla insülin duyarlılığının bozulmasına neden olur (16). Adipositlerde asprosinin aşırı ekspresyonu, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) yolunun inhibisyonu yoluyla kahverengi yağ dokusunda bulunan bir mitokondriyal taşıyıcı proteini (UCP1) azaltıp

ve lipid birikimini attırmaktadır (17). Asprosin, glukoz kaynaklı apoptotik fare kardiyomiyositlerinde malondialdehit (MDA) ve ROS oluşumunu inhibe ederek kalpte koruyucu bir rol oynayabilir (13). Ayrıca, asprosin miyokardiyal mezenkimal hücreleri hücre dışı sinyal regüle kinaz 1/2 (ERK1/2) - süperoksit dismutaz 2 (SOD2) yolağını aktive edilerek oksidatif strese bağlı apoptozdan koruyabilir. Bununla birlikte, bu doku ve organlardaki spesifik asprosin reseptörleri tam olarak bilinmemektedir (18). Ayrıca yapılan bir çalışmada asprosinin, P38/ETS benzeri transkripsiyon faktörü (Elk-1) sinyal yolunun uyarılmasıyla kolesterol akışını düzenleyici proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı, makrofajlarda lipit birikimini inhibe ederek inflamatuvar yanıtı ve aterosklerotik lezyon ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (19).

Klinik ve klinik öncesi araştırmalar, obezite, tip 2 diyabet, polikistik over sendromu, alkolsüz yağlı karaciğer gibi çeşitli metabolik hastalıklarda dolaşımdaki asprosin düzeylerinin düzensiz olduğunu gösterdi.

### **Asprosin ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)**

Asprosin bozulmuş glikoz seviyeleri ile ilişkili hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. Asprosin, kaudamin hormonu proteini olarak sınıflandırılan yeni bir diyabetojenik adipokindir. Tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarda serum asprosin konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiş ve yüksek serum asprosin düzeylerinin T2DM patogenezi için önemli risk faktörleri olduğu belirlenmiştir (18). Başka bir çalışmada, bozulmuş glikoz seviyesi olan bireylerde ve yeni teşhis edilen T2DM hastalarında, normal glikoz regülasyonu olan kişilere göre plazma asprosin seviyelerinin arttığı ve açlık hemoglobin A1c (HbA1c), kan şekeri, trigliserit düzeyleri ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi (20). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, normal glikoz toleransı olan hastalarda, T2DM'li hastalara kıyasla yemek sonrası serum asprosin düzeylerinin azaldığı ve serum asprosin seviyelerinin, kan şekeri ve C-peptit seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (21). Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, sağlıklı bireylerin aksine T2DM'li kadın hastalarda plazma asprosin düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği ve HbA1c, kan şekeri ve insülin direnci ile pozitif ilişkili olduğu bildirmiştir (22). T2DM'li hastalarda artan serum asprosin konsantrasyonlarının HbA1c, açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi, insülin direnci, toplam kolesterol/yüksek yoğunluk lipoprotein kolesterol (TC/HDL-C) oranı ve triasilgliserol seviyeleri ile korele olduğu gösterilmiştir (23). Benzer şekilde T2DM hastalarının sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek asprosin düzeylerine sahip olduğunu ve T2DM hastalarında 3 aylık

metformin tedavisi sonrasında dolaşımdaki asprosin düzeylerinin azaldığını bildirmiştir. Bu T2DM hastalarında tükürük asprosin konsantrasyonlarının da yüksek olduğu gösterilmiştir (4).

Diyabetik böbrek hastalığı olan ve olmayan T2DM hastalarının, normal glukoz toleransı olan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek dolaşımdaki asprosin konsantrasyonlarına sahip olduğu ve T2DM hastalarında asprosin konsantrasyonlarının albümin-kreatinin oranı ile pozitif korelasyon gösterdiği ancak glomerüler filtrasyon hızı ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bulgular ayrıca bu hastalarda böbrek hasarının artmasından asprosinin sorumlu olabileceğini destekledi (24). Ayrıca, T2DM hastalarında yüksek serum asprosin düzeyleri albüminüri ve böbrek fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Mikroalbuminüri (albümin/kreatinin oranı  $\geq 30$  ile  $< 300$  mg/g) ve makroalbuminüri (albümin/kreatinin oranı  $\geq 300$  mg/g) olan T2DM hastalarının serum asprosin düzeylerinin, normoalbuminüri (albümin/kreatinin oranı  $< 30$  mg/g) olan T2DM hastalara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (25). Başka bir çalışmada serum asprosin düzeylerinin T2DM'li hastalarda albümin-kreatinin oranı ve diyabetik nefropati ilerlemesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini doğruladı. Bu da asprosinin diyabetik nefropatinin başlangıcında ve ilerlemesinde anahtar rol oynayabileceğini düşündürmektedir (26).

Gestasyonel diyabetli hamile kadınların (18-20. gebelik haftalarında) kordon kanında ve dolaşımdaki plazma asprosin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir; bu, annenin değişen glikoz düzeylerinden değişen asprosin düzeylerinin sorumlu olduğunu ve bunun sonunda fetal büyümeyi ciddi bir şekilde etkilediği bildirilmiştir (27). Ayrıca, yüksek asprosin seviyeleri, hiperglisemik menopozal kadınlarda artan glikoz konsantrasyonu ve metabolik sendrom risk faktörleriyle korelasyona sahip olduğu gösterildi (28). Baykus ve arkadaşları, sağlıklı hamile kadınlarla karşılaştırılan farklı patolojik gebelik formlarına sahip olan kadınların, yenidoğan kordon kanı ve anne kanındaki asprosin düzeylerinin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak intrauterin büyüme geriliği vakalarında asprosin düzeylerinin azaldığı görüldü (29). Bu gözlemler, patolojik gebeliklerde artan asprosin konsantrasyonlarının, glikoz homeostazisi dengesizliğine katkıda bulunması nedeniyle hamile kadınlarda preeklampsi ve şiddetli preeklampsi için predispozan bir faktör olabileceğini düşündürülebilir. Önceki bulguların ardından başka bir çalışmada da gestasyonel diyabetli kadınlarda ve onların çocuklarında asprosin plazma seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur (27).



## Asprosin ve Obezite

İştahı uyaran ve yağlanmayı teşvik eden oreksijenik bir hormon olan asprosinin obez olan hastalarda dolaşımdaki düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve bariatrik cerrahiden 6 ay sonra önemli ölçüde azaldığı gösterildi (30). Hem serum hem de tükürükteki asprosin konsantrasyonunun vücut kitle indeksi ile arttığı, en yüksek asprosin düzeylerinin obeziteli (vücut kitle indeksi  $> 45 \text{ kg/m}^2$ ) hastalarda gözlemlendiği bildirilmiştir (3). Serum asprosin konsantrasyonlarının da kontrollere göre yüksek olduğu ve obez çocuklarda insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (31). Benzer şekilde başka bir populasyonda obez çocukların serum asprosin konsantrasyonlarının da normal kilolu çocuklara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Monosodyum glutamatın neden olduğu obezite fare modelinde artan asprosin seviyelerinin, kannabinoid reseptör 1 inhibisyonu ile azaldığı bulunmuştur (33). Moleküler düzeyde, asprosinin mRNA ekspresyon seviyelerinin, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların retroperitoneal ve deri altı yağ dokularında önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (34). Bu gözlemlerin aksine obeziteli çocuklarda dolaşımdaki asprosin konsantrasyonlarının obez olmayan çocuklara göre daha düşük olduğunu bildirmiştir (35).

Prader-Willi sendromu (PWS), esas olarak çocuğun metabolizmasını etkileyen ve şiddetli obezite gelişimiyle birlikte kontrolsüz beslenme davranışıyla karakterize edilen nadir bir genetik hastalıktır (36). Yakın zamanda yapılan bir araştırma, aşırı kilolu ve standart kilolu gruplarla karşılaştırıldığında PWS'li çocuklarda asprosin açlık düzeylerinde hiçbir fark bulamadı (37). Aynı çalışma aynı zamanda PWS'li çocuklarda ve normal vücut kitle indeksine sahip kontrollerinde açlık ve tokluk plazma asprosin düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (37).

Anoreksiya nervoza hastalarında plazma asprosin seviyeleri önemli ölçüde yükselmiştir. Asprosin salınımı açlıkla indüklendiğinden, anoreksiya nervoza hastalarında dolaşımdaki asprosin miktarındaki bu artış açlığa bir yanıt olabilir. Bununla birlikte, asprosin düzeylerini bu hastalarda hastalık süresiyle negatif korelasyon göstermesi, uzun süreli yetersiz enerji alımı ve vücut yağının tükenmesi ile azalmıştır (38). Benzer şekilde yakın zamanda yapılan bir çalışmada, anoreksiya nervoza akut fazındaki plazma asprosinin vücut ağırlığının artmasıyla yükseldiği ve yeme bozukluğu semptomlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği gözlemlendi (39).

## Asprosin ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Asprosin, kardiyovasküler hastalıklara karşı kalp dokusunda potansiyel koruyucu bir role sahiptir. Bir çalışmada kararsız anjina pektorisli hastalarda koroner patolojinin derecesini tahmin etmek için asprosin önemli bir biyobelirteç olarak tanımlandı (40). Asprosin ayrıca dilate kardiyomiyopati hastaları için umut verici bir prognostik biyobelirteç olarak tanımlandı. Bu hastalarda daha düşük asprosin seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olduğu ve daha yüksek asprosin seviyelerinin hipoksi kaynaklı hücre ölümüne karşı koruduğu ve kardiyomiyoblastlarda mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (41). Ayrıca asprosinin koruyucu etkilerinin mezenkimal stromal hücrelere kadar uzandığı görülmektedir. Asprosin ile önceden tedavi edilmiş mezenkimal stromal hücrelerin kullanıldığı bir çalışma, bu hücrelerin enfarktüsli farelerin kalplerine enjekte edilmesinin, kontrollere kıyasla hem mezenkimal stromal hücrelerin hayatta kalmasını hem de sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirdiğini, buna karşın kardiyak fibrozisi azalttığını gösterdi. Bu çalışma ayrıca asprosin tedavisinin, SOD2 aktivitesini artırarak ERK1/2 sinyalinin aktivasyonu yoluyla mezenkimal stromal hücreleri ROS üretiminden ve apoptozdan koruduğunu bildirdi (18). Ek olarak, koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda daha yüksek serum asprosin düzeyleri de rapor edilmiştir ve bu durum, KAH gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (42).

## Asprosin ve Polikistik Over Sendrom (PKOS)

Polikistik over sendrom, menopoz öncesi kadınlarda en sık görülen endokrin ve metabolizma bozukluğudur. PKOS sıklıkla insülin direnci, abdominal obezite, kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Ana klinik bulgular yüksek androjen seviyeleri, yumurtalık fonksiyon bozukluğu ve metabolik fonksiyon bozukluğudur (43). Asprosinin PKOS etiolojisindeki potansiyel etkisi halen tartışmalıdır. Çalışmalarda PKOS'lu kadınların plazma asprosin düzeylerinin yüksek olduğu ve plazma asprosin düzeyinin PKOS için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (22, 44). Bu gözlemlerin aksine, PKOS hastalarının serum asprosin düzeylerinin, farklı bir çalışma popülasyonundaki kontrollere göre benzer olduğu gösterilmiştir (45). Asprosin ile PKOS arasında bir korelasyon olup olmadığı ve PKOS'u teşhis etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Menopoz öncesi kadınlarda açlık plazma asprosin seviyeleri adet döngüsünün farklı aşamalarında (erken foliküler, geç foliküler ve orta luteal) araştırıldı (46). Bulgular, oral kontraseptif kullanan kadınlarda,

kullanmayanlara kıyasla açlık plazma asprosininin azaldığını gösterdi. Ek olarak, plazma asprosinini orta luteal ve geç foliküler döneme kıyasla erken foliküler menstrüel fazda artarken, özellikle oral kontraseptif kullananlarda artarken, oral kontraseptif kullanmayanlarda orta luteal fazda en yüksek seviyede olduğu bulundu. Bu nedenle, kadınlarda dolaşımdaki asprosin konsantrasyonu araştırılırken adet döngüsü aşamasının ve oral kontraseptif kullanımının dikkate alınmasının önemli olduğu ortaya çıkmıştır (46).

### **Asprosin ve Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol tüketimiyle ilişkili olmayan ve aşırı hepatik lipid birikimi nedeniyle ortaya çıkan metabolik ilişkili karaciğer hastalığıdır (47). Ke ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi edilmemiş NAFLD'li hastalarda serum asprosin düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiğini gösterdi. Bu çalışmanın NAFLD grubunda serum asprosin düzeyleri ile insülin direnci, albümin, açlık kan şekeri ve trigliserit düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar kaydedildi. Yüksek dolaşımdaki serum asprosin düzeylerinin, NAFLD hastaların insülin direncinde de rol oynadığı ve NAFLD'nin ayırıcı tanısı için umut verici yeni bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (48). Bununla birlikte, son zamanlarda NAFLD'li hastada yapılan bir çalışmadan elde edilen veriler, bu hastalarda serum ve tükürük asprosin düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğunu gösterdi (49).

### **Sonuç**

Asprosin, açlık sırasında esas olarak beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan yeni bir glikoz sensörüdür ve periferik veya merkezi olarak çok çeşitli metabolik düzenleyici işlevlere sahiptir. Asprosin gelecekte çeşitli patolojilerde yeni bir potansiyel terapötik hedef olabilir. Asprosinin insan sağlığındaki çeşitli işlevleri ile ilgili araştırmalar yetersiz olup fizyolojik ve patolojik olaylardaki farklı etkilerinin altında yatan moleküler mekanizmaları tam olarak araştırmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016;165(3):566-579.
2. Kocaman N, Kuloğlu T. Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Tissue Cell*. 2020;66:101397.
3. Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:2521096.
4. Gozel N, Kilinc F. Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin. *Endokrynol Pol*. 2021;72(1):37-43.
5. Morcos YAT, Lütke S, Tenbrieg A, et al. Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. *Sci Rep*. 2022;12(1):1340.
6. Kerslake R, Hall M, Vagnarelli P, et al. A pancancer overview of FBN1, asprosin and its cognate receptor OR4M1 with detailed expression profiling in ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2021;22(3):650.
7. Hoffmann T, Morcos YAT, Janoschek R, et al. Correlation of metabolic characteristics with maternal, fetal and placental asprosin in human pregnancy. *Endocr Connect*. 2022;11(3):e220069.
8. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;486:96-104.
9. Duerrschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017;23(12):1444-1453.
10. Li E, Shan H, Chen L, et al. OLFMR734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab*. 2019;30(2):319-328.e8.
11. Mishra I, Xie WR, Bournat JC, et al. Protein tyrosine phosphatase receptor  $\delta$  serves as the orexigenic asprosin receptor. *Cell Metab*. 2022;34(4):549-563.e8.
12. Henry FE, Sugino K, Tozer A, Branco T, Sternson SM. Cell type-specific transcriptomics of hypothalamic energy-sensing neuron responses to weight-loss. *Elife*. 2015;4:e09800.
13. Feng J, Yang Y, Yang Y, Pei H. The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:C2.
14. Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep*. 2015;48:229-33.
15. Wang XL, Wang JX, Chen JL, et al. Asprosin in the Paraventricular Nucleus Induces Sympathetic Activation and Pressor Responses via cAMP-Dependent ROS Production. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12595.

16. Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20888-20899.
17. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1101091.
18. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci.* 2019;231:116554.
19. Zou J, Xu C, Zhao ZW, Yin SH, Wang G. Asprosin inhibits macrophage lipid accumulation and reduces atherosclerotic burden by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the p38/Elk-1 pathway. *J Transl Med.* 2022;20(1):337.
20. Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9471583.
21. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2020;11(2):349-355.
22. Li X, Liao M, Shen R, et al. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:7375294.
23. Naiemian S, Naemipour M, Zarei M, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:65.
24. Zhang H, Hu W, Zhang G. Circulating asprosin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with early-stage diabetic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(8):1517-1522.
25. Deng X, Zhao L, Guo C, et al. Higher Serum Asprosin Level is Associated with Urinary Albumin Excretion and Renal Function in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:4341-4351.
26. Wang R, Lin P, Sun H, Hu W. Increased serum asprosin is correlated with diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):51.
27. Zhong L, Long Y, Wang S, et al. Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Placenta.* 2020;93:17-22.
28. Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M, Szygula Z. Acute Anaerobic Exercise Affects the Secretion of Asprosin, Irisin, and Other Cytokines - A Comparison Between Sexes. *Front Physiol.* 2018;9:1782.
29. Baykus Y, Yavuzkir S, Ustebay S, Ugur K, Deniz R, Aydin S. Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes,

- preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosomic fetus. *Peptides*. 2019;120:170132.
30. Wang CY, Lin TA, Liu KH, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(5):1019-1025.
  31. Wang M, Yin C, Wang L, et al. Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(4):205-212.
  32. Sünnetçi Silistre E, Hatipoğlu HU. Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatr Int*. 2020;62(4):467-76.
  33. Ma H, Zhang G, Mou C, Fu X, Chen Y. Peripheral CB1 Receptor Neutral Antagonist, AM6545, Ameliorates Hypometabolic Obesity and Improves Adipokine Secretion in Monosodium Glutamate Induced Obese Mice. *Front Pharmacol*. 2018;9:156.
  34. Yang Z, Jiang J, Huang J, Zhao Y, Luo X, Song L. Effect of high-fat diet and exercise on asprosin and CTRP6 expression in subcutaneous and retroperitoneal adipose tissues in rats during mid-gestation. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(10):1406-14.
  35. Long W, Xie X, Du C, et al. Decreased Circulating Levels of Asprosin in Obese Children. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(4):271-277.
  36. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14(1):10-26.
  37. Alsaif M, Field CJ, Colin-Ramirez E, Prado CM, Haqq AM. Serum Asprosin Concentrations in Children with Prader-Willi Syndrome: Correlations with Metabolic Parameters. *J Clin Med*. 2022;11(8):2268.
  38. Hu Y, Xu Y, Zheng Y, Kang Q, Lou Z, Liu Q, et al. Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naive anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. 2021;26(1):313-21.
  39. Jowik K, Dmistrz-Węglarz M, Pytlińska N, Jasińska-Mikołajczyk A, Słopień A, Tyżkiewicz-Nwafor M. Apelin-13 and Asprosin in Adolescents with Anorexia Nervosa and Their Association with Psychometric and Metabolic Variables. *Nutrients*. 2022;14(19):4022.
  40. Acara AC, Bolatkale M, Kızıloğlu İ, İbişoğlu E, Can Ç . A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: Asprosin. *Am J Emerg Med*. 2018;36(8):1504-5.
  41. Wen MS, Wang CY, Yeh JK, Chen CC, Tsai ML, Ho MY, et al. The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):402.
  42. Moradi N, Fouani FZ, Vatannejad A, Bakhti Arani A, Shahrzad S, Fadaei R. Serum levels of Asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):88.

43. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-284.
44. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, et al. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):220-223.
45. Chang CL, Huang SY, Hsu YC, Chin TH, Soong YK. The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):6447.
46. Leonard AN, Shill AL, Thackray AE, Stensel DJ, Bishop NC. Fasted plasma asprosin concentrations are associated with menstrual cycle phase, oral contraceptive use and training status in healthy women. *Eur J Appl Physiol.* 2021;121(3):793-801.
47. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-922.
48. Ke F, Xue G, Jiang X, et al. Combination of asprosin and adiponectin as a novel marker for diagnosing non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine.* 2020;134:155184.
49. Cosar U, Ugur K, Fazıl A.R, Yardım M, Aydın S. Evaluation of serum and salivary subfatin and asprosin hormone levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis, *Endocr. Abstr.* 70 (2020).

## T Lenfosit Gelişimi

Hülya Köse<sup>1</sup>

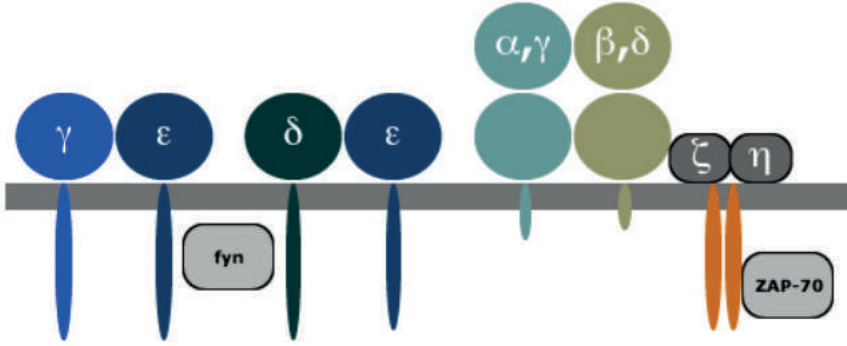
### Özet

T lenfositler hücrel savunmada görev alan hücrelerdir. Bu hücrelerin öncülleri kemik iliğinde bulunan hematopoietik kök hücrelerden köken almaktadır. Olgunlaşma aşamaları ise timusta gerçekleştiğinden, timus T lenfositlerinin gelişimi için çok önemli bir organdır. Timusta membranlarında TCR (T hücre antijen reseptörü) ve CD (Yüzey farklılaşma antijenleri) gibi spesifik yüzey reseptör moleküllerini kazanırlar ve spesifik immun yanıtı meydana getirme yeteneğine sahip T Lenfositler halini alırlar. Bu hücre yüzey molekülleri CD4, CD8, CD25 ve CD44'tür. Timusa giren olgunlaşmamış T hücrelerinin çoğu erken T hücre öncülleri olarak tanımlanmaktadır. Bu hücreler CD4 ve CD8 yüzey molekülüne sahip değildirler. Timik epitelyal hücreler (TEC) tarafından üretilen sitokin ve ligandlar etkisiyle bazı gelişim aşamalarından geçen T hücreleri, bu yüzey moleküllerine sahip olarak aktifleşirler. MHC (Major Histocompatibility Complex) molekülü ile de etkileşime girerek pozitif ve negatif seçilime uğrarlar. Bu şekilde timusta gelişimini tamamlamış olgun T lenfositleri olarak dolaşım ile periferel lenfoid organlara gönderilirler.

Dolaşımdaki T hücrelerinin çoğunluğu  $\alpha$  ve  $\beta$  (TCR  $\alpha$  /  $\beta$  aynı zamanda TCR2 olarak da adlandırılır) olarak adlandırılan zincirleri içeren T hücresi reseptörünü (TCR; CD3) hücrelerin geri kalanı, homolog gama ve delta zincirlerini (TCR  $\gamma/\delta$  veya TCR1) içeren reseptörleri eksprese eder (1) (Şekil1).

1 Uzm. Dr., Diyarbakır Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji, Bursa Uludağ Üniversitesi İmmunoloji ABD

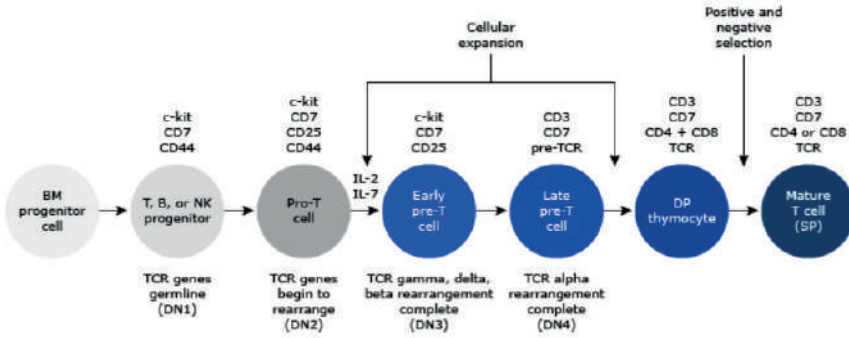




Şekil1: TCR, alfa ve beta (veya gama ve delta) olmak üzere iki disülfid bağlı zincirden oluşur; CD3 kompleksi, her biri gama ve deltadan, ikisi epsilon ve iki zeta zincirinden oluşan disülfid bağlı bir homodimerden (yuzeta) 2 veya zeta ve etadan oluşan bir heterodimer polipeptitten oluşur . Bu proteinlerin karboksil terminalleri intrasitoplazmikdir. ZAP-70 ve fyn, T hücresi aktivasyonunda önemli olan tirozin kinazlardır:

CD3, flow sitometride CD4 ve CD8 hücreleri de dahil olmak üzere toplam T hücrelerini tanımlamak için en yaygın olan belirteçtir.

T hücre gelişimi timusta gelişir. (Şekil 2)



Şekil 2: Timustaki T hücresi gelişiminin şematik gösterimi. Olgunlaşmanın çeşitli aşamaları DN aşamalarını (1, 2, 3 ve 4), DP aşamasını ve SP aşamasını içerir.

BM: kemik iliği; c-kit: mast kök hücre büyüme faktörü; CD: farklılaşma kümesi; NK: doğal öldürücü; TCR: T hücresi reseptörü; DN: çift negatif; IL: interlekin; DP: çift pozitif; SP: tek pozitif; TCR2: T hücresi reseptörü tip 2 veya T hücresi reseptörü alfa-beta.

Gama-delta ve  $\alpha / \beta$  T hücresi gelişimi, timustaki gelişimin erken aşamalarında farklılık gösterir ve olgun  $\alpha / \beta$  ve  $\gamma / \delta$  T hücreleri, doku dağılımları, antijen tanıma mekanizmaları, bağışıklık yanıtındaki rolleri açısından farklılık gösterir.

### T hücresi gelişimi

İnsan fetal gelişimi sırasında, lenfoid öncül hücrelerin yapımı, başlangıçta gebeliğin altıncı haftasında karaciğerde ,beşinci ayda ise kemik iliğinde gerçekleşir. Öncül hücreler kan yoluyla timusa ulaşır, kortikomedüller bileşke yakınındaki venüller yoluyla timusa girer ve daha sonra dış kortekse göç eder. İnsanlarda, T hücresi öncülleri gebeliğin dokuzuncu haftasında timusta tespit edilebilir ve olgun T hücreleri gebeliğin 24. haftasında periferik lenfoid organlarda belirir (2).

İnsanlarda timopoez, yaşamın erken dönemlerinde, özellikle de ergenlikten sonra azalmaya başlar ve periferik kandaki T hücresi üretimi 40 yaş üstü çoğu bireyde minimum düzeydedir.

Belirli hücre yüzeyi molekülleri, T hücresi farklılaşmasının belirteçleri olarak görev yapar.

Kemik iliğindeki öncül hücrelerde en erken ifade edilen yüzey belirteci CD7'dir. CD7'nin T hücre farklılaşmasındaki rolü bilinmemektedir. Fizyolojik işlevleri net olmayan galektinler adı verilen bir glikoprotein ailesi için ligand olabilir (3). Bazı CD7+ hücreleri ayrıca hematopoietik kök hücrelerin ve erken T, B ve miyeloid hücre öncüllerinin bir belirteci olan CD34'ü de ekspres eder (4).

### İntratimik düzenleyici faktörler

Uzmanlaşmış timik epitelyal hücreler (TEC) timik T hücresi gelişiminde kritik roller oynar. Timus içindeki konumlarına, fiziksel görünümüne, yüzey boyama özelliklerine ve salgılanan ürünlere göre sınıflandırılırlar (Tablo 1) (5).

**Tablo1:Timik epitel hücrelerinin (TEC) özellikleri**

<b>Büyüme faktörleri</b>
IL-1, EGF, beta-FGF
<b>TEC'lerin salgıladıkları sitokinler</b>
Kortikal TEC: IL-1, IL-7
Medüller ve subkapsüler TEC : IL-1, IL-6, IL-8, G-CSF, M-CSF, TGF-beta, alfa ve beta timosinler, timulin, nöropeptitler
<b>TEC'ler tarafından salgılanan adezyon molekülleri</b>
LFA-3 (CD58), ligand CD2; ICAM-1 (CD54), ligand LFA-1 (CD11a/CD18)

*CSF: koloni uyarıcı faktör; EGF: epidermal büyüme faktörü; FGF: fibroblast büyüme faktörü; G: granülozit; ICAM: hücreler arası yapışma molekülü; IL: interlökin; LEA: lökosit fonksiyon antijeni; M: monosit; TGF: dönüştürücü büyüme faktörü.*

T hücre gelişimi; transkripsiyon faktörlerine , büyüme faktörlerine ve hücreler arası iletilen sinyallere bağlıdır. T hücresi gelişiminin çok erken basamaklarında GATA-3, TCF-1 ve Bcl11b gibi transkripsiyon faktörleri gereklidir. Bu faktörlerden TCF-1'in, T hücresinin kromatin ağının oluşturulmasında ve özellikle Notch sinyali ile farklılaşmanın indüklenmesinde önemli olduğu bilinmektedir(6). Timik epitel hücreleri (TEC) ile gelişmekte olan T hücreleri arasındaki etkileşimlere, spesifik membran ligandlarına ve salgılanan faktörlere aracılık eder. En önemli ligandlar arasında erken T hücresi öncüllerindeki Notch1 reseptörünü aktive eden DLL4 ve Jagged2 yer alır. Notch sinyali olmadığında, erken öncül hücrelerin T hücresine dönüşümü gerçekleşmez (7). İnterlökin-7 (IL-7) aynı zamanda TEC'ler tarafından da üretilir ve timustaki T hücresi gelişiminde erken dönemdeki proliferasyona katkıda bulunur (8). Fonksiyonel IL-7 reseptörünün yokluğunda hem B hem de T hücresi gelişimi tamamen bloke olur, bu da ağır kombine immün yetmezliğe (AKİY) yol açar (9). TEC'ler ve timositler ayrıca endokrin ve sinir sistemi tarafından da düzenlenir (10). Timik gelişim, hipofiz ve tiroid bezi fonksiyonunun sağlam olmasına bağlıdır; gonadal veya adrenal steroidlerin aşırı üretimi, gelişmekte olan T hücrelerinde ve timusta involüsyona yol açabilir.

Timik epitel hücreleri ayrıca T hücresi farklılaşması için gerekli olan timusa özgü çeşitli hormonları ve sitokinleri de üretir:

**1-Timopoietin (TP):** TP, T hücresi gelişimini destekler, B hücresi gelişimini engeller, asetilkolin reseptörleri ile etkileşime girerek hipofiz bezi

tarafından adrenokortikotropik hormon ve beta-endorfin salınmasını uyarır (11).

**2-Timozinler:** Timik T hücresi farklılaşmasını da destekleyen, düşük molekül ağırlıklı (3-4 kD) proteinlerden oluşan bir gruptur.

**3-Timulin:** IL-2 reseptörü yoluyla sinyalizasyonu güçlendiren ve IL-2 reseptör pozitif timositlerin gelişimini destekleyen, çinko bağlayıcı bir nonapeptiddir (12).

### Timusta T hücresi gelişimi

Timustaki T hücresi gelişiminin genel şeması şekil 2'de gösterilmektedir. Erken T hücresi öncülleri dış kortekste büyürler ve hızla çoğalmaya başlarlar. Bu olgunlaşmamış öncüler, timus içindeki toplam hücre sayısının yalnızca yüzde 2 ila 3'ünü temsil eder (13). Proliferatif fazdan sonra hücreler, dinlenme halindeki küçük lenfositlerin görünümünü alır ve korteksten medullaya doğru göç eder. Notch ve IL-7'ye ek olarak, çeşitli sitokinler ve kemokinlerin yanı sıra adezyon molekülleri ve hücre dışı matrisin bileşenleri, timosit gelişimini sağlamak için gereklidir (14).

Gelişimin farklı aşamalarındaki T hücreleri, çeşitli yüzey moleküllerinin ekspresyonuyla tanımlanabilir. En olgunlaşmamış T hücresi CD7+'dır. CD7'ye ek olarak, erken T hücresi öncülleri, T hücreleri ile bağışıklık yanıtına katılan önemli bir adezyon molekülü olan CD2'yi eksprese eder. T hücre olgunlaştıkça, glikolipid antijenleri ile etkileşime girebilen ve bunları  $\gamma/\delta$  T hücrelerine sunabilen, MHC sınıf I'e homolog bir molekül olan CDI'yi eksprese etmeye başlarlar (15).

Gelişimin erken aşamalarında, T hücreye çift negatif (DN) adı verilir, çünkü bu hücreler asdece CD3'ü eksprese eder, ancak CD4 veya CD8'i eksprese etmez. Bu süre zarfında gama/delta ve beta zincir geninin yeniden düzenlenmesi meydana gelmektedir. CD44 ve CD25'in ekspresyonuyla ayırt edilen dört DN aşaması (DN1-DN4) vardır (şekil2) (16).

CD44 bir hiyalüronan reseptörü ve E-selektin için ligandır . CD25 ise IL-2 (17) reseptörün alfa zinciridir . DN3 aşaması,  $\alpha/\beta$  T hücresi gelişimi sırasında kritik bir gelişimsel kontrol noktasıdır. Bu aşamada hücreler RAG1/RAG2 DNA rekombinazını eksprese eder ve TCR  $\beta$  genlerini yeniden düzenler. Üretken yeniden düzenlemelere sahip hücreler, bir psödo- $\alpha$  zinciri olan pre-TCR- $\alpha$  ile kompleks halinde TCR beta zincirlerini eksprese eder. Pre-TCR kompleksi, CD3 kompleksi ile birleşir ve çoğalmayı sağlayan sinyalleri iletir (13). TCR- $\beta$  genlerini başarılı bir şekilde yeniden düzenleyemeyen hücreler, DN3 aşamasında kalır ve ölür. Ayrıca CD3'ün değişmez bir zinciri

olan  $\delta$  zincirinin varlığının T hücresi gelişimi için gerekli olduğunu öne süren veriler de mevcuttur (18).

Pre-TCR yoluyla sinyalizasyon, CD4 ve CD8 ekspresyonunu (yani çift pozitif (DP) aşamasına geçişi), TCR  $\beta$  zinciri gen lokusunun allelik dışlanmasını, TCR  $\alpha$  genlerinin yeniden düzenlenmesini ve hücrel çoğalmayı artırır (14).

T hücre herhangi bir fonksiyonel  $\alpha$  zinciri üretmezse daha fazla gelişemez ve apoptoz yoluyla ölür.  $\alpha$  geninin yeniden düzenlenmesi başarılı olursa,  $\alpha$  zincirleri  $\beta$  zincirleriyle birleşir ve yüzeyde tam bir  $\alpha$ - $\beta$  TCR-CD3 reseptör kompleksi olarak ifade edilir. CD4 ve CD8 antijenleri daha sonra düşük seviyelerde görünür ve hücre, TCR<sup>low</sup>CD3<sup>low</sup>CD4<sup>low</sup>CD8<sup>low</sup> fenotipine sahiptir.

### T hücresi yardımcı reseptörleri CD4 ve CD8

Yüzey antijenleri CD4 ve CD8, CD3-pozitif T hücrelerinin iki ana alt kümesini oluşturur. Normal olgun hücreler bu moleküllerden birini eksprese eder. CD8 antijeni, MHC sınıf I moleküllerini eksprese eden hücrelerle T hücresi etkileşimi için ; CD4 ise MHC sınıf II moleküllerini eksprese eden hücrelerle etkileşim için gereklidir.

**1-CD4**, kromozom 12 üzerindeki bir gen tarafından kodlanan 55 kD'lik bir transmembran glikoproteindir. İmmüoglobulin (Ig) süper ailesinin bir üyesidir ve dört hücre dışı Ig benzeri alana sahiptir. CD4'ün en dıştaki iki alanı, MHC sınıf II moleküllerinin bir determinanı ile etkileşime girer. CD4 aynı zamanda CD4'ü eksprese eden hücreler için kemo-aktrantan bir faktör olarak görev yapan interlökin-16 için de bir reseptördür (19).

**2-CD8**,  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak adlandırılan iki polipeptitten oluşu ve iki zincir de 32 kD'dir ve kromozom 2 üzerindeki genler tarafından kodlanır. CD8, MHC sınıf I moleküllerinin membran-proksimal alanına bağlanır. T hücrelerindeki CD8'in çoğu  $\alpha/\beta$  heterodimer formundadır, ancak aynı zamanda bir  $\alpha 2$  homodimer olarak da bulunabilirler. Her iki form da işlevseldir ancak sinyal iletimi ve T hücresi gelişimindeki rolleri açısından farklı davranırlar.

Hem CD4 hem de CD8'in sitoplazmik alanları, Src tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan protein tirozin kinaz Lck ile ilişkilidir.  $\gamma/\delta$  veya  $\alpha/\beta$  seçiminin belirlendiği mekanizma bilinmemektedir. Fonksiyonel bir  $\gamma/\delta$  reseptörünün ekspresyonunun,  $\alpha/\beta$  yönüne doğru daha fazla gelişmeyi engellediğini öne süren veriler vardır (20).

## Geç timik faz

Kendi MHC'si ile etkileşime giremeyen hücreler apoptoz yoluyla ölür. Buna **pozitif seçim** adı verilir. Pozitif seçimin ardından , T hücreleri DP hücreleri haline gelir (TCRhiCD3hiCD4hiCD8hi). Bu aşamada,  $\alpha$  geninin yeniden düzenlenmesi durur. Timik T hücresi gelişiminin son aşamasında, hücreler tek pozitif (SP) hale gelir, yani yalnızca CD4 (MHC sınıf II-kısıtlı) veya CD8 (MHC sınıf I-kısıtlı) eksprese ederler. T hücrelerinin DP'den SP'ye geçişini nasıl düzenlediği tam olarak bilinmemektedir.

## T hücresi repertuarı

T hücresi repertuarı kavramı, B hücresi repertuarınıninkiyle aynıdır. B hücreleri ve T hücrelerinin antijen ile etkileşime girme yollarının farklı olması nedeniyle, her hücre tipi tarafından tanınan antijenik belirleyiciler farklıdır (21). Bağışıklık sisteminin etkili olabilmesi için T hücrelerinin vücudun karşılaştığı çok sayıda yabancı molekülü tanıyabilmesi gerekir.

## Pozitif seçim

Timusta eksprese edilen MHC molekülleri, T hücrelerinin tanıyabildiği antijen çeşitliliğini belirler; bu sınırlamaya **MHC kısıtlaması** adı verilir. MHC kısıtlaması, timustaki pozitif seçim sürecinden kaynaklanır (pozitif çünkü T hücreleri bu seçim sonucunda yaşar). Pozitif seçimde timositlerde eksprese edilen TCR'ler ile timik epitelyal hücrelerde eksprese edilen MHC antijenleri arasındaki etkileşim gerçekleşir (22). Pozitif seçim, timositleri, gelişmekte olan T hücrelerini apoptozdan kurtarır.

## Negatif seçim

Negatif seçim, gelişmekte olan T hücrelerinin MHC antijenleri üzerinde sunulan öz peptitlerle yüksek afiniteli etkileşimlerinden kaynaklanır. Bu süreç, otoimmün tepkileri aktive edebilecek T hücrelerinin apoptoz ile ölmesini sağlar. Kemik iliğinden kaynak alan profesyonel antijen sunan hücrelerin negatif seçimde önemli olduğu görülmektedir. Pozitif ve negatif seçimin bir sonucu olarak, timositlerin yalnızca yüzde 1 ila 5'i timustan olgun T hücreleri olarak çıkar; geri kalanı ölür (23).

## Olgun faz

Olgun timositler, medulladaki venüller yoluyla timustan çıkar ve kan, ikincil lenfoid organlar ve lenf yoluyla yeniden dolaşarak vücudu yabancı antijenler açısından tararlar.

T hücrelerinin timik çıktısı, T hücresi reseptör yeniden düzenleme eksizyon çemberi (TREC) analizi ile değerlendirilebilir. TREC'ler, DNA döngülerinin kromozomdan çıkarılmasıyla timustaki TCR'nin yeniden düzenlenmesi sırasında oluşur. Bu eksizyon halkaları stabildir ve sonraki mitozlar sırasında kopyalanmaz; dolayısıyla her hücre bölünmesinde periferik kan T hücresi bölünmesinde seyreltilirler. Yüksek sayıda TREC içeren hücre popülasyonları, yeni timik göçmen hücrelerdir (24,25). Topuk kanından TREC ölçümü, şiddetli T hücresi lenfopenisi (ciddi kombine immün yetmezlik ) için yenidoğan taramasında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaktadır (26).

T hücrelerinin ömrü uzundur. Antijen uyarımı üzerine T hücreleri büyür ve hızlı çoğalmaya uğrar. Stimülasyondan sonra T hücreleri efektör hücrelere dönüşür. Bazı T hücreleri de bellek T hücreleri haline gelir. T hücrelerinin antijene bağımlı gelişiminin bu yönleri aşağıda tartışılmaktadır:

### **Gama-delta( $\gamma/\delta$ ) hücrelerinin gelişimi**

$\gamma/\delta$  reseptörü taşıyan T hücreleri, tüm türlerde ilk ortaya çıkan hücrelerdir (20). Olgun  $\gamma-\delta$  T hücreleri esas olarak DN hücreleridir (ne CD4 ne de CD8'i eksprese etmezler) ve  $\alpha-\beta$  T hücreleriyle aynı DP gelişim aşamasından geçmezler. T hücrelerinin gelişimi  $\gamma-\delta$  TCR'lerin aracılık ettiği sinyalleri gerektirirken, bu sinyaller niteliksel olarak  $\alpha-\beta$  hücre gelişimini yönlendiren sinyallerden çok farklı görünmektedir.

$\gamma/\delta$  T hücreleri timus içinde çok az hücresele çoğalmaya uğrar, ancak periferde önemli ölçüde genişleyebilir.  $\gamma-\delta$  T hücrelerinin ne ölçüde pozitif ve/veya negatif seçilime uğradığı bilinmemektedir (20). Bir çalışma, timusta eksprese edilen bir otozomal dominant gen varyantının, fare kutanöz  $\gamma/\delta$  T hücreleri popülasyonunun pozitif seçimine aracılık edebildiğini ileri sürmektedir (27).

### **Matür T hücrelerinin özellikleri**

Matür T hücreleri, diğer lenfosit alt popülasyonlarıyla aynı görünüme sahip küçük lenfositlerdir. Tamamlayıcı bir peptid-MHC kompleksi taşıyan antijen sunan hücrelerle teması bekleyerek sürekli olarak kandan lenfoid dokulara ve lenfoid dokulara dolaşırlar.

Tüm olgun T hücreleri, CD2, CD3, TCR kompleksi, CD5 ve CD28 antijenlerini taşır . CD4 ve CD8 gibi diğer yüzey moleküllerinin yanında çeşitli sitokin ve kemokin reseptörleri, matür T hücrelerinin fonksiyonel olarak farklı birçok alt popülasyonunu ayırt etmeye yarar. Matür T

hücrelerinin alt popülasyonları morfolojik olarak benzerdir; bu hücrelerin birbirinden ayırt edilebilmesi için işaretleyicilere ihtiyaç vardır.

### **CD4 T hücrelerinin iki ana kategorisi vardır:**

Bağışıklık yanıtlarını destekleyen (yardımcı T hücreleri) veya bu yanıtları baskılayan (düzenleyici T hücreleri veya Treg'ler) hücreler immüniteye aracılık eden efektör hücreler, (sitotoksik T hücreleri, Tc; veya sitotoksik T lenfositleridir. Düzenleyici T hücrelerinin çoğu CD4'ü eksprese ederken ve sitotoksik T hücrelerinin çoğu CD8'i eksprese eder, ancak istisnalar da vardır. CD4'ü eksprese eden sitotoksik T hücreleri, greft reddinde belirgindir ve ayrıca tümör immün yanıtlarında da gözlemlenmiştir (28). CD8'i eksprese eden sitokin üreten hücreler aynı zamanda normal veya patolojik immün yanıtlarda da görülebilir (29,30).

### **T hücre alt grupları**

Timusta üç ana tipteki saf T hücreleri gelişir:

1-MHC sınıf II kısıtlı CD4+ T yardımcı hücreleri,

2-MHC sınıf II kısıtlı CD4+ Treg'ler (transkripsiyon faktörü FoxP3 ve yüksek afiniteli IL-2 reseptörünün ekspresyonuyla tanımlanır)

3- MHC sınıf I,kısıtlı CD8+ T hücreleri

Saf CD4+ T yardımcı hücreleri, öz MHC sınıf II molekülleri ile aktive edilmiş antijen sunan hücrelerde (örn., dendritik hücreler veya B hücreleri) eksprese edilen antijen tarafından uyarıldıktan sonra, belirli sitokinlerin ekspresyonuyla ilişkili birkaç farklı efektör fonksiyon kazanabilir. Antijenle uyarılan CD4+ T yardımcı hücrelerinin, farklı bağışıklık uyarılarına yanıt olarak hangi tip efektör hücrelere dönüşeceklerini nasıl "seçtikleri", devam eden bir araştırma alanıdır. Transkripsiyon faktörleri bu seçimde katkıda bulunur; örneğin Th1 hücrelerinin üretimi için Tbet gereklidir. Bununla birlikte, Tbet aynı zamanda CD8+ T hücrelerinin farklılaşmasını da etkiler ( 31,32).



### Sitotoksik T hücreleri

Sitotoksik T hücreleri (Tc) esas olarak CD8'i eksprese eder ve MHC sınıf I tarafından sunulan antijen moleküllerini tanır ve öldürür.

### T yardımcı hücreleri

T yardımcı hücreleri genellikle CD4'ü eksprese eder ve MHC sınıf II molekülleriyle ilişkili antijenleri tanır. Th1 ve Th2 T yardımcı hücreleri, T foliküler yardımcı (Tfh) hücreleri, Th9 hücreleri ve Th17 hücreleri dahil olmak üzere CD4+ T hücrelerinin alt tipleri tanımlanmıştır. Bu hücreler ürettikleri sitokinler ve bazı yüzey belirteçleri ile ayırt edilirler. Th0 olarak adlandırılan "farklılaşmamış" olgun bir T hücresi, antijen uyarımı sırasında salınan sitokinlere bağlı olarak efektör hücrelere dönüşebilir.

### Th1 hücreleri

Th1 hücreleri ağırlıklı olarak gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları üretir, ancak aynı zamanda B hücresine yardım da sağlayabilirler.

### Th2 hücreleri

Th2, antikor üretimi, özellikle IgE yanıtları için önemli yardımcılarıdır ve eozinofil gelişimini ve aktivitesini destekler.

### Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler)

Treg'ler, "ana" bir gen olan transkripsiyon faktörü FoxP3'ün ekspresyonu ile ayırt edilir. Treg'ler ayrıca CD25'i (IL-2 reseptör  $\alpha$  zinciri) eksprese eder ve IL-2'ye bağımlıdır. CD4+CD25+FoxP3+ Treg'ler alerjik ve otoimmün hastalıkların gelişimini önlemede önemlidir. FoxP3 mutant fareler ve insanlar hava yolu inflamasyonu, eozinofili ve yüksek serum IgE seviyeleri geliştirir. Treg'lerin aynı zamanda graft reddinin ve graft-versus host hastalığının (GVHD) önlenmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir (33).

### Foliküler T hücreleri (Tfh hücreleri)

Germinal merkez B hücrelerinin somatik hipermutasyona uğraması ve yüksek afiniteli antikorlar eksprese eden hücrelere olgunlaşması için T hücresi yardımı gereklidir. Bu yardım, özel foliküler yardımcı T hücreleri (Tfh hücreleri olarak adlandırılır) tarafından sağlanır (34). Germinal merkez B hücreleri gibi, Tfh hücrelerinin gelişimi de transkripsiyon faktörü Bcl6'ya bağlıdır ve ayrıca foliküler dendritik hücrelerde eksprese edilen Notch ligandı DLL4 tarafından sağlanan Notch sinyalini gerektirmektedir (35). Diğer T yardımcı hücreleri gibi, Tfh hücreleri de CD4'ü ve CXCR5, CXCR13, PD-

1, SAP (SH2D1A), IL-21 ve ICOS dahil olmak üzere diğer birkaç ayırt edici belirteç eksprese eder. Tfh hücreleri yalnızca germinal merkezlerin oluşumu için değil, aynı zamanda germinal merkez B hücrelerinin plazma hücrelerine ve hafıza B hücrelerine farklılaşması için de önemlidir. Ayrıca antijene yeniden maruz kalmanın ardından oluşan bir bellek Tfh hücreleri havuzu da tanımlanmıştır (36).

### **Th9 hücreleri**

Th9 hücreleri IL-9'u eksprese eder ve tümör bağışıklığında rol oynar, ancak işlevleri iyi karakterize edilmemiştir (37).

### **Th17 hücreleri**

Th17 hücreleri, bazı otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynayan proinflamatuar T hücreleridir (38,39). Th17 hücreleri IL-17, IL-22, IL-26, IFN-gamma ve CCL20'yi üretir ve IL-23 reseptörünü ve CD45RO'yu eksprese eder. İnsanlarda Th0 hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşması, IL-1 beta ve IL-23 veya IL-6 'ı ekspresyonunu gerektirir (40,41). ROR-gamma t, bu T hücresi alt kümesini düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür

Th17 hücreleri ayrıca alerjik rinit ve konjonktivit, gıda proteini kaynaklı enterokolit, atopik dermatit, kontakt dermatitte de rol oynayabilir ve mantarlara (örneğin Candida türleri) karşı etkili mukozal bağışıklık için gereklidir (42).

### **“Lökosit ortak antijeni” olarak da adlandırılan saf T hücreleri**

CD45, tirozin kinaz Lck'nin defosforilasyonu yoluyla T hücresi aktivasyonunda kritik bir role sahip olan bir protein tirozin fosfatazdır. CD45RA ve CD45RO izoformları, lenfosit gelişiminin farklı aşamalarında eksprese edilir, bu da onu lenfosit alt tiplmesi için yararlı bir belirteç haline getirir. Saf T hücreleri, CD45RA adı verilen bir CD45 izoformunu eksprese eder ve aktivasyon sonrasında eksprese edilen ikinci bir izoform olan CD45RO taşımazlar.

### **T hücresi aktivasyon belirteçleri**

T hücreleri, antijen reseptörü yoluyla aktivasyondan sonra çeşitli yüzey moleküllerini eksprese eder. Bunlar arasında CD69, CD40 ligandı, CD28, CD25, MHC sınıf II ve CD45'in CD4RO adı verilen bir izoformu bulunur.

## Bellek T hücreleri

Farelerde ve insanlarda T hücresi bağışıklık tepkileri üç aşamada meydana gelir:

1-Klonal genişleme

2- Antijene spesifik T hücrelerinin farklılaşması; çoğu efektör T hücresinin apoptoz yoluyla yok olması

3-Antijene maruz kalan T hücrelerinin bellek T hücresine dönüşmesidir.

Bellek T hücreleri CD45RO'yu ve (bellek B hücreleri gibi) CD27'yi eksprese eder. İnsanlarda viral aşılarda gibi antijenlere karşı hafıza T hücreleri, T hücrelerinin yaklaşık yüzde 5'ini oluşturur ve ilk maruziyetten sonra 25 yıl veya daha uzun süre kalıcı olabilir . Saf T hücre veya hafıza T hücrelerinin oranları, otoimmün veya inflamatuvar durumların ve immün yetmezliğin tanısında yer alır (43).

İnsanlar yaşlandıkça ve saf T hücre sayıları azalır, hafıza T hücreleri, T hücrelerinin daha büyük bir kısmını oluşturur. Bu, birçok insan dokusunda bulunan ve benzersiz bir transkripsiyonel imzaya sahip olan CD69'u eksprese eden, dokuda yerleşik hareketsiz hafıza T hücreleridir (44). Aktivasyon üzerine bu dokuda yerleşik hafıza hücrelerinin yardımcı, sitotoksik ve düzenleyici fonksiyonlara sahip T hücrelerini oluşturma potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmektedir (45).

## Referanslar:

- Guerder S, Flavell RA. T-cell activation. Two for T. *Curr Biol.* 1995 Aug 1;5(8):866-8. doi: 10.1016/s0960-9822(95)00175-8. PMID: 7583143.
- Haynes BE, Markert ML, Sempowski GD, Patel DD, Hale LP. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:529-60. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.529. PMID: 10837068.
- Pace KE, Hahn HP, Pang M, Nguyen JT, Baum LG. CD7 delivers a pro-apoptotic signal during galectin-1-induced T cell death. *J Immunol.* 2000 Sep 1;165(5):2331-4. doi: 10.4049/jimmunol.165.5.2331. PMID: 10946254.
- Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood.* 1996 Jan 1;87(1):1-13. PMID: 8547630.
- Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE. Molecular biological ontogenesis of the thymic reticulo-epithelial cell network during the organization of the cellular microenvironment. *In Vivo.* 1999 May-Jun;13(3):267-94. PMID: 10459506.
- Johnson JL, Georgakilas G, Petrovic J, Kurachi M, Cai S, Harly C, Pear WS, Bhandoola A, Wherry EJ, Vahedi G. Lineage-Determining Transcription Factor TCF-1 Initiates the Epigenetic Identity of T Cells. *Immunity.* 2018 Feb 20;48(2):243-257.e10. doi: 10.1016/j.immuni.2018.01.012. PMID: 29466756; PMCID: PMC5824646.
- Radtke F, Fasnacht N, Macdonald HR. Notch signaling in the immune system. *Immunity.* 2010 Jan 29;32(1):14-27. doi: 10.1016/j.immuni.2010.01.004. PMID: 20152168.
- Schüler T, Hämmerling GJ, Arnold B. Cutting edge: IL-7-dependent homeostatic proliferation of CD8+ T cells in neonatal mice allows the generation of long-lived natural memory T cells. *J Immunol.* 2004 Jan 1;172(1):15-9. doi: 10.4049/jimmunol.172.1.15. PMID: 14688303.
- Puel A, Leonard WJ. Mutations in the gene for the IL-7 receptor result in T(-) B(+)NK(+) severe combined immunodeficiency disease. *Curr Opin Immunol.* 2000 Aug;12(4):468-73. doi: 10.1016/s0952-7915(00)00122-9. PMID: 10899029.
- Klein L, Hinterberger M, Wirnsberger G, Kyewski B. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nat Rev Immunol.* 2009 Dec;9(12):833-44. doi: 10.1038/nri2669. PMID: 19935803.
- Singh VK, Biswas S, Mathur KB, Haq W, Garg SK, Agarwal SS. Thymopentin and splenopentin as immunomodulators. Current status. *Immunol Res.* 1998;17(3):345-68. doi: 10.1007/BF02786456. PMID: 9638477.

- Hadden JW. Thymic endocrinology. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 May 1;840:352-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09574.x. PMID: 9629262.
- Haks MC, Oosterwegel MA, Blom B, Spits HM, Kruisbeek AM. Cell-fate decisions in early T cell development: regulation by cytokine receptors and the pre-TCR. *Semin Immunol.* 1999 Feb;11(1):23-37. doi: 10.1006/smim.1998.0153. PMID: 9950750.
- Anderson G, Harman BC, Hare KJ, Jenkinson EJ. Microenvironmental regulation of T cell development in the thymus. *Semin Immunol.* 2000 Oct;12(5):457-64. doi: 10.1006/smim.2000.0260. PMID: 11085178.
- Ulrichs T, Porcelli SA. CD1 proteins: targets of T cell recognition in innate and adaptive immunity. *Rev Immunogenet.* 2000;2(3):416-32. PMID: 11256748.
- Haks MC, Oosterwegel MA, Blom B, Spits HM, Kruisbeek AM. Cell-fate decisions in early T cell development: regulation by cytokine receptors and the pre-TCR. *Semin Immunol.* 1999 Feb;11(1):23-37. doi: 10.1006/smim.1998.0153. PMID: 9950750.
- Gaffen SL. Signaling domains of the interleukin 2 receptor. *Cytokine.* 2001 Apr 21;14(2):63-77. doi: 10.1006/cyto.2001.0862. PMID: 11356007.
- Dadi HK, Simon AJ, Roifman CM. Effect of CD3delta deficiency on maturation of alpha/beta and gamma/delta T-cell lineages in severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2003 Nov 6;349(19):1821-8. doi: 10.1056/NEJMoa031178. Erratum in: *N Engl J Med.* 2004 Apr 22;350(17):1803. PMID: 14602880.
- Richmond J, Tuzova M, Cruikshank W, Center D. Regulation of cellular processes by interleukin-16 in homeostasis and cancer. *J Cell Physiol.* 2014 Feb;229(2):139-47. doi: 10.1002/jcp.24441. PMID: 23893766.
- Hayday AC. [gamma][delta] cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:975-1026. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.975. PMID: 10837080.
- Nikolich-Zugich J, Slifka MK, Messaoudi I. The many important facets of T-cell repertoire diversity. *Nat Rev Immunol.* 2004 Feb;4(2):123-32. doi: 10.1038/nri1292. PMID: 15040585.
- von Boehmer H, Aifantis I, Azogui O, Saint-Ruf C, Grassi F. The impact of pre-T-cell receptor signals on gene expression in developing T cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1999;64:283-9. doi: 10.1101/sqb.1999.64.283. PMID: 11232298.
- Palmer E. Negative selection--clearing out the bad apples from the T-cell repertoire. *Nat Rev Immunol.* 2003 May;3(5):383-91. doi: 10.1038/nri1085. PMID: 12766760.

- Ye P, Kirschner DE. Measuring emigration of human thymocytes by T-cell receptor excision circles. *Crit Rev Immunol.* 2002;22(5-6):483-97. PMID: 12803323.
- van den Dool C, de Boer RJ. The effects of age, thymectomy, and HIV Infection on alpha and beta TCR excision circles in naive T cells. *J Immunol.* 2006 Oct 1;177(7):4391-401. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4391. PMID: 16982874.
- Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3):607-16. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.032. Epub 2012 Jan 29. PMID: 22285280; PMCID: PMC3294074.
- Lewis JM, Girardi M, Roberts SJ, Barbee SD, Hayday AC, Tigelaar RE. Selection of the cutaneous intraepithelial gammadelta+ T cell repertoire by a thymic stromal determinant. *Nat Immunol.* 2006 Aug;7(8):843-50. doi: 10.1038/ni1363. Epub 2006 Jul 9. PMID: 16829962.
- Prezzi C, Casciaro MA, Francavilla V, Schiaffella E, Finocchi L, Chircu LV, Bruno G, Sette A, Abrignani S, Barnaba V. Virus-specific CD8(+) T cells with type 1 or type 2 cytokine profile are related to different disease activity in chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Immunol.* 2001 Mar;31(3):894-906. doi: 10.1002/1521-4141(200103)31:3<894::aid-immu894>3.0.co;2-i. PMID: 11241295.
- Tsuji-Yamada J, Nakazawa M, Minami M, Sasaki T. Increased frequency of interleukin 4 producing CD4+ and CD8+ cells in peripheral blood from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001 Jun;28(6):1252-8. PMID: 11409116.
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2003 Apr;4(4):330-6. doi: 10.1038/ni904. Epub 2003 Mar 3. PMID: 12612578.
- Kallies A, Good-Jacobson KL. Transcription Factor T-bet Orchestrates Lineage Development and Function in the Immune System. *Trends Immunol.* 2017 Apr;38(4):287-297. doi: 10.1016/j.it.2017.02.003. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28279590.
- Albert MH, Anasetti C, Yu XZ. T regulatory cells as an immunotherapy for transplantation. *Expert Opin Biol Ther.* 2006 Apr;6(4):315-24. doi: 10.1517/14712598.6.4.315. PMID: 16548760.
- Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol.* 2011;29:621-63. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101400. PMID: 21314428.

- Fasnacht N, Huang HY, Koch U, Favre S, Auderset F, Chai Q, Onder L, Kalbert S, Pinschewer DD, MacDonald HR, Tacchini-Cottier F, Ludewig B, Luther SA, Radtke F. Specific fibroblastic niches in secondary lymphoid organs orchestrate distinct Notch-regulated immune responses. *J Exp Med*. 2014 Oct 20;211(11):2265-79. doi: 10.1084/jem.20132528. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25311507; PMCID: PMC4203954.
- Kurosaki T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol*. 2015 Mar;15(3):149-59. doi: 10.1038/nri3802. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25677494.
- Purwar R, Schlapbach C, Xiao S, Kang HS, Elyaman W, Jiang X, Jetten AM, Khoury SJ, Fuhlbrigge RC, Kuchroo VK, Clark RA, Kupper TS. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. *Nat Med*. 2012 Aug;18(8):1248-53. doi: 10.1038/nm.2856. Epub 2012 Jul 8. PMID: 22772464; PMCID: PMC3518666.
- Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006 Jun;24(6):677-688. doi: 10.1016/j.immuni.2006.06.002. PMID: 16782025.
- Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev*. 2007 Jan;6(3):169-75. doi: 10.1016/j.autrev.2006.10.002. Epub 2006 Nov 14. PMID: 17289553.
- Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol*. 2007 Sep;8(9):942-9. doi: 10.1038/ni1496. Epub 2007 Aug 5. PMID: 17676045.
- Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, Basham B, Smith K, Chen T, Morel F, Lecron JC, Kastelein RA, Cua DJ, McClanahan TK, Bowman EP, de Waal Malefyt R. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*. 2007 Sep;8(9):950-7. doi: 10.1038/ni1497. Epub 2007 Aug 5. PMID: 17676044.
- Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S. Th17 and allergy. *Allergol Int*. 2008 Jun;57(2):121-34. doi: 10.2332/allergolint.R-07-160. PMID: 18427165.
- Perniola R, Lobreglio G, Rosatelli MC, Pitotti E, Accogli E, De Rinaldis C. Immunophenotypic characterisation of peripheral blood lymphocytes in autoimmune polyglandular syndrome type 1: clinical study and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Feb;18(2):155-64. doi: 10.1515/jpem.2005.18.2.155. PMID: 15751604.

- Kumar BV, Ma W, Miron M, Granot T, Guyer RS, Carpenter DJ, Senda T, Sun X, Ho SH, Lerner H, Friedman AL, Shen Y, Farber DL. Human Tissue-Resident Memory T Cells Are Defined by Core Transcriptional and Functional Signatures in Lymphoid and Mucosal Sites. *Cell Rep.* 2017 Sep 19;20(12):2921-2934. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.078. PMID: 28930685; PMCID: PMC5646692.
- Behr FM, Beumer-Chuwonpad A, Kragten NAM, Wesselink TH, Stark R, van Gisbergen KPJM. Circulating memory CD8<sup>+</sup> T cells are limited in forming CD103<sup>+</sup> tissue-resident memory T cells at mucosal sites after reinfection. *Eur J Immunol.* 2021 Jan;51(1):151-166. doi: 10.1002/eji.202048737. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32762051.





## Menstrüel Siklusun Evrelerinin Uyku, İştah ve Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

Gökçen Özüpek<sup>1</sup>

İkbal Süheyla Altay<sup>2</sup>

### Özet

İlk adet döngüsü olan menarştan menopoza gelinceye kadar, üreme sistemini etkileyen hormonlarda aylık değişimler gerçekleşmektedir. Folikül uyarıcı hormon, luteinizan hormon, östrojen ve progesteron gibi hormonlar menstrüel siklusun gelişiminde aktif rol oynamaktadır. Özellikle, kadın üreme sisteminde etkili olan östrojen ve progesteron hormonlarına ait reseptörlerin, beyinde uykunun düzenlendiği bölgelerde bulunması, bu hormonların sekresyonunu düzenleyen menstrüel siklusun uyku üzerinde etkili olmasını sağlamaktadır. Sıklıkla geç luteal faz ve erken foliküler faz döneminde olduğu bildirilen uyku bozuklukları, menstrüel siklusun bu evrelerinde düşük östrojen düzeyi ile ilişkilendirilmektedir. Kadınlarda değişkenlik gösteren uyku durumunun yanı sıra, hormonal dalgalanmalara bağlı olarak, iştah ve vücut ağırlığında da farklılıklar oluşabilmektedir. Özellikle östrojen ve progesteron hormonlarının nörotransmitter maddeler ile birlikte hareket ederek, hipotalamustaki açlık ve tokluk merkezlerini etkilemesi, iştah regülasyonunu sağlayarak, vücut ağırlığında değişimlere neden olabilmektedir. Kadınlarda genellikle menstrüel siklusun luteal fazında foliküler faza göre, besin tüketim isteğindeki artışa bağlı olarak, ağırlık kazanımı yaşanabilmektedir. Ek olarak, ağırlık artışı toplam vücut suyunda gözlenen artış ile de ilişkilendirilmekte olup, bu durum luteal fazda, hem aldosteron hormonunun salınım hızının artması hem de artan progesteron düzeyinin su tutulumuna neden olması ile açıklanmaktadır ancak, bu konuda yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu araştırmanın amacı, menstrüel siklusun evrelerinin uyku, iştah ve vücut ağırlığı üzerine etkilerini inceleyerek, literatüre katkı sağlamaktır.

- 1 Doktora Öğrencisi, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, gokcen\_ozupek@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-8769-2657
- 2 Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, shylaltay@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5132-2518

## 1. GİRİŞ

Kadınlarda reproduktif fonksiyonların devamlılığının sağlanabilmesi için, menarştan menopoza gelinceye kadar, her ay tüm vücutta olmak üzere özellikle reproduktif organlarda meydana gelen değişimlere menstrüel siklus denir.<sup>1</sup> Literatürde homeostatik ve sirkadiyen süreçlerin etkileşimi ile düzenlendiği bildirilen uykunun, kadınlarda döngü boyunca oluşan reproduktif hormonlardaki değişimlerden de etkilenebildiği ifade edilmektedir.<sup>2,3</sup> Özellikle premenstrüel semptomlu veya ağrılı menstrüel krampları olan kadınlarda, premenstrüel dönem ve menstruasyon döneminde düşük uyku kalitesinin sıklıkla gözlemlendiği bildirilmektedir.<sup>4</sup> Menstrüel siklus süresince oluşan hormonal dalgalanmalar, iştah kontrolü ve yeme davranışını da etkilemektedir.<sup>5</sup> Özellikle luteal fazda foliküler faza göre artmış enerji alımının, progesteronun iştahı uyarıcı etkisi ile ilişkili olduğu bildirilmekte ve bu fazda gözlemlenen karbonhidrat tüketimindeki artışın, serotonin mediatörlerindeki azalma ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.<sup>6,7</sup> Bu bağlamda, menstrüel siklus boyunca regülatör hormonlarda oluşan dalgalanmalar, ağırlık kazanımını tetikleyerek, kadınlarda şişmanlık veya obezite görülme riskini de artırmaktadır.<sup>8,9</sup> Benzer bir çalışmada, kadınların luteal fazda günde 100 kilokalori (kcal) daha fazla enerji alımlarının olduğu bulunmuş ve bu miktarda enerjinin sürekli sağlanması ile, 12 ayda yaklaşık olarak 5 kg vücut ağırlığı artışının gözleneceği rapor edilmiştir.<sup>10</sup>

Bu çalışmanın amacı, konuya yönelik geniş çapta tarama yapılarak, menstrüel siklusun evrelerinin uyku, iştah ve vücut ağırlığı üzerine etkisini değerlendirmek ve elde edilen veriler ışığında, literatür özeti sunmaktır.

## 2. MENSTRÜEL SIKLUS FİZYOLOJİSİ

Menstrüel siklus, kadınlarda reproduktif dönemde meydana gelen, tekrarlayan, düzenli ve doğal bir değişimdir.<sup>11</sup> Kadın sağlığının önemli bir göstergesi olan menstrüel siklus, 21-35 gün sürmekte olup, ortalama olarak 28 günlük bir süreyi kapsamaktadır. Hipotalamus-hipofiz-yumurtalıktan salgılanan hormonal eylemlere, etkileşimlere ve bunların endometrium üzerindeki etkilerine bağlı olduğu belirtilen menstrüel döngü, preovuluar foliküler faz ve postovuluar luteal fazdan oluşmaktadır.<sup>4,12</sup>

Foliküler faz süresince ön hipofizden salgılanan folikül uyarıcı hormon ve luteinizan hormon, başta östradiol olmak üzere, östrojen üreten birkaç primer folikülün gelişimini başlatmak üzere yumurtalıklara etki etmektedir.<sup>4</sup> Erken foliküler faz döneminde (1-7. günler) östrojen ve progesteron seviyeleri düşük düzeydedir. Orta foliküler fazda (7-10. günler) yükselmeye başlayan östrojen seviyesi, geç foliküler fazda (10-14. gün) pik yapmakta

ancak, ovulasyondan hemen önce keskin bir düşüş göstermektedir.<sup>13</sup> Geç foliküler fazda artış gösteren östrojen seviyeleri, luteinizan hormonda pik oluşumunu tetikleyerek, ovulasyonun yaklaşık olarak 14. günde gerçekleşmesini sağlamaktadır.<sup>4</sup> Ovulasyonu takiben başlayan luteal fazda ise, korpus luteum oluşumu gözlenmektedir.<sup>14</sup> Korpus luteum ile birlikte, bu fazda artış gösteren östrojen ve progesteron seviyeleri, orta luteal fazda (20-26. günler) platoya ulaşmakta ancak, geç luteal fazda tekrar düşüş göstermektedir.<sup>4,13</sup> İmplantasyon oluşmadığında, progesteron ve östrojen hormonlarının azalması ile, endometriyal yıkım ve menstruasyon gerçekleşmektedir.<sup>4</sup>

### 3. UYKU FİZYOLOJİSİ

Uyku, fiziksel ve zihinsel işlevselliğin restorasyonunda önemli işlevi olan ve eş zamanlı olarak gelişen bir dizi fizyolojik olay sonucunda gerçekleşen, dinamik beyinsel bir süreçtir.<sup>15,16</sup> Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde kortikal ve subkortikal beyin bölgelerinin etkili olduğu bildirilmekte olup, ön hipotalamustan gelen döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar doğrultusunda, ventrolateral preoptik çekirdeğin (VLPO) uykunun başlatılmasında etkili olduğu kabul edilmektedir. Uyanıklık ise, lateral hipotalamustan gelen oreksinerjik; beyin sapından gelen kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik; posterior hipotalamustan gelen histaminerjik uyarılar ile sağlanmaktadır.<sup>16</sup>

Uyku, hızlı göz hareketlerinin olmadığı Non-Rapid Eye Movement (NREM) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu Rapid Eye Movement (REM) dönemi olmak üzere iki farklı evreye ayrılmaktadır.<sup>17</sup> NREM uykusu, sessiz uykusu veya yavaş uykusu olarak da ifade edilmekte olup, kendi içerisinde 4 evreden oluşmaktadır.<sup>17,18</sup>

#### 3.1. NREM Uykusu

**3.1.1. Evre 1:** Bu evre, uyanıklık ve uykusu arasında bir geçiş aşamasıdır. Hafif uykusu, uyuklama olarak da isimlendirilir. Kısa süreli olan bu evre, polisomnogramda 0,5-7 dk sürmektedir. Bu safhada, kalp atışları ve solunum yavaşlamakta, gözler yavaş dönme hareketleri göstermekte ve elektromiyografide (EMG) kas tonusu rölatif olarak yüksek seyretmektedir.<sup>18</sup> Bu evrede 3-7 Hz düşük aktiviteli teta dalgaları görülmektedir.<sup>17</sup>

**3.1.2. Evre 2:** Uykunun biraz daha derin aşamasında, düşüncelerde bütünlüğün kaybolduğu gözlenmekte, yüksek frekanslı aktivitenin (12-15 Hz uykusu iğcikleri) kısa patlamaları ve K-kompleksleri (büyük genlikli bifazik dalgalar) meydana gelmektedir.<sup>17,18</sup> Bedensel hareketlerin devam ettiği bu

evrede, EMG aktivitesi düşük-orta düzeydedir. Yetişkinlerde toplam uyku süresinin %50'sini bu evre oluşturmaktadır.<sup>17</sup>

**3.1.3. Evre 3 ve 4:** Derin NREM uyku evresi olan Evre 3 ve Evre 4, yavaş dalga uykusu olarak da isimlendirilmektedir. Yavaş dalga uykusu, yüksek genlikli ve düşük frekanslı delta dalgaları ( $>75 \mu V$  ve 0.5–2 Hz) ile karakterize edilmekte olup, delta aktivitesinin Evre 3'ün %20-50'sini, Evre 4'ün ise %50'den fazlasını oluşturduğu bilinmektedir. Bu evrede, EMG aktivitesi düşüktür, göz hareketleri nadirdir ve işitsel uyarılarla uyarılma zordur.<sup>17</sup>

### 3.2. REM Uyku

Uykunun bu evresi; paradoksal, aktif, hızlı uyku olarak ifade edilmektedir.<sup>18</sup> REM uyku evresinde, diyafram ve üst solunum yolu kasları hariç olmak üzere, tüm iskelet kaslarını etkileyen kas atonisi bulunmaktadır.<sup>17</sup> Uykunun bu evresinde, elektroensefalografi (EEG) paterni, Evre-I uyku ile benzerlik göstermektedir ancak, bu evrede ara sıra ritmik teta/delta börtleri olarak isimlendirilen testere dişi dalgalar meydana gelmektedir.<sup>18</sup> Uykunun yaklaşık olarak %20-25'ini REM dönemi oluşturmaktadır.<sup>19</sup>

## 4. İŞTAH FİZYOLOJİSİ

Besin tüketimi nörokimyasal, hormonal, fizyolojik ve psikolojik faktörlerden etkilenen bir eylemdir.<sup>20</sup> Besin tüketimi ile ilişkili olan iştahın, nöronal ve periferik düzenleyiciler ile kontrol edildiği bildirilmekte ve özellikle gut hormonları, adipoz doku hormonları ve pankreatik hormonların periferik düzenleyiciler olduğu belirtilmektedir.<sup>21</sup> Glukagon ve açılmış ghrelin hormonları iştah artışında; kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid 1 (GLP1), insülin, oxyntomodulin (OXM), peptid YY (PYY), leptin, pankreatik polipeptid (PP) ve amilin gibi hormonlar iştahın baskılanmasında etkin rol oynamaktadır.<sup>22</sup> İştahın santral düzenleme yollarında ise; dorsomedial çekirdek (DMH), arkuat çekirdek (ARC), ventromedial çekirdek (VMH), paraventriküler çekirdek (PVN) ve lateral hipotalamik alan/perifornikal alanın (LHA/PFA) etkili olduğu belirtilmektedir.<sup>21</sup>

## 5. MENSTRÜEL SIKLUSUN UYKU DURUMUNA ETKİSİ

Menstrüel siklus boyunca üreme hormonlarının değişimi, kadınlarda uyku durumunu etkilemektedir.<sup>3</sup> Östrojen ve progesteron reseptörlerinin bulunduğu bazal ön beyin, hipotalamus, dorsal rafe nükleus ve locus coeruleus'un uykunun düzenlenmesinde etkili olan bölgeler olduğu ve bu bölgelerin, kadınlarda uyku üzerinde önemli hormonal etkilerin oluşmasında rol oynadığı ifade edilmektedir.<sup>4,23</sup>

Özellikle orta luteal fazda gözlemlenen progesteron seviyelerindeki hızlı artışın, kadınlarda orta luteal fazdan geç luteal faza kadar gözlemlenen uyku bozukluklarının nedeni olabileceği düşünülmektedir.<sup>24</sup> Yüksek östrojen düzeyleri ise, daha iyi uyku kalitesi ile ilişkilendirilmekte olup, uyku bozukluklarının sıklıkla geç luteal faz ve erken foliküler faz döneminde olduğu bildirilmektedir.<sup>4,25</sup> Baker ve Driver'in, sağlıklı menstrüel döngüye sahip kadınlar ile gerçekleştirdikleri çalışmada, kadınların menstruasyon öncesi üç gün (geç luteal faz) ve menstruasyon dönemindeki dört gün boyunca (erken foliküler faz), orta foliküler ve erken/orta luteal fazlara göre daha düşük uyku kalitesine sahip oldukları gözlenmiştir.<sup>26</sup> Benzer şekilde, Kravitz ve arkadaşlarının 43-53 yaş aralığında bulunan kadınlar ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, uyku sorunlarının en fazla menstrüel siklusun başında ve sonunda yaşandığı gözlenmiştir.<sup>27</sup> Ayrıca, premenstrüel disforik bozukluk (PMDD) görülen kadınlarda da, uyku ile ilgili sorunlar yaşanabilmektedir.<sup>28</sup> Khazaie ve arkadaşları, PMDD bulunan üniversite öğrencilerinin, uyku problemlerinden büyük oranda etkilendiğini ve düşük uyku kalitesi, uyku bozuklukları ve gündüz yaşanan disfonksiyonların bu grupta sıklıkla görülen uyku sorunları olduğunu bildirmiştir.<sup>29</sup> Benzer bir başka çalışmada da, PMDD bulunan grubun kontrol grubuna göre, daha zayıf uyku düzenine sahip oldukları gözlenmiş ve menstrüel siklusun luteal fazı sırasında hormonal dalgalanmalar sebebiyle azalmış melatonin sekresyonunun, PMDD bulunan kadınlarda uyku şikayetlerinin nedeni olabileceği rapor edilmiştir.<sup>30,31</sup> Konuya yönelik yapılan bir çalışmada, PMDD'li kadınlara üç menstrüel döngü boyunca, luteal fazları sırasında iki mg yavaş salınımlı melatonin verildiğinde, uykuya dalma süresinin anlamlı düzeyde azaldığı, Evre 2 uykusu fazında ise artışın gerçekleştiği saptanmıştır.<sup>32</sup> Farklı olarak, uyku kalitesinin veya uyku yoksunluğunun, menstrüel siklusun evrelerine göre, anlamlı farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>33,34</sup>

## 6. MENSTRÜEL SIKLUSUN İŞTAH ÜZERİNE ETKİSİ

Menstrüel siklusun kontrolünü sağlayan reproduktif hormonlar, kadınlarda enerji alımı ve enerji harcamasında oluşan değişiklikleri düzenleyebilmektedir.<sup>35</sup> Yumurtalık steroidlerinin nörotransmitterler ile birlikte, beynin kortikal alanlarını etkilediği, hipotalamustaki açlık ve tokluk merkezlerini uyarak iştah regülasyonunu sağladığı bildirilmiştir.<sup>36</sup>

Menstrüel siklusun foliküler fazında artış gösteren östrojen hormonu, glikoz ve insülin duyarlılığını etkileyerek, iştah azaltıcı rol oynamakta ayrıca, CCK aktivasyonunu artırarak anoreksijenik etki göstermektedir.<sup>36</sup> Özellikle, menstrüel döngünün luteal fazı sırasında foliküler faza göre, kadınların

enerji, protein, karbonhidrat ve yağ tüketimlerinde artış yaşanmakta ve bu durum, progesteron hormonunun iştah uyarıcı, östrojen hormonunun ise, iştah baskılayıcı etkisi ile ilişkilendirilmektedir.<sup>37,38</sup> Benzer bir çalışmada, kadınlarda ortalama enerji alımının, luteal fazda menstrüel faza göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiş, makro ve mikro besin ögesi tüketimlerinin de luteal fazda, menstrüel ve foliküler faza göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.<sup>39</sup> Benzer şekilde bir başka çalışmada da, besin tüketiminin menstrüel siklusun luteal fazında artış gösterdiği belirlenmiştir.<sup>40</sup> Ek olarak, menstrüel siklusa enerji alımındaki değişimlere, premenstrüel sendromun (PMS) varlığı ve şiddetinin de neden olabileceği bildirilmekte olup, PMDD'nin daha şiddetli bir form olduğu belirtilmektedir.<sup>41,42</sup> Reed ve arkadaşlarının PMDD'li kadınlar ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, luteal faz boyunca foliküler faza göre, yağ içeriği yüksek besin maddelerine olan tüketim isteğinin arttığı ve buna bağlı olarak, luteal faz döneminde daha fazla enerji alımının olduğu belirlenmiş ve PMDD'li kadınlarda değişen serotonerjik sistemin, gözlemlenen semptomun nedeni olabileceği ifade edilmiştir.<sup>43</sup> Ayrıca, PMDD'li kadınlarda tatlı besinleri yeme isteğinde de artış gözlemlendiği bildirilmekte olup, bu besinlere olan isteğin ve verilen duygusal tepkilerin, geç luteal fazda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır.<sup>44,45</sup>

## 7. MENSTRÜEL SIKLUSUN VÜCUT AĞIRLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Menstrüel siklus boyunca regülatör hormonlarda oluşan dalgalanmalar ve diğer fizyolojik mekanizmalar ağırlık kazanımına neden olmaktadır.<sup>8</sup> Özellikle, menstrüel siklusun luteal fazında, yüksek miktarda karbonhidrat ve yağ içeriğine sahip besinleri tüketme isteğinde artış ile, bu dönemde alınan enerjinin foliküler faza göre günde 90-500 kkal kadar arttığı bildirilmekte ve enerji alımında artışa neden olan bu değişikliklerin, reproduktif dönemde şişmanlık veya obezite riskinde artışa neden olabileceği belirtilmektedir.<sup>9</sup> Thompson ve arkadaşları, vücut kompozisyonunun belirlenmesine yönelik yaptıkları bir çalışmada, vücuttaki yağ yüzdesi ve yağ kütlelerinin orta luteal fazda geç foliküler faza göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>46</sup> Benzer bir başka çalışmada da, kadınlarda vücut ağırlığının luteal fazda foliküler faza göre, anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlenmiştir.<sup>47</sup> Ayrıca, menstruasyon dönemi boyunca, vücut suyunda oluşan değişikliklerin de kadınlarda vücut ağırlığını etkileyebileceği bildirilmekte olup, luteal fazda toplam vücut suyunda anlamlı düzeyde artışın gerçekleştiği ifade edilmektedir. Bu durum luteal fazda, hem aldosteron hormonunun salınım hızının artması hem de artan progesteron düzeyinin böbreklerden sıvı çıkışını

etkileyerek su tutulumuna neden olması ile ilişkilendirilmektedir.<sup>48</sup> Benzer durum, PMS semptomlu kadınlarda da gözlenmiş olup, su tutulumunun luteal fazda foliküler faza göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.<sup>49</sup> Farklı olarak, menstrüel siklusun evrelerine göre, vücut kompozisyonunda anlamlı düzeyde farklılığın görülmediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>50,51</sup>

## 8. SONUÇ

Reprodüktif hormonlardan olan östrojen ve progesteronun, menstrüel siklus boyunca değişen düzeylerine bağlı olarak kadınlarda uyku, iştah ve vücut ağırlığında değişimler gözlenebilmektedir. Yüksek östrojen düzeyleri, uyku kalitesini pozitif yönde etkilerken, iştahı baskılayıcı etki gösterebilmektedir. Bu nedenle, kadınlarda uyku bozuklukları östrojen düzeyinin düşük olduğu erken foliküler faz ve geç luteal faz döneminde sıklıkla gözlenmektedir. İştah artışı ise özellikle progesteron hormonunun yükseldiği luteal fazda gerçekleşmekte olup, bu fazda karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek besinleri tüketim isteğinde oluşan artışa bağlı olarak, ağırlık kazanımı gelişebilmektedir.

Hormonal dalgalanmalara bağlı olarak, kadınlarda oluşması muhtemel şişmanlık ve obezite riskine karşı, besin etiketi okuma ve sağlıklı beslenme eğitimlerinin ülke çapında verilmesi büyük önem arz etmektedir. Sağlıklı vücut ağırlığının sağlanmasında çikolata, bisküvi, gofret gibi basit şeker ve doymuş yağ içeriği yüksek hazır paketli ürünler yerine, sebze, meyve gibi kompleks karbonhidrat ve hayvansal yağ içeriği düşük sağlıklı besin tercihlerine yönelik bilincin oluşturulması oldukça önemlidir.



## 9. KAYNAKLAR

- 1.Ceylan Polat D, Mucuk S. The relationship between dysmenorrhea and sleep quality. *Cukurova Med J.* 2021;46(1):352-359. doi: 10.17826/cumj.781758.
- 2.Deboer T. Sleep homeostasis and the circadian clock: Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning?. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2018;5:68-77. PMID: 31236513.
- 3.Shechter A, Varin F, Boivin DB. Circadian variation of sleep during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Sleep.* 2010;33(5):647-56. PMID: 20469807.
- 4.Baker FC, Lee KA. Menstrual cycle effects on sleep. *Sleep Med Clin.* 2018;13(3):283-294. PMID: 30098748.
- 5.Dye L, Blundell JE. Menstrual cycle and appetite control: implications for weight regulation. *Hum Reprod.* 1997;12(6):1142-51. PMID: 9221991.
- 6.Gorczyca AM, Sjaarda LA, Mitchell EM, Perkins NJ, Schliep KC, Wactawski-Wende J, et al. Changes in macronutrient, micronutrient, and food group intakes throughout the menstrual cycle in healthy, premenopausal women. *Eur J Nutr.* 2016;55(3):1181-8. PMID: 26043860.
- 7.Souza LB, Martins KA, Cordeiro MM, Rodrigues YS, Rafacho BPM, Bomfim RA. Do food intake and food cravings change during the menstrual cycle of young women?. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(11):686-692. PMID: 30485899.
- 8.Sinha R, Kapoor AK, Kapoor S. Adiposity measures and menstrual cycle: Do we envisage a relation?. *Journal of Anthropology.* 2011;2011:1-5.
- 9.Haghighizadeh MH, Karandish M, Ghoreishi M, Soroor F, Shirani F. Body weight changes during the menstrual cycle among university students in Ahvaz, Iran. *Pak J Biol Sci.* 2014;17(7):915-9. PMID: 26035941.
- 10.Bryant M, Truesdale KP, Dye L. Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: implications for food intake research. *Br J Nutr.* 2006;96(5):888-94. PMID: 17092378.
- 11.Tang Y, Chen Y, Feng H, Zhu C, Tong M, Chen Q. Is body mass index associated with irregular menstruation: a questionnaire study?. *BMC Women's Health.* 2020;20(1):226. PMID: 33032583.
- 12.Fitriani RJ, Probandari A, Wiboworini B. Body mass index, sleep quality, stress conditions determine menstrual cycles among female adolescents. *IJPHS.* 2018;8(1):101-105.
- 13.Pereira HM, Larson RD, Bembem DA. Menstrual cycle effects on exercise-induced fatigability. *Front Physiol.* 2020;11:517. PMID: 32670076.
- 14.Selam B, Topçuoğlu A. Luteal faz fizyolojisi ve overi stimule eden ajanlarla değişimi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004;30(3):217-220.

- 15.Yüksel A. Yaşlanma ve uyku fizyolojisi. Kılavuz A, Savaş S, Akçiçek SF, eds. Yaşlı Fizyolojisi. US Akademi; 2018. p. 223-237.
- 16.Şahin L, Aşçıoğlu M. Uyku ve uykunun düzenlenmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2013; 22(1):93-98.
- 17.Schupp M, Hanning CD. Physiology of sleep. British Journal of Anaesthesia. 2003;3(3):69-74.
- 18.Bora İH, Bican A. Uyku fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci.2007;3(23):1-6.
19. Saygın M, Özgüner MF. Uykunun mikro yapısı ve mimarisi. Uyk. Bült./Slep Bult. 2020; 1(1):19-29.
- 20.Kammoun I, Ben Saâda W, Sifaou A, Haouat E, Kandara H, Ben Salem L, et al. Change in women's eating habits during the menstrual cycle. Ann Endocrinol (Paris). 2017;78(1):33-37. PMID: 27634490.
- 21.Büyüksulu N. İştah-doygunluk metabolizmasını etkileyen faktörler. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2019;11(1):22-28.
- 22.Kaya E, Vatansever Ş. Egzersizin iştah ve iştah hormonları üzerine etkisinin incelenmesi: PubMed üzerinden yapılmış sistematik derleme. Spor Hekimliği Dergisi. 2022;57(1):51-57. doi:10.47447/tjism.0589.
- 23.Hrozanova M, Klöckner CA, Sandbakk Ø, Pallesen S, Moen F. Sex differences in sleep and influence of the menstrual cycle on women's sleep in junior endurance athletes. PLoS One. 2021;16(6):e0253376. PMID: 34138961.
- 24.Sharkey KM, Crawford SL, Kim S, Joffe H. Objective sleep interruption and reproductive hormone dynamics in the menstrual cycle. Sleep Med. 2014;15(6):688-93. PMID: 24841109.
- 25.Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, van den Heuvel OA, et al. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2020;118:669-680. PMID: 32882313.
- 26.Baker FC, Driver HS. Self-reported sleep across the menstrual cycle in young, healthy women. J Psychosom Res. 2004;56(2):239-43. PMID: 15016584.
- 27.Kravitz HM, Janssen I, Santoro N, Bromberger JT, Schocken M, Everson-Rose SA, et al. Relationship of day-to-day reproductive hormone levels to sleep in midlife women. Arch Intern Med. 2005;165(20):2370-6. PMID: 16287766.
- 28.Shechter A, Boivin DB. Sleep, hormones, and circadian rhythms throughout the menstrual cycle in healthy women and women with premenstrual dysphoric disorder. Int J Endocrinol. 2010;2010:1-17. PMID: 20145718.

29. Khazaie H, Ghadami MR, Khaledi-Paveh B, Chehri A, Nasouri M. Sleep quality in university students with premenstrual dysphoric disorder. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2016;28(3):131-138. PMID: 28638182.
30. Gupta R, Lahan V, Bansal S. Subjective sleep problems in young women suffering from premenstrual dysphoric disorder. *N Am J Med Sci*. 2012;4(11):593-5. PMID: 23181235.
31. Jehan S, Auguste E, Hussain M, Pandi-Perumal SR, Brzezinski A, Gupta R, et al. Sleep and Premenstrual Syndrome. *J Sleep Med Disord*. 2016;3(5):1061. PMID: 28239684.
32. Moderie C, Boudreau P, Shechter A, Lesperance P, Boivin DB. Effects of exogenous melatonin on sleep and circadian rhythms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Sleep*. 2021;44(12):1-11. PMID: 34240212.
33. Hachul H, Andersen ML, Bittencourt L, Santos-Silva R, Tufik S. A population-based survey on the influence of the menstrual cycle and the use of hormonal contraceptives on sleep patterns in São Paulo, Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;120(2):137-40. PMID: 23195296.
34. Stančić A, Jokić-Begić N. Psychophysical characteristics of the premenstrual period. *Coll Antropol*. 2010;34(4):1421-5. PMID: 21874732.
35. Davidsen L, Vistisen B, Astrup A. Impact of the menstrual cycle on determinants of energy balance: a putative role in weight loss attempts. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(12):1777-85. PMID: 17684511.
36. Çoban B, Karlı K. Premenstrual sendromun iştah ve besin tercihi üzerine etkileri. *Kastamonu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2023;2(2):19-28. doi: 10.59778/sbfdergisi.1312932.
37. Martini MC, Lampe JW, Slavin JL, Kurzer MS. Effect of the menstrual cycle on energy and nutrient intake. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(6):895-9. PMID: 7985630.
38. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas*. 2012;71(3):248-56. PMID: 22281161.
39. Cheikh Ismail LI, Al-Hourani H, Lightowler HJ, Aldhaheri AS, Henry CJ. Energy and nutrient intakes during different phases of the menstrual cycle in females in the United Arab Emirates. *Ann Nutr Metab*. 2009;54(2):124-8. PMID: 19321940.
40. Frank TC, Kim GL, Krzemien A, Van Vugt DA. Effect of menstrual cycle phase on corticolimbic brain activation by visual food cues. *Brain Res*. 2010;1363:81-92. PMID: 20920491.
41. McNeil J, Doucet É. Possible factors for altered energy balance across the menstrual cycle: a closer look at the severity of PMS, reward driven behaviors and leptin variations. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;163:5-10. PMID: 22464206.

42. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(Suppl 3):55-99. PMID: 12892990.
43. Reed SC, Levin FR, Evans SM. Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder). *Horm Behav*. 2008;54(1):185-93. PMID: 18413151.
44. Matsuura Y, Inoue A, Kidani M, Yasui T. Change in appetite and food craving during menstrual cycle in young students. *Int. J. Nutr. Metab*. 2020;12(2):25-30.
45. Yen JY, Liu TL, Chen IJ, Chen SY, Ko CH. Premenstrual appetite and emotional responses to foods among women with premenstrual dysphoric disorder. *Appetite*. 2018;125:18-23. PMID: 29407746.
46. Thompson BM, Hillebrandt HL, Sculley DV, Barba-Moreno L, Janse de Jonge XAK. The acute effect of the menstrual cycle and oral contraceptive cycle on measures of body composition. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(11):3051-3059. PMID: 34296342.
47. Pliner P, Fleming AS. Food intake, body weight, and sweetness preferences over the menstrual cycle in humans. *Physiol Behav*. 1983;30(4):663-6. PMID: 6878471.
48. Esin K, Köksal E, Hızlı H, Garipağaoğlu M. Menstrual döngünün vücut bileşimine etkisi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;7(2):23-27.
49. Tsai FH, Chu IH, Lin TY, Liang JM, Hsu HT, Wu WL. Preliminary evidence on the effect of Yoga on the reduction of edema in women with premenstrual syndrome. *Eur J Integr Med*. 2017;9:63-68.
50. Cumberledge EA, Myers C, Venditti JJ, Dixon CB, Andreacci JL. The effect of the menstrual cycle on body composition determined by contact-electrode bioelectrical impedance analyzers. *Int J Exerc Sci*. 2018;11(4):625-632. PMID: 29541335.
51. Hicks CS, McLester CN, Esmat TA, McLester JR. A comparison of body composition across two phases of the menstrual cycle utilizing dual-energy X-Ray absorptiometry, air displacement plethysmography, and bioelectrical impedance analysis. *Int J Exerc Sci*. 2017;10(8):1235-1249. PMID: 29399250.



## Hücre Membranı Enzimolojisi

Alpaslan Coşar<sup>1</sup>

### Özet

Bu çalışmanın ilk bölümü, “Membran Enzimolojisine Sistemik Bakış: Temel Kavramlar ve Terminoloji” başlığını taşır ve hücre zarı enzimlerinin temel kavramlarını ve terminolojisini detaylı bir şekilde ele alır. Özellikle integral membran enzimlerinin yapısal özellikleri, aktif bölgeleri, substratları, kofaktörleri ve allosterik yerleri incelenir. Bu bölümde, membran enzimlerinin biyolojik membranlara nasıl çapalandığı, aktif bölgelerinin konumları ve işlevsel rolleri, özellikle metabolik yollar, sinyal iletimi, madde taşınması ve hücrelerarası iletişim üzerine odaklanılır. Ayrıca, enzim kinetiği, inhibitörler ve aktivatörler gibi konular da ele alınarak, membran enzimlerinin biyokimyasal işleyişine ve hücre içi dinamiklere olan etkileri vurgulanır.

“Membran Enzimlerinin Moleküler Yapısı ve Sınıflandırılması” başlığı altındaki ikinci bölüm, hücre zarındaki taşıyıcı proteinler, reseptörler ve enzimler gibi farklı protein türlerinin moleküler yapısını ve işlevlerini inceler. Taşıyıcı proteinlerin aktif ve pasif taşıma sistemleri, özellikle  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz gibi önemli ATPaz türlerinin yapısı ve işlevsel mekanizmaları ele alınır. Bu bölümde, taşıyıcı proteinlerin hücre içi ve dışı maddelerin taşınmasında nasıl kritik roller oynadıkları ve ATP hidrolizi yoluyla enerji tüketerek molekülleri konsantrasyon gradyanlarına karşı nasıl taşıdıkları detaylandırılır. Reseptör proteinler, hücre dışındaki sinyalleri algılayıp hücre içi tepkilere dönüştüren moleküler yapılar olarak tanımlanır. G-Protein bağlı reseptörler (GPCR) ve tirozin kinaz bağlı reseptörler gibi çeşitli reseptör tipleri ve bunların hücre büyümesi, farklılaşma, hücre döngüsü gibi süreçlerde nasıl önemli işlevler gördükleri açıklanır. Adenilil siklaz ve guanilil siklaz gibi spesifik enzimlerin hücre içi ikincil haberci moleküllerin üretimindeki kritik rolleri ele alınır.

Üçüncü bölüm, membran enzimlerinin “Hücrel ve Fizyolojik Bağlımlar”ını, özellikle de doku ve organlardaki biyokimyasal rollerini incelemektedir. Nöronlarda, bu enzimler sinaptik iletimde ve nörotransmitter

1 Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı-ANKARA, ORCID: 0000-0002-5986-3471

metabolizmasında önemli roller oynar. Örneğin, asetilkolinesteraz, sinapslardaki asetilkolinin hidrolizinde yer alarak nörotransmitter sinyali sonlandırır. Karaciğer hücrelerinde, sitokrom P450 enzimleri gibi membran bağlı enzimler toksin ve ilaç metabolizmasında önemli rol oynar. Ayrıca, immün sistem hücrelerindeki, antijenlerin T hücrelerine sunulmasını sağlayan MHC molekülleri ve sinyal transdüksiyonunu başlatan tirozin kinazlar gibi çeşitli reseptör ve ko-stimülatör molekülleri içerir. Epitel hücrelerinde ise, besin emilimi ve elektrolit taşınmasında yer alan taşıyıcı proteinler ve disakkaridazlar gibi enzimler önemlidir. Bu enzimler, besin maddelerinin emilebilir moleküllere parçalanmasını ve hücre içine alınmasını sağlayarak bağırsak ve böbrek gibi organların işlevselliğinde kritik rol oynar.

## GİRİŞ

Membran enzimleri, hücre zarının karmaşık yapısının bir parçası olarak, lipid ve protein bileşenleri arasına yerleşmiş özel proteinlerdir. Bu enzimler, hücrelerin yaşamsal işlevlerini sürdürebilmeleri için gereken spesifik biyokimyasal reaksiyonları hızlandırır ve katalize eder. Hücre zarında yer alan bu enzimler, hücre içi ve dışı ortamlar arasındaki karmaşık etkileşimlerde merkezi bir rol oynarlar. Bunlar, hücre içindeki sinyal iletiminden, besinlerin ve atık ürünlerin hücre içine ve dışına taşınmasına kadar çok çeşitli süreçleri düzenlerler. Ayrıca, hücre büyümesi, bölünme ve ölüm gibi hayati öneme sahip süreçleri kontrol ederken, hücrenin çevresel değişikliklere uyum sağlamasını da sağlarlar [1].

Membran enzimlerinin çalışma mekanizmaları, hücrelerin çevrelerine nasıl tepki verdikleri ve bu tepkilerin nasıl düzenlendiği konusunda temel bilgiler sunar. Örneğin, bu enzimler sayesinde hücreler, dış ortamdaki değişikliklere hızla yanıt vererek, uygun biyokimyasal tepkileri başlatabilirler. Bu tepkiler, hücrenin hayatta kalması ve sağlıklı bir şekilde işlev görmesi için kritik öneme sahiptir.

Membran enzimlerine yönelik araştırmalar hem temel bilimlerde hem de uygulamalı tıpta devamlı olarak ilerlemekte ve yeni tedavi yöntemleri, ilaçlar ve terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır [2]. Örneğin, kanser, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi metabolik bozukluklarla bağlantılı olan enzimlerin işlevişiminin bozulması, bu hastalıkların temelinde yatan mekanizmaların anlaşılmasında önemli ipuçları sağlar [3]. Bu bilgiler, hastalıkların erken teşhis edilmesi, tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve hatta önlenmesi yönünde yeni stratejilerin oluşturulmasına olanak tanır.

Günümüzde, hücre membranı enzimolojisinin önemi ve anlayışı, yapısal biyolojideki ilerlemeler ve biyokimyasal çalışmalarla daha iyi kavranmıştır.

## 1. MEMBRAN ENZİMOLOJİSİNE SİSTEMATİK BAKIŞ: TEMEL KAVRAMLAR VE TERMİNOLOJİ

### 1.1. Temel Kavramlar

*İntegral Membran Enzimleri*

*Aktif Bölge*

*Substrat*

*Kofaktör*

*Allosterik Yer*

#### 1.1.1. İntegral Membran Enzimleri

Biyolojik membranlara çapalanmış veya membranın lipid çift katmanı içine gömülü proteinlerdir [4]. Bu enzimler, hücre içi ve hücrelerarası süreçlerde katalitik roller üstlenir. Membran enzimlerinin temel özellikleri ve işlevleri aşağıda detaylandırılmıştır:

##### 1.1.1.1. Yapısal Özellikler

**Membrana Çapalanma:** Bazı membran enzimleri, hidrofobik amino asit dizileri aracılığıyla doğrudan lipid çift katmana gömülür. Diğerleri, lipid modifikasyonları (örneğin, GPI ankörleri) veya protein-protein etkileşimleri yoluyla membrana bağlanır.

**Transmembran Bölgeler:** Çoğu membran enzimi, bir veya birden fazla transmembran bölgeye sahiptir. Bu bölgeler, enzimin membran içinde stabilize olmasını ve hücre içi ile dışı arasında etkin bir şekilde yerleşmesini sağlar.

**Aktif Bölgelerin Yerleşimi:** Membran enzimlerinin aktif bölgeleri genellikle hücre dışı, hücre içi veya membranın iç bölgesinde yer alır. Aktif bölgenin konumu, enzimin işlevi ve etkileştiği substratlarla yakından ilişkilidir.

##### 1.1.1.2. İşlevsel Roller

**Metabolik Yollar:** Membran enzimleri, hücre metabolizmasının temel yönlerinde rol oynar. Örneğin, elektron taşıma zinciri ve ATP üretimi gibi enerji metabolizmasının kritik aşamaları membran enzimleri tarafından gerçekleştirilir.

**Sinyal İletimi:** Hücre sinyal iletimi, membran enzimleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu enzimler, hücre dışı sinyalleri algılayabilir ve bu sinyalleri hücre içi tepkilere dönüştürebilir.



**Madde Taşınması ve Alışverişi:** Hücre içi ve hücre dışı arasındaki madde taşınmasında önemli rol oynar. Örneğin, iyon pompaları ve kanalları, hücre içi iyon konsantrasyonunun düzenlenmesinde kritik işlevlere sahiptir.

**Hücrelerarası İletişim:** Hücreler arası iletişim ve adhezyon, membran enzimlerinin yardımıyla gerçekleşir. Bu enzimler, hücrelerin birbirine bağlanmasını ve hücrelerarası sinyallerin iletilmesini sağlar.

### **1.1.2. Aktif Bölge**

Enzimin substratının bağlandığı ve kimyasal reaksiyonun gerçekleştiği bölgedir. Aktif bölge, genellikle enzimin üç boyutlu yapısında özelleşmiş bir cep veya yuvadır.

Aktif bölge, bir enzimin en kritik bölgelerinden biridir ve enzimlerin katalitik işlevlerini yerine getirmelerinde merkezi bir rol oynar [5]. Bu bölge, enzimin substratı ile etkileşime girdiği ve kimyasal reaksiyonların gerçekleştiği özelleşmiş bir alandır.

#### *1.1.2.1. Özellikleri*

**Yapısal Uyum:** Aktif bölge, genellikle enzimin üç boyutlu yapısında özelleşmiş bir cep veya yuvadır. Bu yapı, substratın moleküler yapısıyla uyumlu olacak şekilde evrimleşmiştir.

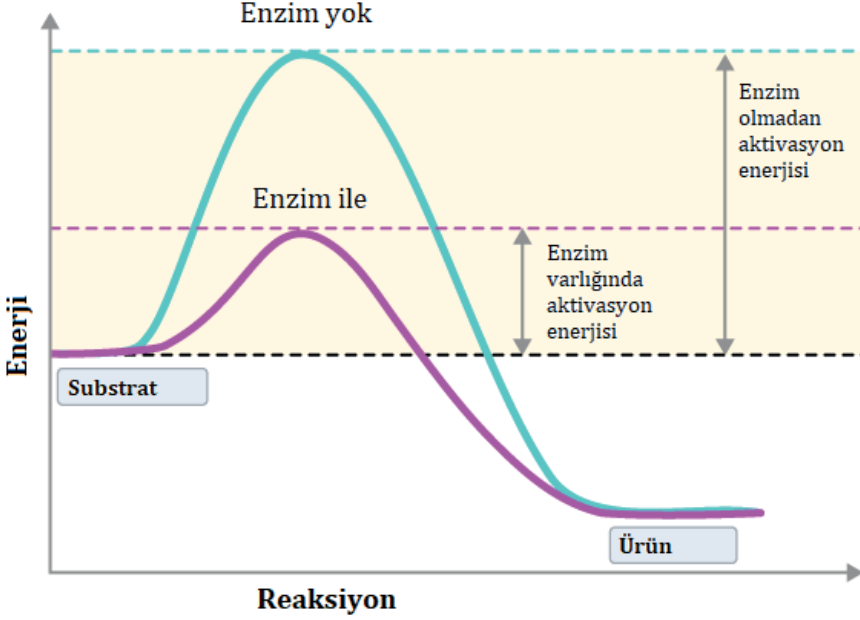
**Substrat Spesifitesi:** Aktif bölge, genellikle yüksek derecede substrat spesifikliğine sahiptir. Bu, enzimin sadece belirli bir substratı veya substrat grubunu işleyebileceği anlamına gelir.

**Etkileşim Türleri:** Substrat, aktif bölgeye genellikle hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler, iyonik bağlar ve Van der Waals kuvvetleri aracılığıyla bağlanır. Bu etkileşimler, substratın aktif bölgeye doğru şekilde oturmasını sağlar.

#### *1.1.2.2. İşlevleri*

**Kataliz:** Aktif bölge, kimyasal reaksiyonun gerçekleştiği yerdir. Enzim, substratın kimyasal bağlarını değiştirerek reaksiyonu katalizler.

**Enerji Bariyerinin Düşürülmesi:** Enzimler, reaksiyonların enerji bariyerini düşürerek, reaksiyonun daha düşük enerji seviyelerinde ve daha hızlı gerçekleşmesini sağlar (Şekil 1).



Şekil 1. Enzim varlığında aktivasyon enerjisi düşer.

**Geçici Kompleks Oluşumu:** Enzim ve substrat arasında geçici bir kompleks oluşur. Bu kompleks, reaksiyonun ürünlerine dönüşmeden önce, substratın kimyasal dönüşümünü geçirdiği geçiş halidir.

**Reaksiyon Mekanizması:** Aktif bölge, reaksiyonun mekanizmasını belirler. Bu, substratın hangi kimyasal dönüşümlere uğrayacağını ve hangi ürünlerin oluşacağını içerir.

### 1.1.3. Substrat

Enzim tarafından dönüştürülen moleküldür. Substrat, enzimin aktif bölgesine özgül bir şekilde bağlanır ve burada kimyasal bir reaksiyona uğrar [6]. Substratların enzimlerle etkileşimleri, biyokimyasal reaksiyonların temelini oluşturur ve bu etkileşimlerin anlaşılması, hücre metabolizmasının ve enzim mekanizmalarının daha iyi kavranmasını sağlar. Ayrıca, farmakoloji ve biyoteknoloji alanlarında, substrat-enzim etkileşimlerinin anlaşılması, etkili ilaçlar ve biyokimyasal uygulamalar geliştirmek için temel bir alan oluşturur.

### 1.1.3.1. Özellikleri

**Kimyasal Yapı:** Substratlar, genellikle enzimin aktif bölgesinin özgül yapısına uygun olarak seçilir. Bu uyum, substratın moleküler yapısı ile aktif bölgenin yapısal özellikleri arasındaki etkileşimlere dayanır.

**Özgül Bağlanma:** Substrat, enzimin aktif bölgesine özgül bir şekilde bağlanır. Bu bağlanma, genellikle sıkı ve geçici bir etkileşim içerir ve reaksiyonun spesifikliğini belirler.

**Reaksiyon Öncesi Durum:** Substrat, enzime bağlandığında, kimyasal reaksiyon gerçekleşmeden önceki durumdadır. Bu durum, substratın enzimatik dönüşümü için gerekli olan enerji düzeyini belirler.

### 1.1.3.2. İşlevleri

**Kimyasal Dönüşüm:** Substrat, enzimin katalizlediği kimyasal reaksiyonda dönüşüme uğrar. Bu dönüşüm, substratın kimyasal bağlarının kesilmesi, yeniden düzenlenmesi veya yeni bağların oluşturulması şeklinde olabilir.

**Ürün Oluşumu:** Kimyasal reaksiyon sonucunda, substrat dönüşerek bir veya birden fazla ürüne dönüşür. Bu ürünler, enzim tarafından serbest bırakılır ve hücresel süreçlerde kullanılabilir.

**Enzimatik Kinetikler:** Substratın konsantrasyonu, enzimatik reaksiyonun hızını etkileyen önemli bir faktördür. Substrat konsantrasyonunun artması genellikle reaksiyon hızının artmasına yol açar, ancak bir noktadan sonra doyma (satürasyon) etkisi gözlemlenir.

### 1.1.4. Kofaktör

Kofaktörler, enzimlerin katalitik aktivitelerini yerine getirebilmeleri için gereken, ancak protein olmayan moleküllerdir [7]. Kofaktörler, metal iyonları veya organik moleküller (koenzimler) olabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Enzim kofaktörleri

Kofaktör	Enzim
<b>Koenzim</b>	
Tiamin pirofosfat	Piruvat dehidrojenaz
Flavin adenin nükleotid	Monoamin oksidaz
Nikotinamid adenin dinükleotid	Laktat dehidrojenaz
Piridoksal fosfat	Glikojen fosforilaz
Koenzim A (CoA)	Asetil CoA karboksilaz
Biyotin	Piruvat karboksilaz
5 -Deoksiadenozil kobalamin	Metilmalonil mutaz
Tetrahidrofolat	Timidilat sentaz
<b>Metal</b>	
Zn <sup>2+</sup>	Karbonik anhidraz
Zn <sup>2+</sup>	Karboksipeptidaz
Mg <sup>2+</sup>	EcoRV
Mg <sup>2+</sup>	Heksokinaz
Ni <sup>2+</sup>	Üreaz
Mo	Nitrat redüktaz
Se	Glutasyon peroksidaz
Mn <sup>2+</sup>	Süperoksit dismutaz
K <sup>+</sup>	Propiyonil CoA karboksilaz

Bu moleküller, enzimlerin işlevselliği için hayati öneme sahip olup, genellikle enzimin aktif bölgesinde veya yakınında yer alır. Kofaktörlerin temel özellikleri ve işlevleri şu şekildedir:

#### 1.1.4.1. Özellikleri

**Kimyasal Yapı:** Kofaktörler, çeşitli kimyasal yapı ve özelliklere sahip olabilir. Bunlar arasında metal iyonları (örneğin, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>) ve organik moleküller (örneğin, vitaminlerden türeyen koenzimler) bulunur.

**Enzimle Etkileşimi:** Kofaktörler, genellikle enzimin aktif bölgesine sıkı bir şekilde bağlanır veya enzime geçici olarak bağlanarak reaksiyon sırasında yer alır. Bazı kofaktörler doğrudan enzimle kovalent bağlar oluştururken, bazıları yalnızca elektrostatik veya hidrojen bağları ile etkileşir.

**Çeşitlilik ve Spesifik Bölge:** Farklı enzimler, farklı kofaktörler gerektirir. Bu çeşitlilik, enzimlerin katalizlediği reaksiyonların spesifitelerini ve mekanizmalarını belirler.

#### 1.1.4.2. İşlevleri

**Katalitik Aktivite:** Kofaktörler, enzimin katalitik aktivitesini artırır veya mümkün kılar. Bu, substratın bağlanmasını kolaylaştırmak, kimyasal reaksiyon için gerekli olan enerjiyi sağlamak veya reaksiyon mekanizmasını desteklemek şeklinde olabilir.

**Elektron Transferi:** Özellikle metal iyonları içeren kofaktörler, redoks reaksiyonlarında elektron transferinde önemli rol oynar. Bu, enerji üretimi ve çeşitli metabolik süreçlerde kritik öneme sahiptir.

**Konformasyonel Değişiklikler:** Bazı kofaktörler, enzimin üç boyutlu yapısını stabilize eder veya konformasyonel değişikliklere yol açarak enzimin daha etkin bir şekilde çalışmasını sağlar.

#### 1.1.5. Allosterik Yer

Allosterik yer, enzimlerin düzenlenmesinde kritik bir role sahip olan ve enzimin aktif bölgesinden farklı bir bölgesinde bulunan özelleşmiş bir alandır [8]. Bu bölgeye bağlanan moleküller, enzimin aktivitesini indirekt yollarla modüle ederler, enzimin aktivitesini artırabilir veya azaltabilir.

##### 1.1.5.1. Özellikleri

**Konum:** Allosterik yerler, enzimin aktif bölgesinden farklı, genellikle uzak bölgelerde yer alır. Bu yerler, enzimin üç boyutlu yapısının farklı kısımlarında bulunabilir.

**Düzenleyici Moleküller:** Allosterik yerlere bağlanan moleküller genellikle küçük organik moleküller, iyonlar veya diğer proteinlerdir. Bu moleküller, enzimin aktivitesini düzenleyerek biyolojik süreçlerin kontrolünde önemli bir rol oynar.

**Spesifisite ve Çeşitlilik:** Farklı enzimler, farklı allosterik düzenleyicilere özgül allosterik yerlere sahip olabilir. Bu, hücresel düzeyde ince ayarlanmış metabolik kontrolün sağlanmasını mümkün kılar.

##### 1.1.5.2. İşlevleri

**Enzim Aktivitesinin Modülasyonu:** Allosterik düzenleyiciler, enzimin aktivitesini artırabilir (aktivatörler) veya azaltabilir (inhibitörler). Bu modülasyon, genellikle enzimin konformasyonunda değişikliklere yol açarak gerçekleşir.

**Geri Besleme Kontrolü:** Allosterik yerler, metabolik yolların geri besleme mekanizmalarında temel bir role sahiptir. Ürünün fazlalığı veya eksikliği,

ilgili enzimlerin aktivitesini allosterik olarak düzenleyerek metabolik dengeyi sağlar.

**Hücrel Yanıtların Koordinasyonu:** Allosterik düzenleyiciler, hücrel yanıtların ve metabolik yolların koordinasyonunda önemli bir rol oynar. Bu, hücrenin çevresel değişikliklere ve iç sinyallere uyumlu bir şekilde yanıt vermesini sağlar.

## 1.2. Terminoloji

*Enzim Kinetiği*

*İnhibitörler ve Aktivatörler*

*Sinyal İletimi*

*Membran Dinamikleri*

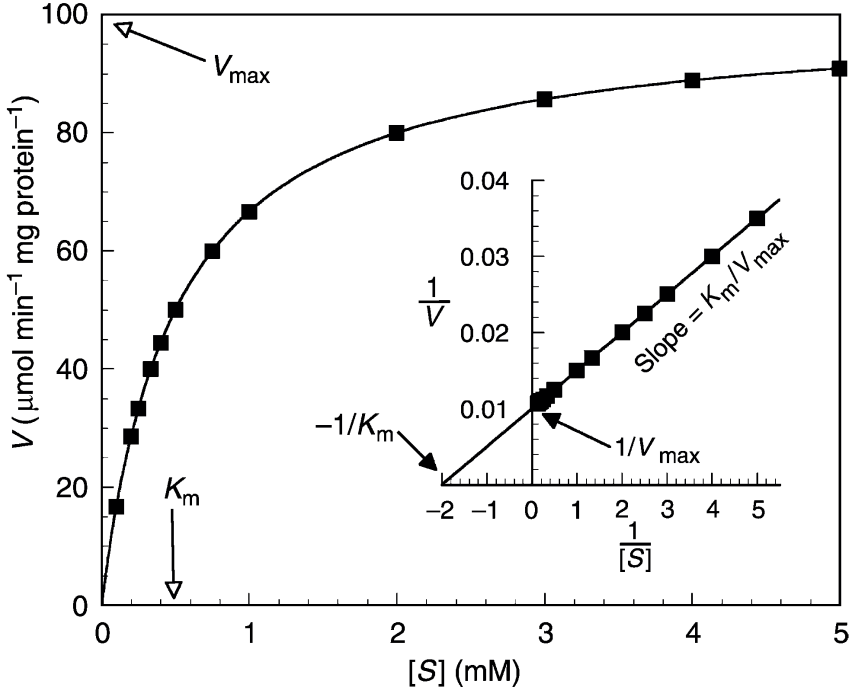
### 1.2.1. Enzim Kinetiği

Enzim kinetiği, enzimatik reaksiyonların hızını ve bu hızı etkileyen çeşitli faktörleri inceleyen bir bilim dalıdır. Enzim kinetiği, substrat konsantrasyonu, enzim aktivitesi ve çevresel koşulların enzim reaksiyonları üzerindeki etkilerini inceler. Bu alanda yapılan çalışmalar, enzimlerin substratları ile nasıl etkileştiğini ve bu etkileşimlerin hücrel süreçlere nasıl katkı sağladığını anlamada temel bir rol oynar. Enzim kinetiğinin ana odak noktaları ve etkileyen faktörler aşağıda detaylandırılmıştır:

#### 1.2.1.1. Ana Odak Noktaları

**Reaksiyon Hızı:** Enzim kinetiği, bir enzimin substratını ne kadar hızlı işlediğini inceler. Bu, enzim tarafından birim zamanda dönüştürülen substrat miktarı olarak ölçülür.

**Hız Sabitleri:** Reaksiyon hızını tanımlayan sabitler, enzimin katalitik verimliliğini ve substratla olan etkileşiminin doğasını gösterir. Örneğin, Michaelis-Menten kinetiği, enzimlerin substratları ile nasıl etkileştiğini modellemek için kullanılır (Şekil 2).



Şekil 2.  $K_m$ 'si  $0,5 \text{ mM}$  ve  $V_{max}$ 'ı  $100 \text{ mmol min}^{-1} \text{ mg}^{-1}$  protein olan bir enzim için ürünün yokluğunda başlangıç hızına karşı substrat konsantrasyonunun teorik grafiği.  $v$ 'nin  $V_{max}$ 'ın %50'si olduğu  $[S]$  (yani,  $[S]_{0,5}$ )  $K_m$ 'ye eşdeğerdir. Grafiğin eğriligi, kinetik sabitlerin mutlak değerlerinden bağımsız olarak Henri-Michaelis-Menten kinetiğine uyan tüm enzimler için aynıdır. Örneğin, %90  $V_{max}$  ( $[S]_{0,9}$ ) veren substrat konsantrasyonunun, %10  $V_{max}$  ( $[S]_{0,1}$ ) veren substrat konsantrasyonuna oranı her zaman 81'dir. Benzer şekilde,  $[S]_{0,75}/[S]_{0,5}$  oranı her zaman 3'tür.  $V_{max}$ 'ın görsel olarak belirlenmesinin zor olduğunu unutmayın. Ancak  $v = V_{max} * [S] / (K_m + [S])$ 'ye bilgisayar destekli uyum hem  $V_{max}$ 'ı hem de  $K_m$ 'yi döndürecektir. Verilerin çift yönlü grafiği. Hem birincil grafiği hem de çift karşılıklı grafiği oluşturmak için geniş bir substrat konsantrasyon aralığına ihtiyaç vardır çünkü bir grafikte eşit aralıklarla yer alan  $[S]$  değerleri diğerinde eşit aralıklarla yer almaz.

Dinamikler: Enzim kinetiği, reaksiyonun başlangıcından denge durumuna ulaşana kadar olan dinamikleri inceler. Bu, substrat ve ürün konsantrasyonlarının zamanla nasıl değiştiğini içerir.

#### 1.2.1.2. Etkileyen Faktörler

Substrat Konsantrasyonu: Substratın konsantrasyonu, enzimatik reaksiyon hızını doğrudan etkiler. Genellikle, substrat konsantrasyonu arttıkça reaksiyon hızı da artar, ancak bir noktada saturasyon etkisi gözlemlenir.

**Enzim Aktivitesi:** Enzimin kendisinin konsantrasyonu ve aktivitesi de reaksiyon hızını etkiler. Enzim miktarının artması genellikle reaksiyon hızını artırır.

**Çevresel Koşullar:** Sıcaklık, pH ve iyonik kuvvet gibi çevresel faktörler, enzimin konformasyonunu ve dolayısıyla katalitik aktivitesini etkileyebilir. Bu faktörler, enzimlerin optimal koşullar altında çalışmasını belirler.

**İnhibitörler ve Aktivatörler:** Kimyasal inhibitörler ve aktivatörler, enzimatik reaksiyon hızını düzenleyebilir. Bu moleküller, enzimin aktif bölgesine veya allosterik yerlerine bağlanarak etki gösterir.

### 1.2.2. İnhibitörler ve Aktivatörler

İnhibitörler ve aktivatörler, enzim aktivitesini düzenleyen moleküller mekanizmaların temel unsurlarıdır. İnhibitörler, enzimin aktivitesini azaltan moleküllerdir. Aktivatörler ise enzimin aktivitesini artıran bileşiklerdir. Bu moleküller, enzimlerin biyolojik işlevlerini modüle ederek hücrel süreçlerin düzenlenmesine katkıda bulunur. İnhibitörler ve aktivatörlerin temel özellikleri ve işlevleri aşağıda açıklanmıştır:

#### 1.2.2.1. İnhibitörler

**Tanım ve İşlev:** İnhibitörler, enzimlerin aktivitelerini azaltan veya durduran moleküllerdir. Bu moleküller, enzimlerin substratlarına bağlanmasını engelleyerek veya enzimatik reaksiyon mekanizmasını bozarak çalışır.

**Etki Mekanizmaları:** İnhibitörler, enzimlerle çeşitli yollarla etkileşime girer. Reversibl (geri dönüşümlü) ve irreversibl (geri dönüşümsüz) inhibitörler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Reversibl inhibitörler geçici olarak enzimle etkileşirken, irreversibl inhibitörler enzimi kalıcı olarak inaktive eder.

**Kullanım Alanları:** İnhibitörler, ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılır. Örneğin, bazı hipertansiyon ilaçları ve kanser tedavisinde kullanılan ajanlar, spesifik enzim inhibitörleridir.

#### 1.2.2.2. Aktivatörler

**Tanım ve İşlev:** Aktivatörler, enzimin aktivitesini artıran bileşiklerdir. Bu moleküller, enzimin daha etkin bir şekilde çalışmasını sağlayarak hücrel reaksiyonları hızlandırabilir.

**Etki Mekanizmaları:** Aktivatörler genellikle enzimin allosterik yerlerine bağlanarak veya enzimin konformasyonunu değiştirerek etki gösterir.



Bu etkileşimler, enzimin substratına daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayabilir.

### 1.2.3. Sinyal İletimi

Sinyal iletimi, hücrelerin çevresel sinyallere yanıt verme mekanizmalarının temelini oluşturur. Bu süreç, hücre dışındaki sinyallerin hücre içi tepkilere dönüştürülmesini içerir ve hücrelerin çevresel değişikliklere uyum sağlamasında kritik bir rol oynar. Sinyal iletiminin ana özellikleri ve membran enzimlerinin bu süreçteki rolleri aşağıda açıklanmıştır:

#### 1.2.3.1. Ana Özellikleri

**Sinyal Alınması:** Sinyal iletim süreci genellikle, hücre dışı bir sinyalin (örneğin, bir hormon veya nörotransmitter) hücre yüzeyindeki bir reseptöre bağlanmasıyla başlar.

**Sinyal Transdüksiyonu:** Sinyal, reseptörden hücre içindeki diğer moleküllere iletilir. Bu, genellikle bir dizi moleküler etkileşim ve kimyasal değişiklikler aracılığıyla gerçekleşir.

**Hücre İçi Yanıt:** Sinyal iletimi sonunda, hücre içinde belirli bir yanıt üretilir. Bu yanıt, gen ifadesinin değişmesi, enzim aktivitesinin modülasyonu veya hücrenin davranışında değişiklikler olabilir.

#### 1.2.3.2. Membran Enzimlerinin Rollerini

**Sinyal Alıcıları:** Membran enzimleri, özellikle hücre yüzeyindeki reseptörler, hücre dışı sinyalleri algılama ve hücre içine iletilmesinde önemli roller üstlenir.

**Kaskad Aktivasyonu:** Bazı membran enzimleri, sinyal transdüksiyon kaskadlarını aktive ederek, hücre içi ikincil habercilerin (örn. cAMP) üretilmesini sağlar.

**Hücre İçi Dinamiklerin Modülasyonu:** Sinyal iletiminde yer alan membran enzimleri, hücre içi dinamikleri etkileyerek, hücrenin çeşitli fonksiyonları ve yanıtları üzerinde doğrudan etki gösterir.

Sinyal iletimi, hücre biyolojisi ve fizyolojisinin anlaşılmasında temel bir konsepttir ve hücrelerin çevresel uyarılara nasıl tepki verdiğinin anlaşılmasında kritik bir rol oynar. Bu süreç, hücrelerin fonksiyonlarını düzenlemek, büyümeyi kontrol etmek ve çevresel değişikliklere uyum sağlamak için temel bir mekanizmadır. Membran enzimlerinin bu süreçteki rollerinin anlaşılması, moleküler biyoloji, biyokimya ve tıbbi araştırmalar için önemli bir çalışma alanı oluşturur.

### 1.2.4. Membran Dinamikleri

Membran dinamikleri, biyolojik membranların yapısında ve bileşiminde zamanla meydana gelen değişiklikleri inceleyen bir terimdir. Bu dinamikler, hücrenin çevresel koşullara adaptasyonunu, membran proteinlerinin düzenlenmesini ve hücresel süreçlerin etkinliğini doğrudan etkiler. Membran dinamiklerinin temel özellikleri ve işlevlerine aşağıda değinilmiştir:

#### 1.2.4.1. Temel Özellikleri

**Yapısal Değişiklikler:** Membran dinamikleri, lipid ve protein bileşenlerinin yeniden düzenlenmesini, membranın sıvılığının ve esnekliğinin değişimini içerir. Bu değişiklikler, hücrenin çevresel uyarılara ve iç sinyallere yanıt verme yeteneğini etkiler.

**Bileşenlerin Dağılımı:** Membran içindeki proteinlerin ve lipidlerin dağılımı ve yerleşimi, hücrenin fonksiyonel bölgelerini ve sinyal iletim yollarını etkiler.

**Membran Trafığı:** Membran dinamikleri, veziküler taşıma ve endositoz gibi süreçlerle ilişkilidir. Bu süreçler, hücrenin madde alışverişini ve yüzey reseptörlerinin düzenlenmesini sağlar.

#### 1.2.4.2. İşlevleri

**Çevresel Yanıt:** Membran dinamikleri, hücrenin çevresel değişikliklere (örneğin, sıcaklık, basınç, kimyasal uyarılar) nasıl tepki verdiğini belirler. Hücre, membran yapısını ve bileşimini değiştirerek bu değişikliklere uyum sağlar.

**Membran Proteinlerinin Düzenlenmesi:** Membran proteinlerinin yerleşimi ve hareketi, hücre içi sinyal iletimi, madde taşımacılığı ve hücrelerarası etkileşimlerde önemli rol oynar.

**Hücresel Süreçlerin Koordinasyonu:** Membran dinamikleri, hücre bölünmesi, fagositoz ve hücre hareketliliği gibi çeşitli hücresel süreçlerle entegre bir şekilde çalışır.

## 2. MEMBRAN ENZİMLERİNİN MOLEKÜLER YAPISI VE SINIFLANDIRILMASI

### *Taşıyıcı Proteinler*

### *Reseptörler*

### *Enzimler*

## 2.1. Taşıyıcı Proteinler

Taşıyıcı proteinler, hücre membranı boyunca belirli moleküllerin aktif veya pasif taşınmasını sağlayan proteinlerdir. Bu proteinlerin özellikleri şöyledir:

### 2.1.1. Aktif Taşıma Sistemleri

Bu sistemler, genellikle ATP hidrolizi yoluyla enerji tüketir ve molekülleri onların konsantrasyon gradyanına karşı taşır. Örneğin,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz, hücre içindeki  $\text{Na}^+$ 'yi dışarı pompalarken,  $\text{K}^+$ 'yi içeri alır, bu da hücre içi ve dışı arasında elektriksel ve osmotik dengenin korunmasında kritik öneme sahiptir.

Organizmalarda üç ana ATPaz türü bulunmaktadır:

#### 2.1.1.1. P-Tipi ATPaz'lar

Bu enzimler, iyon taşıma işlevine sahip ve yaklaşık 100 kDa ağırlığında olan proteinlerdir. İki ana konformasyonel yapıya (E1 ve E2) sahip bu enzimlerde, bir aspartat biriminin fosforlanması önemli bir rol oynar. Vanadat (vanadyumun oksit formu) tarafından inhibe edilebilen bu enzimlerin örnekleri arasında  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz,  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  ATPaz ve  $\text{H}^+-\text{K}^+$  ATPaz yer alır. Bu enzimler, hücre içindeki iyon dengesini düzenleyerek birçok hücresel işlevin gerçekleşmesine yardımcı olur.

#### 2.1.1.2. V-Tipi ATPaz

Bu ATPazlar, özellikle proton ( $\text{H}^+$ ) taşıyan ve büyük yapılara sahip enzimlerdir. Genellikle mantarlar ve mayalardaki vakuollerde bulunurlar ve oldukça ağır moleküllerdir (400 kDa'dan büyük). Bunlar, ATP hidrolizinin yanı sıra proton translokasyonunu da gerçekleştiren farklı alt birimler içerir. Asidifikasyon süreçlerinde önemli rolleri vardır.

#### 2.1.1.3. F-Tipi ATPaz

Bu enzimler, Fo ve F1 adında iki ana üniteden oluşur ve proton gradiyenti sayesinde ATP sentezlerler. Genellikle mitokondri ve bakteri zarlarında bulunurlar ve enerji üretiminde kritik bir role sahiptirler.

### 2.1.2. Pasif Taşıma Sistemleri

Bu taşıma mekanizmaları, moleküllerin konsantrasyon gradyanları boyunca hareket etmesini sağlar ve enerji tüketmez. Örneğin, glukoz taşıyıcıları, hücre içine glukozun difüzyonunu kolaylaştırır.

### 2.1.3. Regülasyon ve Kontrol

Taşıyıcı proteinler, hücrenin metabolik ihtiyaçlarına göre düzenlenir ve hücre içi sinyal yolları, hormonal düzenlemeler veya diğer çevresel etkenler tarafından modüle edilebilir.

## 2.2. Reseptörler

Hücre membranındaki reseptör proteinleri, hücre dışı ortamdaki gelen sinyalleri algılama ve bu sinyalleri hücre içi yanıtlara dönüştürme görevini üstlenir [9]. Bu reseptörler, hücrenin çevresel değişikliklere uyum sağlaması ve uygun biyolojik yanıtları geliştirmesi için hayati öneme sahiptir. Örneğin, G proteini bağlı reseptörler (GPCR) ve tirozin kinaz reseptörleri bu gruba dahildir.

### 2.2.1. Reseptör Proteinlerinin Temel Özellikleri

**Çeşitlilik ve Spesifisite:** Reseptör proteinler, çeşitli yapısal sınıflara ayrılır ve her biri belirli ligandları (örneğin, hormonlar, nörotransmitterler, sitokinler) tanıma kapasitesine sahiptir. Bu spesifisite, hücrenin çeşitli sinyallere özgül yanıtlar geliştirmesini sağlar.

**Yapısal Özellikler:** Reseptörler, genellikle transmembran proteinlerdir ve hücre membranını bir veya daha fazla kez geçebilir. Bu yapısal özellik, reseptörlerin hücre dışı sinyalleri hücre içine iletebilmesini mümkün kılar.

**Sinyal Transdüksiyonu:** Reseptörlerin ligandla etkileşimi, hücre içi sinyal transdüksiyon kaskadlarını tetikler. Bu süreçler, gen ifadesinde değişiklikler, enzim aktivitelerinde modifikasyonlar ve hücre davranışlarında değişimler gibi yanıtları içerir.

### 2.2.2. Reseptör Tipleri ve İşlevleri

#### 2.2.2.1. G-Protein Bağlı Reseptörler (GPCR)

Bu reseptörler, hücrelerin çevresel sinyallere tepki vermesinde merkezi bir rol oynayan, hücre zarında bulunan büyük bir protein ailesidir. Birçok fizyolojik sürecin ve hücre yanıtının düzenlenmesinde önemlidir. Hücre dışı ligandların bağlanmasıyla G-proteinlerini aktive eder ve çeşitli hücre içi sinyal yollarını başlatır. Çeşitli efektör proteinler üzerinden etkili olurlar: adenil siklaz, guanil siklaz, fosfolipaz C ve iyon kanalları. GPCR'lar, koku algılama, tat hissi, nörotransmitter sinyalizasyonu ve birçok hormonun etkilerini araçlar.

### Yapısal Özellikler

**Yapı:** GPCR'lar, hücre zarında yedi transmembran bölgeye sahip proteinlerdir. Bu yapı, hücre dışı ligandların algılanmasını ve hücre içi sinyal iletimini sağlar.

**Ligand Çeşitliliği:** Bu reseptörler, çok çeşitli ligandları (örneğin, hormonlar, nörotransmitterler, iyonlar, ışık ve koku molekülleri) tanıyabilir ve buna tepki verebilir.

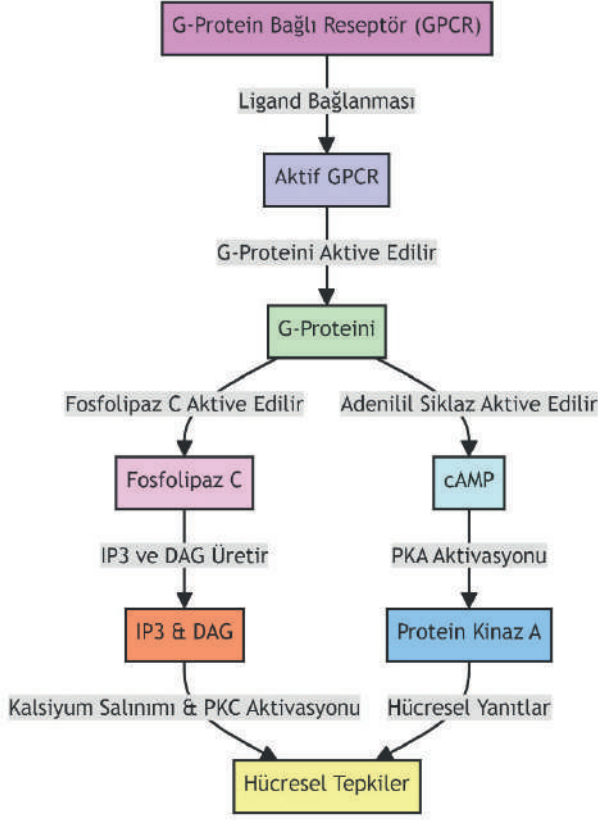
### İşlevsel Mekanizma

**Ligand Bağlanması:** Bir ligand GPCR'a bağlandığında, reseptörün konformasyonu değişir. Bu değişiklik, hücre içindeki G-proteinin aktive olmasına yol açar.

**G-Protein Aktivasyonu:** Aktive olan G-protein, GDP'yi bırakır ve GTP'yi bağlar. Bu, G-proteinin alt ünitelerinin ayrılmasına ve hücre içindeki çeşitli hedef proteinlerle etkileşime girmesine neden olur.

**Efektör Proteinlerin Aktivasyonu:** G-proteinin aktive edilmesi, çeşitli efektör proteinlerin (örneğin, adenil siklaz, guanil siklaz, fosfolipaz C ve iyon kanalları) aktivasyonuna yol açar.

**Sinyal Yayılması:** Bu efektör proteinler, hücre içi ikincil habercilerin (örneğin, cAMP, cGMP, IP<sub>3</sub>, DAG) oluşumunu tetikler, bu da hücre içi sinyal yollarını aktive eder (Şekil 3).



**Şekil 3. G-Protein Bağlı Reseptör (GPCR):** Ligandın bağlanmasıyla aktive olur. Aktif GPCR: GPCR'nin aktive olması, G-proteinini aktive eder. G-Proteini: G-proteini, adenilil siklazı ve fosfolipaz C'yi aktive eder. Adenilil Siklazı Aktivasyonu: cAMP (siklik adenozin monofosfat) üretir. Fosfolipaz C Aktivasyonu: IP3 (inositol trifosfat) ve DAG (diasilgliserol) üretir. cAMP: Protein Kinaz A (PKA) aktivasyonuna yol açar. IP3 ve DAG: Kalsiyum salınımını ve Protein Kinaz C (PKC) aktivasyonunu tetikler. Hücresel Tepkiler: Bu ikincil haberciler, çeşitli hücresel yanıtları tetikler.

### Fizyolojik Önemi

**Koku ve Tat Algısı:** GPCR'lar, koku ve tat hissini algılayan hücrelerde önemli rol oynar.

**Nörotransmitter Sinyalizasyonu:** Sinir sisteminde, GPCR'lar nörotransmitterlerin etkilerini aracılar ve nöronlar arası iletişimi sağlar.

**Hormon Etkileşimleri:** Birçok hormon, hücre fonksiyonlarını düzenlemek için GPCR'ları hedef alır.

## Klinik Açıdan Önemi

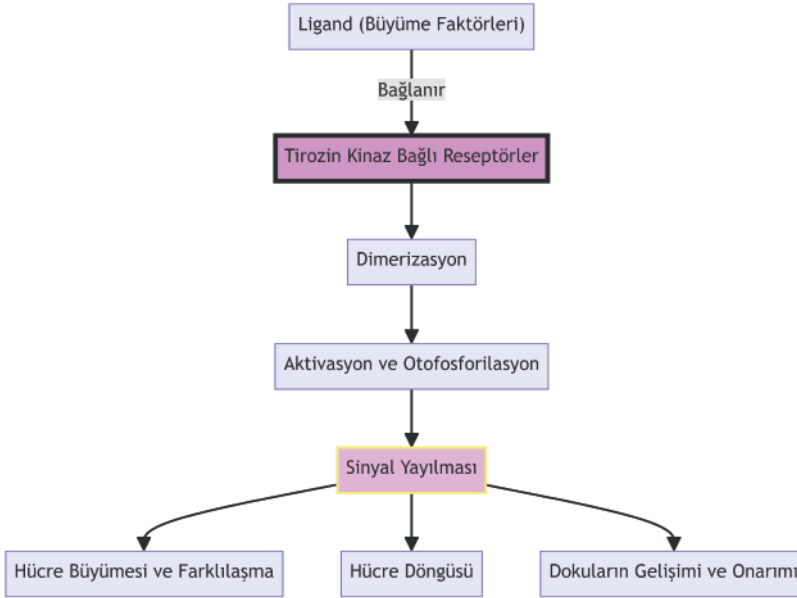
GPCR'lar, ilaç geliştirme çalışmalarında popüler hedeflerdir. Birçok ilaç, bu reseptörlerin aktivitesini modüle ederek terapötik etkilerini gösterir. GPCR'ların işlev bozuklukları, çeşitli hastalıkların (örneğin, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörolojik bozukluklar) gelişimine katkıda bulunabilir. Genel olarak, GPCR'lar, hücrelerin çevresel sinyallere yanıt verme kapasitesinin temelini oluşturur ve biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde hayati bir rol oynar.

### 2.2.2.2. Tirozin Kinaz Bağlı Reseptörler

#### Yapısal Özellikler

**Tirozin Kinaz Aktivitesi:** Bu reseptörlerin en belirgin özelliği, tirozin kinaz aktivitesine sahip olmalarıdır. Bu aktivite, reseptörün kendisine veya başka proteinlere spesifik tirozin kalıntılarını fosfat gruplarını ekleyebilmesini sağlar.

**Ligand Bağlanması:** Tirozin kinaz bağlı reseptörler, büyüme faktörleri gibi ligandların bağlanmasına duyarlıdır. Bu ligandlar, genellikle hücre büyümesi ve farklılaşması ile ilgili sinyalleri taşır (Şekil 4).



Şekil 4. Tirozin Kinaz Bağlı Reseptörlerin işleyişini ve etkileri.

## İşlevsel Mekanizma

**Ligand Bağlanması:** Bir ligand (örneğin, bir büyüme faktörü) reseptöre bağlandığında, reseptörler arasında dimerizasyon (iki reseptörün bir araya gelmesi) meydana gelir.

**Aktivasyon ve Otomatik Fosforilasyon:** Dimerizasyon, reseptörün tirozin kinaz bölgesinin aktivasyonuna yol açar. Aktive edilen kinaz, kendini (otofosforilasyon) ve/veya diğer hedef proteinleri fosforile eder.

**Sinyal Yayılması:** Fosforilasyon, hücre içi çeşitli sinyal yollarını aktive eder. Bu yollar, hücre büyümesi, farklılaşma, hücre döngüsü ve hatta hayatta kalma gibi süreçlerle ilgili olabilir.

### Fizyolojik Önemi

**Hücre Büyümesi ve Farklılaşma:** Bu reseptörler, hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen sinyalleri iletirler.

**Hücre Döngüsü:** Hücre bölünmesi ve döngüsü, bu reseptörler aracılığıyla düzenlenen sinyallerle yakından ilişkilidir.

**Dokuların Gelişimi ve Onarımı:** Dokuların gelişimi ve hasar sonrası onarım süreçleri, bu reseptörlerin işleviyle ilişkilidir.

### Klinik Açıdan Önemi

**Kanser:** Anormal tirozin kinaz reseptör aktivitesi, bazı kanser türlerinin gelişiminde önemli bir faktördür. Bu nedenle, bu reseptörleri hedef alan birçok kanser ilacı geliştirilmiştir.

**Hedefe Yönelik Tedaviler:** Tirozin kinaz inhibisyonu, özellikle kanser tedavisinde kullanılan önemli bir stratejidir. Bazı kanser türlerinde, bu reseptörlerin aşırı aktif hale gelmesi, hücrelerin kontrolsüz büyümesine ve kanser gelişimine yol açabilir.

## 2.2.3. İyon Kanallı Reseptörler

Bu reseptörler, ligandların bağlanmasıyla doğrudan iyon kanallarını açar ve hızlı sinyal iletimi sağlar. Örneğin, sinaptik iletimde rol alan nörotransmitterler, bu tür reseptörlere etki eder.

## 2.2.4. Nükleer Reseptörler

Steroid ve tiroid hormonları gibi lipofilik moleküller, hücre zarından geçerek hücre içindeki nükleer reseptörlere bağlanır. Bu etkileşim, gen ifadesinde doğrudan değişikliklere yol açar.



## 2.3. Enzimler

Membran bağlı enzimler, hücre membranında yer alarak lipid ve protein metabolizması gibi temel hücresel işlevlerde ve sinyal iletim yollarında önemli roller oynarlar [10]. Bu enzimlerin karakteristik yapıları ve işlevleri, hücrenin biyokimyasal süreçlerini ve hücresel yanıtlarını düzenlemede merkezi bir öneme sahiptir. Örneğin, adenilil siklaz ve guanilil siklaz, sinyal iletim yollarında kritik roller üstlenir. Aşağıda, bu enzimlerin akademik açıdan incelenmesi ve işlevsel özellikleri sunulmuştur:

### 2.3.1. Membran Bağlı Enzimlerin Özellikleri

**Lokalizasyon ve Yapı:** Bu enzimler, hücre membranına bağlı veya gömülü olarak bulunur ve bu lokalizasyon, onların hücre içi ve dışı ortamlar arasında etkileşimde bulunmasını sağlar.

**Metabolik Roller:** Membran bağlı enzimler, lipid ve protein sentezi, modifikasyonu ve parçalanmasında kritik roller oynar. Bu enzimler, hücre zarının yapısal bileşenlerini ve sinyal moleküllerini üretmede ve düzenlemede önemlidir.

**Sinyal İletimindeki Rol:** Bu enzimler, hücre dışı sinyalleri alarak hücre içi ikincil haberci moleküllerin üretimini tetikler. Bu süreç, hücre içi sinyal iletim kaskadlarının aktivasyonunda ve hücrenin çevresel uyarılara yanıtında kritik bir rol oynar.

### 2.3.2. Örnek Enzimler ve İşlevleri

#### 2.3.2.1. Adenilil Siklaz

Adenilil Siklaz, ATP'yi siklik AMP'ye (cAMP) dönüştüren bir enzimdir. Bu reaksiyon, ATP molekülündeki bir fosfat grubunun kırılması ve siklik bir yapı oluşturarak AMP'ye dönüşmesiyle gerçekleşir. cAMP, hücre içinde önemli bir ikincil habercidir ve çeşitli hücre içi sinyal yollarını etkinleştirir. Özellikle, Protein Kinaz A (PKA) enziminin aktivasyonunda kritik bir rol oynar. cAMP, PKA'nın düzenleyici birimlerine bağlanarak, katalitik birimlerinin serbest kalmasını ve aktif hale gelmesini sağlar. cAMP, hücre içi kalsiyum seviyelerini düzenleyerek, hücre içi sinyalizasyon, metabolizma, gen ifadesi, hücre büyümesi ve ölümü gibi süreçlerde etkin bir rol oynar (Tablo 2).

**Tablo 2. Hücre membranındaki reseptörlere bağlanan hormonlar -İkincil habercilerine göre sınıflandırma-**

<b>cAMP</b>	<b>Ca<sup>2+</sup> ve/veya fosfoinositol</b>
α <sub>2</sub> -Adrenerjik katekolaminler β-Adrenerjik katekolaminler Adrenokortikotropik hormon (ACTH) Antidiüretik hormon (ADH) (V <sub>2</sub> res. böbrek epitel hücreleri) Kalsitonin İnsan koryonik gonadotropik hormonu (hCG) Kortikotropin salıcı hormon (CRH) Folikül uyarıcı hormon (FSH) Glukagon Lipotropin (LPH) Luteinleştirici hormon (LH) Melanosit uyarıcı hormon (MSH) Paratiroid hormon (PTH) Somatostatin Tiroid uyarıcı hormon (TSH)	Asetilkolin (Muskarinik) α <sub>1</sub> -Adrenerjik katekolaminler Anjiyotensin II Antidiüretik hormon (ADH, Böb dışı res V <sub>1</sub> = Vasopressin, ) Kolesistokinin Gastirin Gonadotropin salıcı hormon (GRH) Oksitosin Plateletden türeyen büyüme faktörü (PDGF) P maddesi (Substance P) Tirotropin salıcı hormon (TRH)
<b>cGMP</b>	<b>Kinaz ya da fosfataz kaskadı</b>
Atrial natriüretik faktör Nitrik Oksit (NO)	Adiponektin Koryonik somatomammotropin Epidermal büyüme faktörü Eritropoetin Fibroblast büyüme faktörü (FGF) Büyüme hormonu (GH) İnsülin İnsülin benzeri büyüme faktörleri I ve II (IGF-I ve IGF-II) Leptin Sinir büyüme faktörü (NGF) Plateletden türeyen büyüme faktörü (PDGF) Prolaktin

### 2.3.3.2. Guanilil Siklaz

Guanilil Siklaz, GTP'yi siklik GMP'ye (cGMP) dönüştüren bir enzimdir. Bu işlem, GTP'den bir fosfat grubunun çıkması ve siklik bir yapı oluşturarak GMP'ye dönüşmesiyle gerçekleşir. cGMP, düz kas gevşemesi, nörotransmitter salınımı ve görme süreçleri gibi hücresel işlevlerde önemli bir ikincil habercidir. cGMP, Protein Kinaz G (PKG) gibi spesifik hedef enzimleri etkinleştirebilir

ve böylece düz kas tonusu, trombosit agregasyonu ve nöronal iletişim gibi süreçleri etkileyebilir. Özellikle kan damarlarının gevşemesi ve kan akışının düzenlenmesinde etkilidir. Bu, nitrik oksit gibi vasodilatatörlerin etkisini aracılık eder.

### 2.3.2.3. Lipid Metabolizmasında Rol Alan Enzimler

Fosfolipaz ve lipaz gibi enzimler, hücre zarının lipid bileşenlerini metabolize eder. Bu enzimler, fosfolipitleri ve trigliseritleri daha küçük moleküllere parçalar. Örneğin, Fosfolipaz C, membran fosfolipitlerinden fosfatidilinositol 4,5-bisfosfatı (PIP2) hidroliz ederek, diasilgliserol (DAG) ve inositol trifosfat (IP3) üretir. Bu metabolitler, hücre içi kalsiyum seviyelerini ve diğer sinyal yollarını etkileyerek hücre fonksiyonlarını düzenler. Örneğin, IP3, hücre içi kalsiyum depolarını serbest bırakarak, kas kasılması, sekresyon ve hücre büyümesi gibi süreçleri etkiler. DAG ise Protein Kinaz C (PKC) gibi enzimleri aktive ederek, hücre içi sinyalizasyonu modüle eder. Bu enzimlerin aktivitesi, hücre zarının bileşiminin ve sıvılığının düzenlenmesinde önemlidir. Hücre zarının dinamik yapısı, hücrenin çevresel koşullara uyum sağlamasını ve sinyal alışverişini etkili bir şekilde gerçekleştirmesini sağlar.

### 2.3.2.4. $Na^+/K^+$ ATPaz

Hücrelerin iyonik denge ve elektrokimyasal gradiyentlerini düzenleyen kritik bir membran proteini ve enzimdir. Hücresel düzeyde yaşamsal öneme sahiptir ve hücrelerin normal işleyişinde kilit bir role sahiptir. Bu enzim, ATP hidrolizi yoluyla enerji sağlayarak sodyum ve potasyum iyonlarını hücre zarından aktif olarak taşır.

#### Yapısal Özellikler

Alt Üniteler:  $Na^+/K^+$  ATPaz, genellikle iki ana alt ünitenden oluşur: bir alfa ve bir beta alt ünitesi. Alfa alt ünitesi, iyon bağlama ve ATP hidrolizi için aktif bölgeyi içerirken, beta alt ünitesi, enzimin hücre zarına düzgün bir şekilde yerleşmesine yardımcı olur. Bazı durumlarda, bir gama alt ünitesi de bulunabilir.

Moleküler Ağırlık: Alfa alt ünitesinin moleküler ağırlığı yaklaşık 112 kDa, beta alt ünitesinin ise 35 kDa civarındadır.

#### İşlevsel Mekanizma

ATP ile Fosforlanma (E1 Konformasyonu): Enzimin aktif bölgesi, ATP ve  $Na^+$  iyonları ile etkileşime girer. Bu etkileşim, ATP'nin fosfat grubunun enzime transferiyle sonuçlanır, bu da enzimin E1 fosforlanmış konformasyonuna geçişine neden olur.

Konformasyonel Değişiklik ve  $\text{Na}^+$  Taşınması (E2 Konformasyonu): Fosforlanma, enzimin konformasyonunu değiştirir (E2 konformasyonu), bu da sodyum iyonlarının hücre dışına taşınmasına yol açar.

$\text{K}^+$  Bağlanması ve Defosforilasyon: Hücre dışından gelen  $\text{K}^+$  iyonları, fosforlanmış enzime bağlanır. Bu, enzimin defosforilasyonuna ve ATP'nin ADP ve fosfat iyonlarına dönüşmesine neden olur.

$\text{K}^+$  Taşınması ve E1'e Dönüş:  $\text{K}^+$  iyonlarının hücre içine taşınması ile enzim orijinal E1 konformasyonuna geri döner.

### Fizyolojik Önemi

İyonik Denge:  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz, hücre içi yüksek  $\text{K}^+$  ve düşük  $\text{Na}^+$  konsantrasyonlarını sürdürerek hücrenin iyonik dengesini korur. Bu, hücrenin osmotik dengesi ve asit-baz dengesi için kritik önem taşır.

Elektrokimyasal Gradyent: Bu pompalar, hücre zarında bir elektrokimyasal gradyent oluşturur, bu da sinir ve kas hücrelerinin uyarılmasında ve birçok hücre işlevde önemli bir rol oynar.

### İyon Kanalları ve Sinir Hücrelerinin Eksitasyonu

Sinir hücrelerinin eksitasyonu ve voltaj bağımlı iyon kanalları, nöronların plazma zarında gerçekleşen karmaşık elektriksel olayları içerir. Nöronlar, içeride yüksek potasyum ( $\text{K}^+$ ) ve dışarıda yüksek sodyum ( $\text{Na}^+$ ) konsantrasyonuna sahiptir, bu durum  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz enzimi tarafından sürdürülür. Dinlenme potansiyeli sırasında, nöronun zarı daha çok potasyuma geçirgen olup, bu durum, potasyumun iç ve dış konsantrasyonuna bağlı olarak oluşturulan -60 mV değerinde bir membran potansiyeline yol açar. Bu değer, potasyum için denge potansiyeli olan -75 mV'ye yakındır ve sadece  $\text{K}^+$  için geçirgen olan membranlarda gözlemlenir.

Aksiyon potansiyeli, zarın depolarizasyonu ile başlar. Bu, sinir hücrelerinin uyarılması ile  $\text{Na}^+$  kanallarının açılması ve  $\text{Na}^+$  iyonlarının hücre içine akışı ile gerçekleşir. Bu  $\text{Na}^+$  kanalları, zarın voltajına duyarlıdır ve içeri giren  $\text{Na}^+$  iyonlarının artışı, daha fazla  $\text{Na}^+$  kanalının açılmasına ve depolarizasyonun amplifiye edilmesine neden olur. Membran potansiyeli +30 mV değerine ulaştığında,  $\text{Na}^+$  akışı durur, çünkü bu,  $\text{Na}^+$  için denge potansiyelidir. Ardından  $\text{K}^+$  kanalları açılır ve  $\text{K}^+$  iyonları hücre dışına hızla akararak, membran potansiyelini -75 mV'a ( $\text{K}^+$ 'ın denge potansiyeli) düşürür. Böylece, dinlenme potansiyeli olan -60 mV bozulur ve bu durum,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz tarafından tekrar eski haline getirilir.

Enerji Tüketimi: ATP hidrolizi yoluyla enerji tüketimi, bu taşıma mekanizmasının temel bir özelliğidir ve bu süreçte  $Mg^{2+}$  iyonları önemli bir rol oynar.

### Klinik Açıdan Önemi

$Na^+/K^+$  ATPaz'ın işlev bozuklukları, hücrelerin osmotik dengesinin bozulmasına ve çeşitli hastalıklara yol açabilir. Bazı ilaçlar ve toksinler (örneğin, kardiyak glukozidler)  $Na^+/K^+$  ATPaz'ı hedef alabilir ve bu enzimin aktivitesini modüle edebilir. Tetradotoksin ve saksitoksin gibi toksinler,  $Na^+$  kanallarına özgü olarak bağlanarak bu kanalları bloke eder ve solunum felcine neden olabilir.

## 3. HÜCRESEL VE FİZYOLOJİK BAĞLAMLAR

### *Membran Enzimlerinin Hücresel Süreçlerdeki Rollerini*

#### *Farklı Hücre Türlerinde ve Dokularda İşlevsel Farklılıklar*

Membran enzimleri, hücresel ve fizyolojik süreçlerin temel yapıtaşlarıdır ve farklı hücre türleri ile dokularda özgül işlevler görürler [11]. Membran enzimlerinin hücresel süreçlerdeki rolleri ve farklı hücre türleri ile dokularda işlevsel farklılıkları, biyolojinin ve biyokimyanın temel dinamiklerini anlamada kritik öneme sahiptir. Bu enzimler, metabolizmadan sinyal iletimine kadar çeşitli biyolojik işlevlerde yer alır ve hücrenin çevresel koşullara uyum sağlamasında temel roller oynar [12, 13].

### 3.1. Membran Enzimlerinin Hücresel Süreçlerdeki Rollerini

Bu enzimlerin işlevleri, hücre metabolizmasından sinyal iletimine kadar geniş bir yelpazede yer alır ve hücrenin hayatta kalması ve işlev görmesi için zorunludur. Mitokondriyal membranlarda bulunan enzimler, hücrenin enerji merkezleri olarak işlev görür. Bu enzimler, özellikle elektron taşıma zincirinde yer alarak ATP üretiminde kritik rol oynarlar. Hücre zarının bileşenlerini oluşturan lipid ve proteinlerin sentezi ve düzenlenmesinde yer alan enzimler, hücre zarının yapısal bütünlüğünü ve işlevselliğini sağlar [13]. Bu enzimler, lipidlerin ve proteinlerin biyosentezinde, modifikasyonunda ve parçalanmasında önemli işlevler görür. Hücre membranındaki reseptör proteinler ve bunlara bağlı enzimler, hücre dışı sinyalleri algılar ve bu sinyalleri hücre içi yanıtlara dönüştürür. Bu süreç, hücrenin çevresel değişikliklere ve uyarılara uyum sağlamasını sağlar. G-protein bağlı reseptörler (GPCR) ve reseptör tirozin kinazlar, sinyal iletiminde önemli roller üstlenir. GPCR'lar, hücre içi ikincil habercileri aktive ederek çeşitli hücre içi süreçleri düzenler [14]. Tirozin kinazlar ise, protein fosforilasyonu yoluyla hücre büyümesi ve farklılaşması gibi süreçleri etkiler.

### 3.2. Farklı Hücre Türlerinde ve Dokularda İşlevsel Farklılıklar

Enzimlerinin işlevsel farklılıkları, hücre türüne ve bulunduğu dokunun özgül gereksinimlerine göre değişiklik gösterir. Bu çeşitlilik, enzimlerin hücresel ihtiyaçlara ve özel metabolik yollara uyum sağlamasının bir sonucudur.

#### 3.2.1. Nöronlar ve Sinir Sistemleri

Nöronlarda bulunan membran enzimleri, sinirsel sinyal iletiminde kritik roller üstlenir. Özellikle, hücre membranının elektriksel özelliklerini ve nörotransmitter salınımını düzenleyen enzimler önemlidir. **Asetilkolin ve kolinesterazlar**, sinir sisteminin işleyişinde önemli roller üstlenen, sinir iletimindeki temel bileşenlerdir [15].

Asetilkolin (ACh), sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bir nörotransmitterdir. Sinir hücreleri arasındaki kimyasal sinyallerin iletilmesinde kilit bir rol oynar. Hem merkezi sinir sisteminde (beyin ve omurilik) hem de periferik sinir sisteminde (kasların kontrolü ve otonom sinir sistemi işlevleri) aktiftir. Nöronlar, sinir uçlarında asetilkolini salgılar. Asetilkolin, sinaptik aralıktan geçerek karşıdaki hücrenin (genellikle bir kas hücresi veya başka bir nöron) reseptörlerine bağlanır. Bu etkileşim, hedef hücrede elektriksel bir impulsun oluşmasına veya kasın kasılmasına neden olur [16]. Asetilkolin, öğrenme, hafıza ve uyanıklık gibi beyin işlevlerinde önemli bir role sahiptir. Ayrıca, kasların kasılmasını tetikleyerek hareketin kontrolünde esastır.

Kolinesterazlar, asetilkolin moleküllerini hidroliz ederek parçalayan ve böylece onların etkisini sonlandıran enzimlerdir. İki ana tipi vardır: Asetilkolinesteraz (AChE) ve Bütilkolinesteraz (BChE).

##### 3.2.1.1. Asetilkolinesteraz (AChE):

Asetilkolinesteraz, özellikle sinapslarda bulunur ve asetilkolinin hızlı bir şekilde parçalanmasını ve böylece sürekli sinir iletiminin engellenmesini ve nörotransmitterin etkisinin sınırlı kalmasını sağlar. Sonuç olarak, sürekli uyarımın önüne geçilir.

##### 3.2.1.2. Bütilkolinesteraz (BChE):

Bütilkolinesteraz, daha geniş bir substrat yelpazesine sahiptir ve vücuttaki çeşitli dokularda bulunur. Bu enzim, asetilkolinin parçalanmasında dolaylı bir rol oynar ve AChE'nin işlevini destekler.

### 3.2.1.3. *Farmakolojik ve Toksikolojik Önemi:*

Kolinesteraz inhibisyonu, bazı ilaçların ve toksinlerin (örneğin, organofosfat böcek ilaçları ve bazı sinir gazları) mekanizmasında yer alır. Bu maddeler, enzimi inhibe ederek asetilkolinin aşırı birikmesine ve potansiyel olarak ölümcül olabilecek sürekli uyarıya yol açar.

Alzheimer hastalığı gibi bazı nörodejeneratif durumlarla bağlantılı olarak, asetilkolinesteraz inhibitörleri terapötik olarak kullanılır [17]. Bu ilaçlar, asetilkolin seviyelerini artırarak, beyin işlevinin bir dereceye kadar sürdürülmesine yardımcı olur.

### 3.2.2. **Karaciğer Hücreleri**

Karaciğer, insan vücudundaki en önemli metabolik organlardan biridir ve birçok hayati işlevi yerine getirir. Bu işlevlerin çoğu, hepatositlerin membranlarında bulunan enzimler tarafından yönetilir. Bu enzimler, detoksifikasyon süreçlerinde ve çeşitli metabolik işlemlerde, özellikle glukoneogenez ve lipid metabolizmasında önemli roller oynarlar [18].

#### 3.2.2.1. *Detoksifikasyon Süreçlerindeki Roller*

**Toksin Metabolizması:** Hepatositlerdeki membran enzimleri, kan dolaşımına giren toksik bileşenleri işleyerek onları daha az zararlı ve daha çözünür hale getirir. Bu süreç genellikle iki aşamada gerçekleşir: faz I reaksiyonları (oksidasyon, indirgeme, hidroliz) ve faz II reaksiyonları (konjugasyon).

**İlaç Metabolizması:** Karaciğer, ilaçların ve diğer farmasötik bileşiklerin metabolizmasında merkezi bir rol oynar; ilaçları modifiye ederek vücuttan atılmalarını kolaylaştırır.

#### 3.2.2.2. *Metabolik İşlemlerdeki Roller*

**Glukoneogenez:** Karaciğerdeki membran enzimleri, amino asitler, laktat ve gliserol gibi non-karbohidrat substratlardan glukoz üretimi olan glukoneogenez sürecinde kritik rol oynarlar. Bu süreç, kan şekerinin düşük olduğu durumlarda glukoz seviyelerini stabilize etmeye yardımcı olur.

**Lipid Metabolizması:** Yağ asitlerinin oksidasyonu, keton cisimlerinin üretimi ve lipoproteinlerin sentezi gibi lipid metabolizması süreçlerinde önemli işlevler görür.

### 3.2.2.3. Örnek Enzimler

**Sitokrom P450 Enzimleri:** Bu enzimler, ilaçlar, toksinler ve hormonlar dahil olmak üzere çeşitli maddelerin metabolizmasında kritik roller oynar. Sitokrom P450 enzimleri, bu maddelerin daha suda çözünür ve böylece vücuttan atılabilir hale gelmesini sağlar. Bu geniş enzim ailesi, hepatositlerin endoplazmik retikulum ve mitokondriyal membranlarında bulunur. İlaç metabolizması, toksinlerin detoksifikasyonu ve sterol metabolizması gibi işlevlerde kritik roller oynarlar.

**Glukoz-6-Fosfataz:** Glukoneogenez ve glikojenolizde yer alan bu enzim, kan şekerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Karaciğerde glikojeni glukozla dönüştürür ve kana serbest bırakır. Bu enzim esas olarak endoplazmik retikulumun membranında bulunur ve glukoneogenez ve glikojenoliz süreçlerinde görev alır, kan şekerini düzenlemeye yardımcı olur.

**Uridin difosfat glukuroniltransferaz (UGT):** Bu enzim, glukuronidasyon sürecinde rol alır, bu da birçok kimyasalın vücuttan atılmasını kolaylaştırır. Bu enzim aynı zamanda endoplazmik retikulumun membranında bulunur ve çeşitli kimyasalların, ilaç metabolitlerinin ve bilirubin gibi endojen maddelerin glukuronidasyonunu katalize eder.

**Fosfolipazlar:** Hücre zarlarının bileşenlerini parçalar ve lipid metabolizmasında yer alır.

**ATPazlar:** Bunlar, hepatositlerin plazma ve organellerinin membranlarında bulunabilir. Enerji dönüşümünde ve iyon taşınmasında önemli rol oynarlar.

### 3.2.3. İmmün Sistem Hücreleri

İmmün sistem hücreleri, vücudun savunma mekanizmasında temel bir rol oynar ve bu işlevlerin büyük bir bölümü, bu hücrelerin membranında bulunan enzimler tarafından yönetilir. İmmün hücrelerindeki membran enzimleri, antijen tanıma, immün yanıtın düzenlenmesi ve hücreler arası iletişimde kritik roller üstlenir [19]. Bu enzimler, bağışıklık sisteminin hedef hücrelere ve patojenlere karşı etkili bir şekilde yanıt vermesini sağlar [20].

#### 3.2.3.1. Antijen Tanıma ve Aktivasyon

**Antijen Sunumu:** İmmün hücrelerin membranındaki MHC molekülleri (Major Histocompatibility Complex), antijenleri T hücrelerine sunarak spesifik immün yanıtların başlamasında rol oynar. MHC moleküllerine bağlı antijenler, T hücre reseptörleri tarafından tanınır, bu da T hücrelerinin aktivasyonuna yol açar.



Reseptörler ve Ko-stimülatör Moleküller: T hücreleri ve B hücreleri, antijenleri tanımak için spesifik reseptörlere (TCR ve BCR) sahiptir. Ayrıca, bu hücrelerin yüzeyindeki ko-stimülatör moleküller, immün yanıtın güçlendirilmesi ve düzenlenmesinde önemli rol oynar.

### 3.2.3.2. *İmmün Yanıtın Düzenlenmesi*

Sitokin Üretimi ve Reseptörleri: İmmün hücrelerin membran enzimleri, çeşitli sitokinlerin üretimini ve salınımını düzenler. Bu sitokinler, immün yanıtın çeşitli aşamalarını koordine eden ve diğer immün hücreleri etkileyen sinyal molekülleri olarak işlev görür.

Hücrelerarası İletişim: İmmün hücreler, hedef hücrelere ve diğer immün hücrelere karşı koordineli bir yanıt vermek için hücreler arası iletişim mekanizmalarına bağlıdır. Bu iletişim, çoğunlukla membran enzimleri ve reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir.

### 3.2.3.3. *Örnek Enzimler*

Kinazlar: İmmün hücrelerde sinyal transdüksiyonunda kritik rol oynarlar. Örneğin, tirozin kinazlar ve serin/treonin kinazlar, immün hücre aktivasyonunda ve hücre içi sinyal yollarında önemli rol oynar. Özellikle reseptör tirozin kinazlar (RTK'lar), hücre zarında bulunur ve hücre yüzeyindeki ligandların bağlanmasına yanıt olarak içeride sinyal yollarını aktive eder. İmmün hücrelerde, bu tür kinazlar hücreysel aktivasyon ve farklılaşma süreçlerinde kritik rol oynar.

Fosfatazlar: Kinazların aksine, fosfatazlar fosfat gruplarını çıkararak proteinleri deaktive eder ve bu şekilde immün yanıtları modüle eder.

Adenozin deaminaz (ADA): ADA, adenozin ve deoksiadenozin metabolizmasında önemli bir rol oynar ve immün sistem üzerinde düzenleyici etkileri vardır. ADA eksikliği, ciddi immün yetmezliğe yol açabilir. ADA, bazı durumlarda hücre zarına bağlı olarak bulunabilir ve hücre dışı adenozin seviyelerini düzenlemeye yardımcı olur, bu da immün yanıtı etkileyebilir.

Nükleotidazlar: ATP ve diğer nükleotidlerin hidrolizinde yer alır, bu da hücre dışı sinyalleme ve immün hücrelerin işlevinde önemlidir. Özellikle hücre yüzeyine yerleşmiş olanlar (örneğin, ektonükleotidazlar), hücre dışı ATP ve diğer nükleotidleri hidrolize ederek immün yanıtları düzenler.

GTPazlar: Hücre içi sinyal iletiminde önemli olan bu enzimler, özellikle sitokin sinyalleşmesi ve hücre hareketliliğinde rol oynar. Bazı GTPazlar, hücre zarında lokalize olabilir ve hücre sinyalizasyonunda önemli roller oynarlar.

Proteazlar: İmmün yanıtların düzenlenmesinde, antijen işlenmesinde ve hücre yüzey moleküllerinin modifikasyonunda yer alır. Proteazlar, geniş bir enzim sınıfını temsil eder ve bunların bazıları membran enzimleri olarak işlev görürken, bazıları ise hücrenin sitoplazmasında veya hücre dışı ortamda yer alır. İmmün yanıtların düzenlenmesi, antijen işlenmesi ve hücre yüzey moleküllerinin modifikasyonu gibi işlevlerde rol oynayan proteazlar, genellikle hücre yüzeyine bağlı olabilir veya lizozomal içerikte bulunabilir. Örneğin, hücre yüzeyinde bulunan proteazlar (membran proteazları), hücre yüzey moleküllerinin işlenmesi ve hücre-hücre etkileşimlerinde önemli rol oynar. Diğer taraftan, hücre içinde bulunan proteazlar (örneğin, lizozomal proteazlar), hücre içi protein parçalanması ve antijen işlemede önemli görevler üstlenir.

### 3.2.4. Epitel Hücreleri

Epitel hücreleri, özellikle bağırsak ve böbrek gibi organlarda, besinlerin ve elektrolitlerin emilimi ve taşınması süreçlerinde kritik işlevler üstlenir. Bu süreçler, hücre membranındaki çeşitli enzimler ve taşıma proteinleri tarafından biyokimyasal olarak düzenlenir. Bu enzimlerin işlevleri, besin öğelerinin ve elektrolitlerin etkin bir şekilde emilimini ve vücudun homeostazının korunmasını sağlar. Bağırsak epitel hücrelerinin fırça kenarı membranları, besinlerin sindirimi ve emilimi için çeşitli enzimlerle zenginleştirilmiştir. Bu enzimler, besin maddelerini emilebilir küçük moleküllere dönüştürerek vücudun bu molekülleri kullanmasını sağlar [21, 22].

#### 3.2.4.1. Örnek Enzimler

Disakkaridazlar: Laktaz, sükröz, maltaz. Disakkaridazlar, çift şeker moleküllerini basit şekere (monosakkaritlere) böler. Örneğin, laktaz laktozu glukoz ve galaktoza, sükröz sukrozu glukoz ve fruktoza ayırır.

Peptidazlar: Bu enzimler, proteinleri amino asitlere veya kısa peptit zincirlerine ayırarak protein sindirimini tamamlar. Fırça kenarı membranındaki peptidazlar, proteinlerin son aşama sindiriminde önemli rol oynar.

Fosfatazlar: Fosfat gruplarını çeşitli organik moleküllerden ayırır, bu da besinlerin daha iyi emilimini sağlar.

Nükleotidazlar ve Nükleozidazlar: Bu enzimler, nükleik asitleri (DNA ve RNA) ve bunların yapı taşlarını (nükleotidleri ve nükleozidleri) parçalar, böylece hücrenin bu bileşenleri emmesini sağlar.

Enterokinaz (veya Enteropeptidaz): Pankreastan salınan tripsinojen gibi proteaz öncüllerini aktif formlarına dönüştürerek protein sindirimini başlatır.

## REFERANSLAR

1. Cournia, Z., et al., *Membrane Protein Structure, Function, and Dynamics: a Perspective from Experiments and Theory*. J Membr Biol, 2015. **248**(4): p. 611-40.
2. Kumar, V., et al., *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease E-Book*. 2009: Elsevier Health Sciences.
3. Fauci, A., et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition*. 2008: Mcgraw-hill.
4. López-Cortés, G.I., L. Díaz-Alvarez, and E. Ortega, *Leukocyte Membrane Enzymes Play the Cell Adhesion Game*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 742292.
5. Martinac, B., et al., *Cell membrane mechanics and mechanosensory transduction*. Curr Top Membr, 2020. **86**: p. 83-141.
6. Yang, L., et al., *Amino acid metabolism in immune cells: essential regulators of the effector functions, and promising opportunities to enhance cancer immunotherapy*. J Hematol Oncol, 2023. **16**(1): p. 59.
7. de la Fuente, M., et al., *Enzyme Therapy: Current Challenges and Future Perspectives*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(17).
8. Levental, I. and E. Lyman, *Regulation of membrane protein structure and function by their lipid nano-environment*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023. **24**(2): p. 107-122.
9. Jue, T., et al., *Biomembrane Frontiers: Nanostructures, Models, and the Design of Life*. 2009: Humana Press.
10. Berg, J.M., et al., *Biochemistry*. 2015: Macmillan Learning.
11. Hopkin, K., et al., *Essential Cell Biology: Fifth International Student Edition*. 2018: W.W. Norton.
12. Nelson, D.L. and M.M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*. 2017: W. H. Freeman.
13. Pollard, T.D., W.C. Earnshaw, and J. Lippincott-Schwartz, *Cell Biology E-Book*. 2007: Elsevier Health Sciences.
14. Rangwala, H. and G. Karypis, *Introduction to Protein Structure Prediction: Methods and Algorithms*. 2011: Wiley.
15. Kandel, E.R., *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. 2013: McGraw-Hill Education.
16. Hille, B., *Ionic Channels of Excitable Membranes*. 1992: Oxford University Press, Incorporated.
17. Alberts, B., *Molecular Biology of the Cell*. 2017: W.W. Norton.
18. Rhoades, R. and D.R. Bell, *Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine*. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.

19. Abbas, A.K., A.H. Lichtman, and S. Pillai, *Cellular and Molecular Immunology E-Book: Cellular and Molecular Immunology E-Book*. 2011: Elsevier Health Sciences.
20. Janeway, C. and P. Travers, *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 1994: Current Biology Limited.
21. Boron, W.F. and E.L. Boulpaep, *Medical Physiology*. 2017: Elsevier.
22. Hall, J.E., *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. 2015: Elsevier Health Sciences.



## İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun Yaşamımızdaki Yeri

Mehmet Cihan Yavaş<sup>1</sup>

### Özet

Son yirmi yıldan beri elektromanyetik dalgaların hızla gelişmesi, insanlara verdiği avantajların yanında, canlıda oluşturduğu tahribatlar ile kıyaslandığında, insanların yaşam standartlarını arttırdığı izlenimi daha ön plana çıkmaktadır.

Elektromanyetik spektrumda yer alan; radyo dalgaları, mikro dalgalar, infrared dalgaları ve yapay ışık olan lazer'in fiziksel özellikleri, biyofiziksel temelleri, biyolojik etkileri ve tıptaki uygulamaları geçmişten günümüze kadar yapılan bilimsel çalışmalar kapsamlı şekilde ele alınmıştır.

İyonlaştırıcı olmayan radyasyonun zararlı etkisi yanında tedavi amaçlı olarak hayatımızda büyük bir yer aldığı bilinmektedir.

### Giriş

Son yıllarda çevremizde hızla gelişen ve günlük hayatta sıkça karşılaştığımız iyonlaştırıcı olmayan radyasyon kaynakları büyük bir ilgi ve aynı zamanda büyük bir tepki doğurmaktadır. Örneğin; çevremizde sıkça karşılaştığımız baz istasyonlarının düzensiz yerleştirilmeleri ve yanlış yerde konumlandırılmaları, ucuz ve kalitesiz mikrodalga fırınlarından ışın kaçağının olması ve lazerin yanlış kullanımı sonucu biyolojik sistemler üzerine maruz bırakılmaları sonrasında, insan sağlığında riskleri beraberinde getirmektedir. Bu riskler yanında iyonlaştırıcı olmayan radyasyon kaynakları endüstride, araştırmalarda ve tıpta yaygın olarak kullanılması insan yaşamına büyük avantajlar sağlamaktadır. Artık bir gerçek var ki bu yüzyılda ve ileriki yüzyıllarda iyonlaştırıcı olmayan radyasyon kaynaklarından insanoğlunun vazgeçeceği pek fazla düşünülmemektedir. Bunun en kesin belirtileri

1 Doç. Dr., Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Mardin, mcihanyavas@artuklu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2923-050X

bazı dezavantajlar gösterse bile yaşantımızda kalite, konfor ve rahatlığı sağlaması ve tıptaki kullanımının artması ile insan sağlığında pozitif bir ivme kazandırmaya devam etmesinde yatmaktadır.

Bugün her çevreden bu elektromanyetik (E.M.) dalgalardan non-iyonize ışınlara merak artmaktadır. Tıp, askeriye, endüstri, uzay çalışmaları, sanayi, tarım, enerji ve araştırma çalışmalarında vb. gibi alanlarda E.M. araçlara eğilim artmaktadır. Çalışmamızda iyonlaştırıcı olmayan radyasyon türlerinin fiziksel özellikleri, biyofiziksel temelleri, biyolojik etkileri ve tıptaki kullanımı hakkında detaylı bilgiler sunulmaktadır.

## **1. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonların Fiziksel Özellikleri**

### **1.1. Radyo Dalgaları**

Enerjileri ve frekansları düşük, dalga boyları yüksektir. Bir radyo anteninden elektrik akımı hızla yön değiştirir ve anten etrafında değişken bir manyetik alan yaratır. Bu manyetik alanda bir elektrik alanı yaratır ve o da tekrar bir manyetik alan oluşturur. Böylece dalga yayılır [1].

### **1.2. Mikro Dalgalar**

Elektromanyetik spektrumda 300 MHz ve 300 GHz arasındaki bölge olarak isimlendirilir. Elektromanyetik dalga, elektrik alan (diğer elektrik yüklerin hareketi ile çıkar) ve manyetik alandan (hareket eden elektrik yüklerin etkisiyle ortaya çıkar) oluşur [2]. Mikro dalgalar, infrared dalgalarından daha uzun, radyo dalgalarından daha kısa boyuna sahip elektromanyetik (E.M.) dalgalardır [3].

### **1.3. İnfrared Dalgaları (İ.R.)**

İnfrared bölgesi International Commission on Illumination (CIE) tarafından üç önemli biyolojik band içinde kısımlara ayrılmıştır; IR-A (0,78-1.4  $\mu\text{m}$ ), IR-B (1.4- $\mu\text{m}$ ) ve IR-C (3-1000  $\mu\text{m}$ ) 'dır. IR bir madde içindeki moleküller ve atomların rotasyon ve titreşimi mutlak sıfırın üzerindeki sıcaklık tarafından meydana getirilir. İnfrared diğer E.M. dalgalar gibi yansıma, absorpsiyon, taşıma, kırılma ve kırınıma uğrar [4]. IR parlak ve cilalanmış yüzeylerden kolayca yansiyabilmektedir [5].

### **1.4. Lazer Dalgaları**

Lazer, enerji verilmiş atomların bıraktıkları fotonları kontrol eden bir aygıta denir. Lazer aslında "ışığın uyarılmış radyasyon yayımı tarafında büyütülmesi" anlamına gelmektedir. Tek renkli, monokromatik, tutarlı ve

örgütlü ve çok kuvvetli yoğun bir ışık demeti oluşturmaktadır. Pek çok Lazer tipi vardır. Lazer ortamı katı, sıvı, gaz ve yarı geçirgen ortam olabilir [6]. Lazerin ürettiği E.M. dalgalar birbiri ile uyum içinde ilerler [7].

## 2. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun Biyofiziksel Temelleri

### 2.1. Radyo Dalgaları

Radyo frekans (R.F.) dalgaları canlı ile etkileşimde soğurma ve indüksiyon şeklinde olmakta ve termal ve termal olmayan etkiler yapmaktadır. Bu temel etkiler; göz, sinir sistemi, dolaşım sistemi ve üreme sistemi üzerine etkiler yapar [8]. R.F. dalgalarının canlı ile etkileşiminde dokulardaki elektriksel parametrelere bağlıdır. Çocukların yetişkinlere göre daha fazla maruz kaldığı ve önemli sağlık riskine yol açtığı bilinmektedir [9].

Çok düşük frekanslı (ELF) alanların biyolojik molekülleri, proteinleri, DNA'nın içindeki kimyasal bağları laboratuvar kanıtlarına göre bozmamaktadır. ELF alanlarının direkt genetik etki, hücre ölümleri, gen mutasyonlarına yol açmayacağı gözlenmiştir. ELF membran ile etkileşiminde dokulardaki voltaj gradientlerin değişimine neden olur [10].

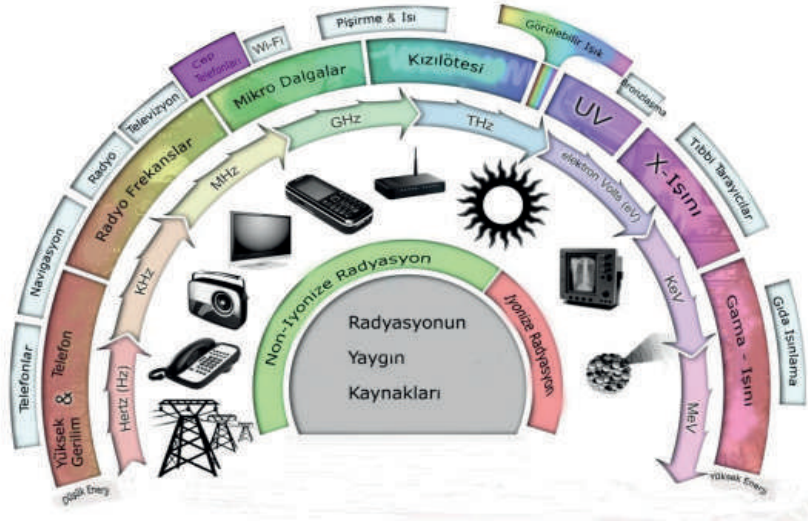
### 2.2. Mikro Dalgalar

Mikro dalgalar enerjisi yüksek sıcaklıklarda madde de geçmesi için yeni aletler olarak gelişmeye başlaması ile bazı avantajlar içerir; hızlı ve düzenli ısıtma, sıcaklığı azaltması, fiziksel ve mekaniksel özelliklerin gelişmesi ve nadir özellikleri ile geleneksel yöntemleri içinden gözlenmez [11]. Biyolojik dokuda etkileşimde dielektriksel özelliklere göre iki gruba ayrılır. Birincisinde iyon akımlarının elektriksel direncinden dolayı enerji kaybıyla sonuçlanır, diğerinde ise dipol olarak tanımlanır ve dielektrik kayıp ile birlikte ortaya doğru akım değişimi ile sonuçlanır. Dielektriksel özellikler doku yüzeylerinde enerji geçişi ve yansımada önemli bir rol oynar [12].

### 2.3. İnfrared Dalgaları

Optik radyasyon olan IR biyolojik dokularla etkileşmesinde görülen temel optik olaylar deri pigmentasyonuna bağlı olarak yüzeysel yansıma, yeniden yansıma, saçılma, kırınım ve soğurulmadır. Gelen radyasyonun biyolojik dokuda enerji soğurması, fiziksel ve kimyasal değişimler sonucu biyolojik etkiye neden olur. Dokularda soğrulan enerji; moleküller dönme, titreşimler ve elektronik uyarımda değişimler oluşturur [8]. İnfrared ışınları derinin derin tabakalarına penetre olamamaktadır. Ancak kontrol edilemeyecek olursa deri yanıklarına, gözde katarakta ve retina harabiyetine neden olabilir [5].





Tablo 1: Elektromanyetik Spektrum [27].

## 2.4. Lazer Dalgaları

Lazer çok önemli dört yol içinde doku ile etkileşir; yayılma, yansıma, dağıtma ve absorpsiyondur. Lazer parametreleri ve doku etkileşimleri; ışığın özellikleri, nokta alan, çarpma süresi ve yüzeysel soğurma şeklindedir. Etkileşme mekanizmaları; fotokimyasal etkileşim, termal etkileşim, ışınla kesme ve bölme ve plazmayı çıkarma olarak dokulara uygulanır [14].

Böylece Lazerin tıp alanında kullanımı yoğunluğunun güçlü ve zaman etkisine bağlı olarak, fotokimyasal etki, fototermal etki ve fotomekanik-fotoiyonize olarak tıp alanında araç olarak kurulmaya başlandı [15].

## 3. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun Biyolojik Etkisi

### 3.1. Radyo Dalgaları

RF dalgaları, çevremizi kuşatmakta olup, kaynakların gittikçe artan biçimde kullanılması, maruziyet miktarının potansiyel seviyede bir artışı neden olmaktadır. RF dalgaları, biyolojik sistemler üzerinde, öküler, lens, hücre artışları ve çoğunlukla nörolojik, nöroendokrin, hematoloji, immunolojik ve kardiyovasküler etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda SAR(özgül soğurma oranı)' ı yüksek olan RF radyasyonu testis dokusuna ve sinir sisteminde EEG' de değişimlere neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca immunolojik sistem radyo frekans radyasyona karşı çok

hassastır [8]. Kuşlarda yapılan çalışmada ön beyinlerinde kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) iyon akışında değişimlere neden olduğu belirtilmiştir [16].

RF'ların biyoetkileri özellikle in vitro çalışmalar sonucunu inandırıcı kılıyor. RF ve diğer elektrik ve manyetik alan tipleri; ısı yoluyla olduğu kadar, ısı olmayan diğer mekanik yollarla da yaşam sistemlerini değiştirebilir. Örneğin; membrandaki  $Na^+/K^+$  ATP az aktivitesini, membran içindeki katyonların akışını, nöronun dinlenme potansiyelini ve beyin içindeki metabolik enerjiyi değiştirebilir ve hücre dönüşümleri gibi değişimler yapmaktadır [17].

Kanser ile yapılan çalışmalar sonrası RF alanlara maruz kalmak, mutajen olmadığı ve kanser genlerinin oluşmasına bir basamak oluşturduğu muhtemel görülmüyor [18].

### 3.2. Mikro Dalgalar

Göz merceğinde saydamlığın bozulmasına sinir sisteminde ve dolayısı ile EEG desenlerinde değişimlere neden olabilmektedir. Çevrede  $10 \text{ mW/cm}^2$ 'den şiddetli mikro dalga ışımasının canlılar için uygun olmadığı kabul edilmektedir [19].

DNA zincirlerinin kırılmasına neden olduğu söylenilmektedir, fakat bu etki mekanizması tam aydınlatılmamıştır [3].

9450 MHz mikro dalga radyasyonu ile in vivo olarak yapılan kromozomlar üzerine etkisi çalışmasında, ratlar üzerinde yapılan çalışma sonrası, ratlarda anormal metafaz miktarının arttığı ve mitotik indeksin azaldığı ve ışınlama öncesi ve sonrası rektal sıcaklık artış farklılıkları arasında önemli bir fark olduğu bulunmuştur [20]. Mikro dalga işitme duyusuna etkisizdir [21].

### 3.3. İnfrared Dalgaları

İnfrared ışınlar genelde foton olarak kabul edilir. Çünkü düşük enerji seviyeleri ile biyolojik doku içinde fotokimyasal tepki oluşturmaz. IR ile yapılan çalışma ile biyolojik etkisi göz üzerine olması ve çok az bir çalışmada deri ile ilgili ve diğer etkilerin olduğunu göstermektedir. Tüm insanlar ısıtma ışını, yapay ışık ve güneşten gelen IR radyasyona maruz kalır. Biyolojik dokularda IR etkileşimi başlıca sıcaklıktır. En büyük sağlık tehlikeleri deri ve gözde termal yaralanmalardır. Uzak IR 'dan kornea yanıkları, yakın IR 'dan retinal, lens ve sıcaklık stresleri oluşur [4].

Genel olarak IR radyasyona maruz kalan potansiyel meslek grupları şunlardır; fırın ve yemekhaneler, mangalçılar, dişçiler, inşaat işçileri,

elektrikçiler, itfaiyeciler, kazan işçileri, demir işçileri, fırın operatörleri, çelik imalathane işçileri, kaynakçılar vb. meslek grupları sayılabilir [4].

### 3.4. Lazer Dalgaları

Lazer ışınlarının başlıca fiziksel etkileri termal etkiler, termal akustik, ışıksal bozulma ya da fotokimyasal olarak bilinir. Lazer ışınlarıyla dokunun etkileşmesinin önemli sonucu protein denatürasyonudur. Bunun derecesi birim alana gelen enerji veya birim alana düşen güç olup maruziyet süresine bağlıdır. Lazer maruziyet sonucu biyolojik etkiler başlıca termal etki ya da fotokimyasal reaksiyon olarak düşünülür. Göz ve deri üzerine akut etki yaptığı deney hayvanlarınca kanıtlanmıştır [8].

## 4. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun Tıptaki Uygulamaları

### 4.1. Radyo Dalgaları

ELF 'li elektromanyetik alanlar nörolojik ve psikiyatrik hastalara ümit verici olacağı hayal edilmiyordu. Manyetik alanın sinir sistemi ile etkileşimi henüz tam netlik kazanmamıştır. Manyetik olarak insan beyninin içindeki hücreler sınıflandırıldı. ELF ile zihinsel hastalıklar, epilepsi, parkinson hastalığı ve nörolojik olarak ani düşme hastalıkları hakkında çalışmalar ve uygulamalar yapılmıştır [22].

### 4.2. Mikro Dalgalar

Mikro dalga radyasyonu, dalga boyu yüksek olmasından dolayı dezenfektan olarak kullanılır. Germisidal etki mekanizmada ve su bulunduran maddelerin içinde- ki enerjiyi ısıya dönüştürür. Diş hekimliğinde metal aletler, protezler ve benzeri materyalin dezenfeksiyonunda, ayrıca yumuşak kontakt lenslerin dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır [3]. Mikrodalga tomografik resimleme vücut kesimlerinin dielektrik değişimlerinden faydalanarak yapılır. Mikrodalgalar dolaşım ve solunum sistemlerinin vücut hareketlerinin uzaktan veya kontaksız algılanması ile dolaşım, solunum, kalp ve nabız atışları gibi hayati fizyolojik değişkenleri ölçmek için kullanılır. Doppler mikro dalga atardamar, kol, ve uyluk bölgesi damarları da dahil çeşitli damarsal bölgelerdeki duvar yapılarını ve basınç darbe karakterlerini belirlemede kullanılır [8].

Yapılan deneysel çalışmalar ile çok düşük güçte mikrodalgalara maruz bırakılan sporlu örneklere fazla etki göstermediği gözlenmiştir [24].

### 4.3. İnfrared Dalgaları

Tıpta infrared ışınlar derin sıcaklık tedavisinde kullanılmaktadır [5]. İnfrared radyasyonu uzun zamandan beri tıpta kullanılmaktadır. Bazı kronik hastalıklar, ağrı, kas ağrıları ve sportif yaralanmalarda tedavi için fizik tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. IR-A tedavilerde, IR-C ise kanserde kemoterapiden sonra bir detoksifikasyon olarak kullanılır [24].

### 4.4. Lazer Dalgaları

Tıpta Lazer göz ve deri üzerinde 1960'lı yıllarda uygulanmaya başlandı [25]. Tıpta Lazer genel olarak; oftalmolojide, diş hekimliğinde, jinekolojide, ürolojide, nörocerrahide, anjioplast-kardiyolojide, dermatolojide, ortopedide, gastroentolojide ve akciğerlerde kullanılır [14]. Excimer Lazerlerin kullanımı kornea kırılmaları için gelişmeye başlandı [4]. CO<sub>2</sub> Lazerleri dokuları tam kesip çıkarmak için başlıca kullanılır. Nd-YAG Lazerleri koagulasyon ya da genişlemiş dokuları buharlaştırır. Argon Lazerleri ise damarları yok etmek için, hemoglobin tarafından emilen yerler temel alınarak başvurulur [26]. CO<sub>2</sub> Lazerlerinin yoğun kullanımı, damarlı dokularda bisturilerin yerini almıştır [8].

## Kaynaklar

1. TÜBİTAK, Popüler Bilim Kitapları, *Fizik*, 2005;11:38.
2. United Nations Environment Programme, World Health Organization, & International Radiation Protection Association (1993). Electromagnetic Fields (300 Hz to 300 GHz) - Environmental Health Criteria 137, 1:29. <https://wedocs.unep.org/20.500.11822/29526>.
3. Özkütük N. Mikrodalga ve U.V. İle Dezenfeksiyon Uygulamaları, 4.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, 2005;341-342.
4. Suess MJ, D.A. Benwell-Morison. Nonionizing Radiation Protection, Second edition, WHO Regional Publications, 1989;25:2-111.
5. Güler Ç, Çobanoğlu Z. Radon Kirliliği, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi, 1997;44:13-14.
6. Yöney T. Tübitak-Bilim ve Teknik Dergisi, 2006;2:101.
7. Tübitak, Bilim ve Teknik Dergisi, Lazer Nedir, Ne Değildir, 1983;186:4.
8. Şeker S, Çerezci O. Çevremizdeki Radyasyon Ve Korunma Yöntemleri, Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, 1997:41-199.
9. LJ. Challis. Mechanisms For Interaction Between RF Fields And Biological Tissue, Bioelectromagnetics Supplement, 2005;7:S105.
10. Veno S. Biological Effects Of Magnetic And Electromagnetic Field, Plenum Press, 1993;24:25.
11. Clark D.E. ve ark., Processing Materials With Microwaves Energy, Materials Science and Engineering: A, 2000:287(2);153-158.
12. NCRP, Radiofrequency Electromagnetic Fields, Report No:67,1981;54-57.
13. Carroll L. ve ark. Lazer-Tissue Interactions, Clinics in Dermatology, 2006;24(1):2-7.
14. Markolf H. Niemz, Lazer-Tissue Interactions, Fundamentals And Applications, Book, 2004;3:45-247.
15. Knappe V. ve Ark. The Leading Publisher In Biotechnology, Photomedicine And Lazer Surgery, 2004;411.
16. Byron TE, Gildersleeve RP. Effect Of Nonionizing Radiation On Birds, Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology, 1987;89(4);511-530.
17. Franceschetti G. ve ark. Electromagnetic Biointeraction, Plenum Press, 1989;74.
18. ICNIRP, Health Issues Related To The Use Of Hand-Hold, Radiotelephones And Base Transmitters, Health Physics Society, 1996;589.
19. Pehlivan F. Biyofizik-Hacettepe Taş, 2.Baskı, 2004;345.
20. Akdağ MZ, Çelik MS, ve ark. 9450 MHZ Mikrodalga Radyasyonun İn Vivo Olarak Kromozomlar Üzerine Etkisi, Tr. J. Of Biology, 1998:22:53-60.

21. Silny J. Demodulation İn Tissue, The Relevant Parameters And The İmplications For Limiting Exposure, Health Physics Society, Health Physics, 2007:92(6):604-608.
22. Chandos, B., Khan, A., Lai, H., Lin, J.C. (1996). The Application of Electromagnetic Energy to The Treatment of Neurological and Psychiatric Diseases. In: Ueno, S. (eds) Biological Effects of Magnetic and Electromagnetic Fields. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-0-585-31661-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-0-585-31661-1_12)
23. Erdoğrul Ö, Erbilir E Mikrodalganın Bazı Basillus Türlerinin Sporlarına Etkisi, KSU Journal Of Science And Engineering, 2006;9:1.
24. ICNIRP, ICNIRP Statement On For İnfrared Radiation Exposure, Health Physics Society, 2006;633.
25. Herd RM, Dover JS. & Arndt, K. A. Basic laser principles. Dermatologic clinics, 1997:15(3);355-372.
26. Van Hillegersberg R. Fundamentals of laser surgery. The European journal of surgery= Acta chirurgica, 1997:163(1);3-12.
27. Yavaş MC. Yüksek Gerilim Hattı İle Oluşturulan Elektromanyetik Alanın, Rat Spermatogonium Hücreleri Üzerindeki Etkisinin Belirlenmesi. Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2010.



## Dalak Anatomisi ve Klinik Önemi

Esin Erbek<sup>1</sup>

Güneş Bolatlı<sup>2</sup>

### Özet

Dalak, regio hypochondriaca sinistra'da yer alan intraperitoneal bir organdır. Hematolojik ve immünolojik rolü nedeniyle klinik önem taşımaktadır. Yaralanma insidansı en yüksek olduğu sol kaburga kırıklarında yırtılma ile meydana gelen rüptürün periton boşluğunda aşırı kanamaya sebep olduğundan kısmi veya tam splenektomi durumları görülebilmektedir. Dalağın lobülasyonu veya aksesuar dalak gibi bazı konjenital varyasyonları yaygın olarak görülebilmektedir. Splenektomi çeşitli cerrahi komplikasyonlara karşı savunmasızdır ve bu nedenle cerrahların dalak dokusunu verimli bir şekilde korumalı ve muhafaza etmelidirler. Laparoskopik splenektomi normal ve orta derecede genişlemiş dalaklar için standart splenektomi yöntemidir. Daha büyük dalaklarda, açık splenektomiye alternatif bir tedavi seçeneği olmaktadır.

### 1.Genel Bilgi

Dalak, karın boşluğunun sol üst kadranda, midenin fundusu ile diyafram arasında yer alan büyük, kapsüllü, vasküler ve lenfoid doku kitlesidir. Üç bin yılı aşkın süredir belgelenmiş olmasına rağmen, dalağın yeterince anlaşılmamış birçok yönü vardır. Bağışıklık savunmasında, metabolizmada ve dolaşımdaki kan öğelerinin korunmasında önemli rol oynamaktadır (Standring, 2016). Dalak hematolojik ve immünolojik rolü nedeniyle klinik önem taşımaktadır (Sangeeta vd., 2015).

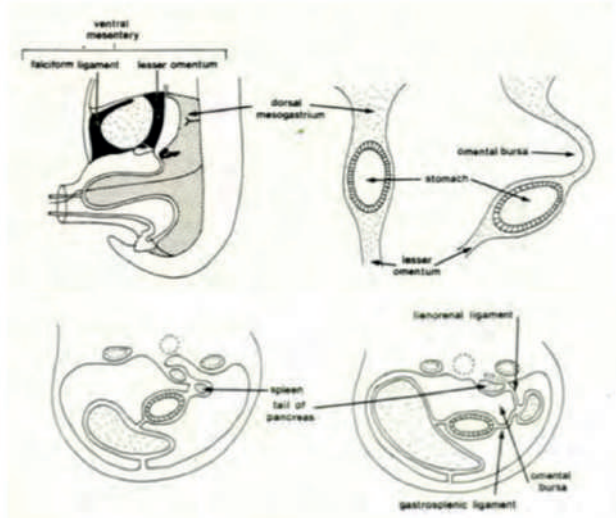
1 Dr. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi A.B., Konya, Türkiye, esinerbek89@gmail.com, ORCID:0000-0002-0883-8532

2 Doç. Dr. Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi A.B., Yalova, Türkiye, gunesbolatli83@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7648-0237



### 1.1. Dalak Embriyolojisi

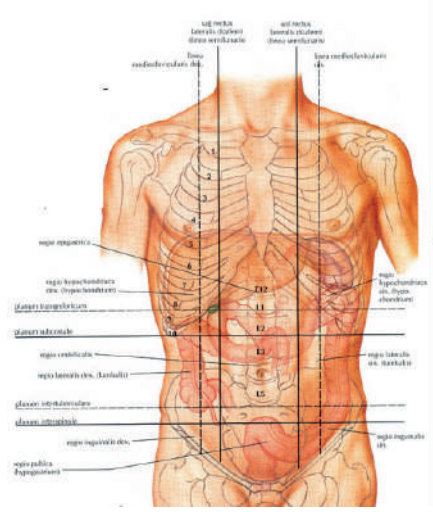
İnsan dalağının embriyonik gelişimi tam olarak tanımlanamamıştır (Tenaw & Muche, 2018). Dalak gelişimi, fetal gelişimin beşinci haftasında başlar ve intraembriyonik mezodermden köken alır. Dalak, tek bir çıkıntı veya embriyonik bağ dokusunun birden fazla çıkıntısı olarak gelişir ve daha sonra dorsal mezogastrium içinde birleşerek gelişimin ilerleyen dönemlerinde gelecekteki omentum majus'u oluşturur. Midenin rotasyonu ile birlikte gelişimin altıncı ve yedinci haftaları arasında dorsal mezogastriumun gelişimi, dalağın karın boşluğunun sol tarafına doğru hareket etmesini sağlar (Varga vd., 2018). Sekizinci haftaya gelindiğinde lenfoid yapıları gelişir ve otuzuncu hafta civarında arteriyel lobüller morfolojiye sahip olur. Erken fetal dönemde dalak lobüller morfolojiye sahip olduğundan genellikle lobüle dalak olarak adlandırılır (Tenaw & Muche, 2018) (Resim 1).



Resim 1. Dalağın embriyolojik gelişimi (Coetzee, 1982).

### 1.2. Dalak Anatomisi ve Komşulukları

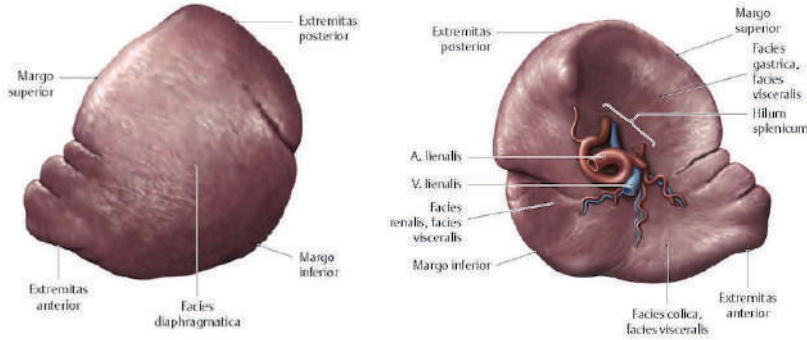
Dalak, regio hypochondriaca sinistra'da yer alan, pürüzsüz ve seroz bir yüzeye sahip, intraperitoneal bir organdır (Yıldız vd., 2013) (Resim 2). Dalak büyüklük, ağırlık ve şekil bakımından önemli farklılıklar gösterir; yaklaşık 12 cm uzunluğunda, 7 cm genişliğinde ve 150g ağırlığındadır (Mahadevan, 2019; Moore vd., 2013). İnce bir kapsüle sahiptir ve hilum splenicum dışında neredeyse tamamen visseral peritonla sarılmış ve hareket kabiliyetine sahip bir organdır (Mahadevan, 2019).



Resim 2. Dalağın vücuttaki pozisyonu (Netter, 1997).

Dalağın sol akciğer, sol plevra ve 9-11.'inci costa'lar ile komşuluk yapan yüzüne facies diaphragmatica denir; mide, sol böbrek, cauda pancreatis, ligamentum phrenicocolicum ve flexura coli sinistra ile komşu olan yüzüne facies visceralis denir (Standring, 2016). Dalağın diafragmatik yüzünü recessus costodiaphragmaticus adı verilen çıkmaz ve diaphragma ile bu komşu yapılardan ayrılır (Coetzee, 1982). Dalağın diyafragmatik yüzeyi, diaphragma'nın ve yakın komşuluğu olan costa'ların konveks yüzeylerine uygun olarak konkav yüzeylidir ve costa'lar ile olan yakın ilişkisinden dolayı kaburga kırıklarında zarar görebilmektedir (Moore vd., 2013). Dalağın flexura coli sinistra ve ligamentum phrenicocolicum ile komşu olan ön ucuna extremitas anterior, birinci lumbal vertebra seviyesinde bulunan arka ucuna da extremitas posterior denir (Coetzee, 1982; Mahadevan, 2019). Margo superior (üst kenar) ve margo inferior (alt kenar) olarak iki kenarı bulunur, üst kenarı extremitas anterior'a yakın ve fetal yaşamdaki kalan bir veya iki çentik bulunur ve on birinci kaburgaya uzanan alt kenarından daha keskindir (Chaware vd., 2012; Coetzee, 1982).

Hilum splenicum, dalağın arter ve venleri, sinirleri ve lenfatikleri tarafından delinmiş uzun bir yarıktır ve facies visceralis'de yer alır ve genellikle pancreas'ın cauda kısmı ile temas halindedir ve bursa omentalis'in sol sınırını oluşturur (Moore vd., 2013; Standring, 2016) (Resim 3). Dalak palpasyonunda normal kişilerde ele gelmez ancak extremitas anterior sol kosta marjinin hemen altından palpe edilebilmesi için normal boyutundan üç ila dört kat daha büyük olmasını gerektirir (Mahadevan, 2019).



Resim 3. Dalağın anatomisi (Gilroy, 2008).

### 1.2.1. Dalağın ligamentleri

Dalak, hilum dışında çift tabaka halinde tamamen peritonla kaplıdır. Fetal dönemde dorsal mezenterium, iki yaprağa ayrıldıktan sonra mezogastriumu sararak iki ana bağ olan ligamentum gastrosplenicum ve ligamentum splenorenale'yi oluşturur ve diğer bağların da oluşumundan sorumludur (Skandalakis vd., 1993) (Resim 4).

#### 1.2.1.1. Ligamentum gastrosplenicum

Mide ile dalak arasında yerleşim gösterir ve bu ligament aracılığıyla dalağın üst ucundan midenin büyük kurvaturuna ve ligamentum splenorenale ile sol böbreğe bağlanır ve farklı şekillerde gelişmiş ligamentum phrenicosplenicum ile karın arka duvarına tutunur. Bu ligament arteriae (Aa., aa) gastrica breves ve venae (Vv., vv.) gastrica breves ve a.v. gastromentalis sinistra yer alır (Moore vd., 2013; Skandalakis vd., 1993).

#### 1.2.1.2. Ligamentum splenorenale

Dalağın alt ucunu, karın arka duvarına ve flexura coli sinistra bağlar ve pancreas'ın kauda kısmı ile dalağın damarları bulunur (Standing, 2016).

#### 1.2.1.3. Ligamentum splenocolicum

Embriyolojik kalıntı olarak düşünülen bu bağ; mezocolon transversum'un colon transversum'u karın arka duvarına bağlarken, dalağın alt kısmına ikincil bir bağlantı sağlar. Bu ligament a. gastromentalis sinistra'ya çok yakın bulunur (Skandalakis vd., 1993).

#### 1.2.1.4. *Ligamentum phrenicocolicum*

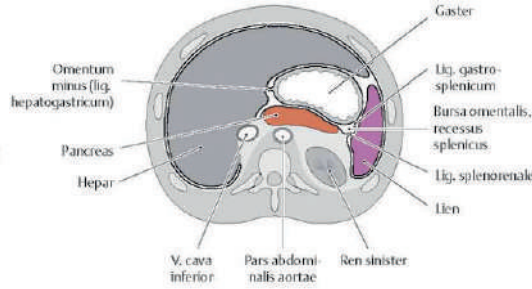
Bu ligament flexura coli sinistra'dan yukarıya doğru uzanır ve diaphragma'nın alt yüzeyinde devamlılık gösteren kısa, çift katmanlı bir periton kıvrımıdır (Mahadevan, 2019). Ligament kesilirken, elektrokater kullanımında, kolon yaralanma riski bulunmaktadır (Standing, 2016).

#### 1.2.1.5. *Ligamentum splenophrenica*

Dalak ile diaphragma'nın alt yüzeyindeki periton arasında uzanır (Standing, 2016).

#### 1.2.1.6. *Ligamentum pancreaticosplenicum*

Pankreas'ın cauda kısmı dalak ile teması bulunmuyorsa, kordon benzeri bir yapı olarak görülür. Cerrahisinde bu ligament bulunmuyor veya kısaysa, pankreas veya dalak yaralanmasını önlemek için cauda pancreaticus ile dalak ayrılmasında dikkatli olunmasını gerektirir (Skandalakis vd., 1993).



*Resim 4. Dalağın ligamentleri (Gilroy, 2008).*

#### 1.2.2. Dalağın vasküler dolaşımı

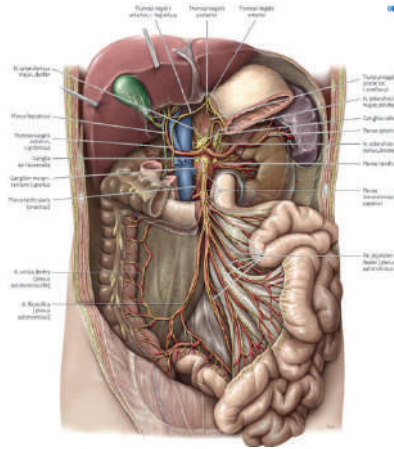
Dalağın arteriyel dolaşımını a. splenica'dan sağlar ve dalağa hilum splenicum'dan girer (Kage vd., 2019). A. splenica dalağın hilumuna girmeden önce genellikle iki veya üç dala ayrılır ve hiluma girdikten sonra her biri dalağın segmentini besleyecek olan dört veya beş segmental artere ayrılırlar. Segmental arterler arasında kollateral dolaşım zayıftır, bu da segmental bir damarın tıkanması durumunda dalağın bir kısmının enfarktüsüne sebep olabilmektedir. Segmental arterler dalağın trabekülünde dağılır (trabeküler arter) ve merkez arteri olarak beyaz pulpaya ulaşır ve bir fırça ucu gibi dallanan penisiliyer arter haline gelir ve bu arter beyaz pulpanın marjinal

bölgesinde sonlanır (Kage vd., 2019; Mahadevan, 2019; Standring, 2016) (Resim 5).

V. splenica, dalak parankiminden gelen venöz dallar, v. gastroepiploica sinistra ve nadiren de olsa v. gastrica brevis damarlarının birleşmesi ile oluşur ve bu damarlar birlikte büyük kalibreli ve kıvrımsız bir ven oluştururlar (Skandalakis vd., 1993). Artere göre daha düz bir seyre sahiptir, ligamentum splenorenale'nin sağından ve a. splenica'nın altından ve pankreasın arkasından seyir göstererek portal veni oluşturmak üzere v. mesenterica superior ile birleşerek sonlanır (Standring, 2016).

### 1.2.3. Dalagın innervasyonu

Dalak otonom sinir sisteminin tarafından innerve edilir ve sempatik sinir sistemi daha baskındır. Plexus coeliacus'tan gelen postganglionik sempatik sinirler ve nervus vagus'tan gelen parasempatik sinirler dalak damarlarıyla birlikte seyir gösterirler ve hilum splenica'ya giriş yaparlar. Sempatik lifler arterleri trabeküler seviyeye kadar innerve ederler ve dalagın arteriyel dolaşımı etkileme potansiyeline sahiptirler (Standring, 2016) (Resim 5).

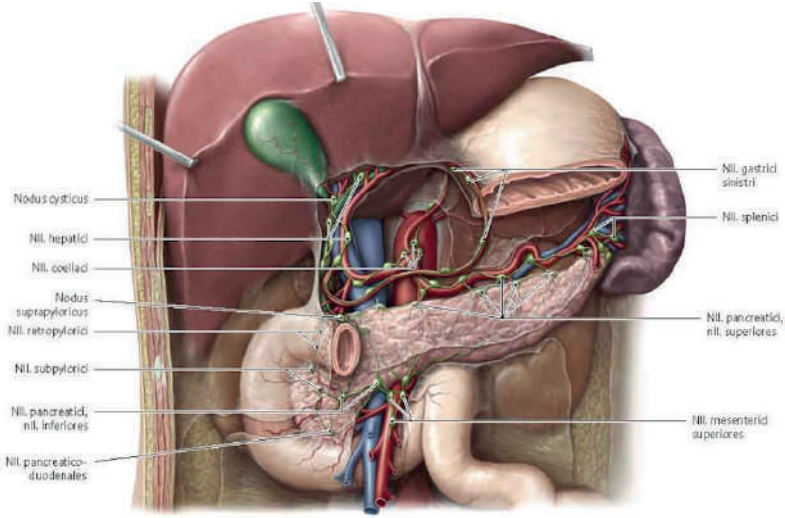


Resim 5. Karın içi organların sinirsel innervasyonu (önden görünüm) (Gilroy, 2008).

### 1.2.4. Dalagın lenfatik drenajı

Dalak lenfatik sistemin önemli bir organıdır ve sadece dalagın dokusunda değil, aynı zamanda kapsül bölgesinden kaynaklanan lenfatik damarları da içerir ve dalagın lenf damarları yalnızca efferent lenf damarlarıdır (Chaudhry vd., 2022). Dalagın lenfatik damarları dalak hilumundaki lenf düğümlerini

terk eder ve dalağın damarları ile nodi lymphatici pancreaticosplenica ve plexus coeliacus'ta sonlanır (Moore vd., 2013) (Resim 6).



*Resim 6. Karın içi organların lenfatik drenajı (önden görünüm) (Gilroy, 2008).*

### 1.3. Dalağın fonksiyonları

Dalak, fetal gelişimin erken döneminde önemli hematopoetik görevlere sahiptir ve gebeliğin beşinci haftasında bu görevi kemik iliği üstlenir ve dalakta bu dönemden sonra önemli bir hematopoetik işlev kalmaz. Ancak miyelodisplazi gibi bazı patolojik durumlarda dalak hematopoetik işlevini yeniden kazanabilir. Fetal hayatta dalak eritrosit üretir ve doğumdan sonra lenfosit üretir. Sağlıklı bir kişide dalağın alınması anemi veya lökopeni ile sonuçlanmaz (Standring, 2016). İnsanda kemik iliği ve timus, lenfositlerin üretimini ve olgunlaşmasını sağlayan birincil lenfoid organlardır ve ikincil lenfoid organ ise dalaktır ve yaşlanan eritrositlerin yok edilmesi ve kandaki partikül materyalin fagositozu gibi önemli görevlere sahiptir (Gent & Blackie, 2017). Dalak, birbirinden farklı görevlere sahip iki farklı dokudan oluşur. Bunlardan periarteriolar lenfoid kılıf ve lenfatik nodüllerden oluşan beyaz pulpa; B ve T lenfositlerin üretimini ve olgunlaşmasını dolayısıyla antikör üretimi sağlar. Dalak sinüzoidlerinden ve bağ dokusu liflerinden oluşan kırmızı pulpa ise daha çok kanın filtrelenmesini ve hasarlı ve işe yaramaz kırmızı kan hücrelerinin temizlenmesini sağlar. Aynı zamanda virüs, bakteri ve mantar gibi mikroorganizmaları yok eden fagositleri bulundurur. Ayrıca kırmızı pulpa trombositler için depolama görevi görür ve iyileşme ve enflamasyonun düzenlenmesine yardımcı olur ve kan kaybının önlenmesini

sağlar. Beyaz ve kırmızı pulpa patojenleri kandan süzerek filtreleme işlevi gören ve marjinal bölge olarak bilinen bir sınırla ayrılır (Chaudhry vd., 2022). Dalak, B ve T lenfositlerinin çoğaldığı merkez olduğundan dolayı bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar ve dolaşımdaki kanda bulunan antijenlere karşı bağışıklık yanıtının başlatılabildiği tek bölgedir. Böylece dalak hem hematolojik hem de immünolojik işlevleri yerine getirir (Chaware vd., 2012). Dalağın filtreleme görevindeki önemli faktörlerden biri de anormal kırmızı kan hücresinin morfolojisi ile ilgili anemik durumlardır. Kalıtsal sferositoz, orak hücreli anemi, talasemi veya piruvat kinaz eksikliğinden kaynaklanan anormal eritrositler, dalağın filtreleme mekanizması tarafından tutularak aneminin kötüleşmesine, semptomatik splenomegaliye ve bazen de dalak enfarktüsüne neden olabilmektedir. Otoimmün hemolitik anemide ise, hücre membranına bağlı immünooglobulin G (IgG), dalak makrofajları, dalak yıkımı için kırmızı kan hücrelerini hedef alırlar (Strandring, 2016).

## 2. Dalağın klinik önemi

Dalak, hematolojik ve immünolojik fonksiyonel rolü nedeniyle kliniği önem kazanmaktadır (Setty & Katikireddi, 2013). Dalak hayati öneme sahip bir organ olmamasına rağmen, işlev ve sorumlulukları bakımından kırmızı kemik iliği, karaciğer ve lenf düğümleri tarafından üstlenebildiği görevler olmasından dolayı bu organın sınıflandırılması ve tedavi planlaması önemlidir. Ayrıca dalak, yaralanma insidansı en yüksek olduğu ve özellikle sol kaburga kırıklarında görülen yırtılma ile parankimasının bozulmasına ve meydana gelen rüptürün periton boşluğunda aşırı kanamaya sebep olduğundan kısmi veya tam splenektomi durumları görülebilmektedir (Chaudhry vd., 2022). Klinik önemi olan bir organ olmasına rağmen, sıklıkla bazı ihmellere açıktır. Splenektomi olan çeşitli cerrahi komplikasyonlara karşı savunmasızdır ve bu nedenle cerrahların dalak dokusunu verimli bir şekilde korumak ve önemini muhafaza etmek zorunda bırakmıştır. Bu sebeple, dalağın varyasyonel anatomisini bilmek cerrahi açısından farkındalık oluşturur ve temel bakış açısından büyük önem taşımaktadır (Setty & Katikireddi, 2013). Dalağın, özellikle de hilum splenicum'un varyasyonel anatomisinin bilinmesi; splenektomi, tümör rezeksiyonu ve kistlerin çıkarılmasında cerrah için önem arz etmektedir, çünkü en iyi teknik ve deneyime sahip olmalarına rağmen, kanama sıklıkla gereksiz ölümlerle sonuçlanabilmektedir ve belirgin perisplenik yapışıklık vakalarında ameliyat mortalitesi oldukça yüksektir (Michels, 1942). Tenaw ve Bucca kadavra çalışmalarında incelenen 21 dalağın yaklaşık %38'inde üçgen, %24'ünde kama, %14'ünde dört yüzlü, %19'unda oval ve %5'inde böbrek şeklinde olduğu tespit edilmiştir (Tenaw & Muche, 2018). Diğer bir çalışmada 111 dalağın %61 kama, %21 dört yüzlü, %12 üçgen,

%3 oval ve %0,9 düzensiz şekle sahip olduğu rapor edilmiştir (Chaware vd., 2012) (Resim 7).

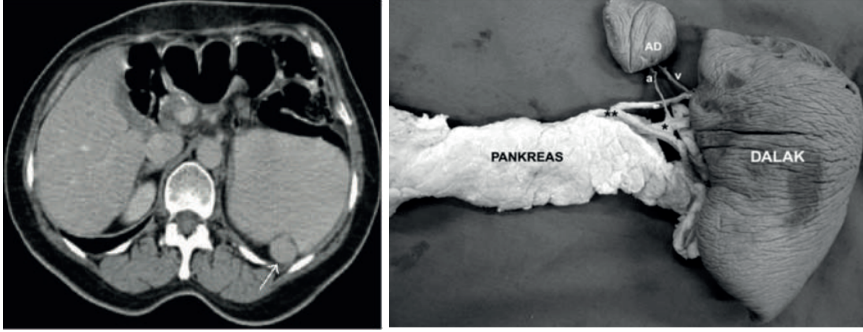


*Resim 7. Dalağın şekil varyasyonları: a Kama, b Üçgen, c Dörtgen, d Oval (R & Sridhar, 2015).*

Dalağın lobülasyonu veya aksesuar dalak gibi bazı konjenital varyasyonları yaygın olarak görülebilmekte olup gezici dalak veya polispleni gibi durumlar ise nadir görülmektedir. Dalağın çok sayıda görülse de doğumsal anomalisi az tanımlanmıştır ve bunlardan biri aspleni dalağın olmamasıdır ve Ivemark's sendromu olarak da bilinir. Bir diğeri polispleni, çoğunlukla organ heterotaksisinde görülen ve embriyonik yaşamda sol-sağ simetriyi bozan genetik mutasyon sonucunda anormal organ düzeninin görülmesidir ve birden fazla küçük, benzer büyüklükte dalak bulunur. Ayrıca otopsi bulgularında heterotaksili kişilerin %40 ila 70'inde aspleni veya polispleni ile diğer organlarda defektler olduğu tespit edilmiştir. Hipospleni ise çoğunlukla orak hücreli anemi, çölyak hastalığı, enfeksiyon veya alkolik sirozun neden olduğu edinsel bir hastalık olabildiği gibi konjenital de görülebilmektedir. Bu hastalık küçük ve patolojik dalak ile karakterizedir (Varga vd., 2018). Aksesuar dalak, fetal yaşamın beşinci haftasında dorsal mezogastriumda primordial dalak tomurcukların füzyonunun başarısız olması sonucu oluşur. Aksesuar dalak görülme sıklığı otopsi çalışmalarında hastaların %10-%30'unda ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde hastaların %16'sında görülebilmektedir. Aksesuar dalağın en sık görüldüğü yerler hilum splenicum (%75) ve cauda pancreaticus (%25) ile ligamentum gastrosplenicum, ligamentum splenorenale, mide, bağırsak duvarı, omentum majus veya mesenterium ve hatta pelvis ve skrotum dahil olmak üzere abdominal bölgenin herhangi bir yerinde görülebilmektedir. Genellikle tesadüfen tespit edilir ve asemptomatiktir, 1cm çapında olup bir ila altı arasında değişen sayıda bulunabilmektedir. Ayrıca beklenmedik yerleşimler durumunda klinik öneme sahip olabilir. Dalak travması olan hastalarda, splenektomi durumunda dalak dokusunu korumak için aksesuar dalak klinik olarak önemli hale gelebilir. Ancak hipersplenizm nedeniyle splenektomi yapılmış bir hastada, dalak dokusunun bulunması, tekrarlayan hastalığa



neden olabileceğinden aksesuar dalak bu durumda sakıncalı ve istenmeyen durum haline gelebilir (Yıldız vd., 2013) (Resim 8). Chaware ve ark. kadavra çalışmalarında hastaların %4,50'inde aksesuar dalak olduğunu tespit etmişlerdir (Chaware vd., 2012).



*Resim 8. Aksesuar dalak a: Dalak ile diseke edilmiş aksesuar dalak (Yalçın vd., 2009), b: Aksiyal BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntüsünde mide arka duvarında tanınlanmış aksesuar dalak (Yıldız vd., 2013).*

## 2.1. Dalağın cerrahisi

### 2.1.1. Splenektomi

Splenektomi, travma, iyatrojenik yaralanma, hipersplenizm veya splenomegali ve çeşitli patolojik süreçler de dahil olmak üzere çok sayıda nedenle uygulanmaktadır. Künt karın travması splenektomi için en yaygın endikasyon olmaya devam etmektedir, ancak çeşitli hematolojik bozuklukları olan hastalar da bu prosedürden faydalanmaktadır (Cadili & De Gara, 2008). Çoğunlukla akut, travmatik ortamda ve önemli ölçüde büyümüş organların çıkarılması için yapılır. Dalak, künt travma sonrasında karında en sık yaralanan organdır ve devam eden kanama ile ilişkilidir. Kanamanın dalak hilumundan geliyorsa ve organ kurtarılamayacak durumdaysa splenektomi yapılır (Lloyd & Strickland, 2010).

### 2.1.2. Laparoskopik Cerrahi

Laparoskopik cerrahi 1991'de açık splenektomi için alternatif tedavi olarak görülmüş ve küçük dalaklarda splenektomi yapmak için altın standart olarak kabul edilmiştir (Patel vd., 2003). Laparoskopik splenektomi özellikle idiopatik trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi ve sferositoz ve kanser hastalarında bir seçenek olabilmektedir. Ayrıca, laparoskopik splenektomi, trombosit sayısı çok düşük olan hastalar,

obezite veya hamilelik gibi durumlarda ve yaşlılarda uygulanabileceğini göstermektedir. Targarona ve Trias literatürü gözden geçirmiş laparoskopik splenektominin açık splenektomi kadar güvenli ve etkili olduğunu ve hastanede kalış süresinin kısa, azalmış komplikasyonlar, normal aktiviteye daha hızlı dönüş ve daha iyi kozmetik sonuç öne sürmüşlerdir (Targarona & Trias, 2007). Laparoskopik splenektomi normal ve orta derecede genişlemiş dalaklar için de standart splenektomi yöntemidir. Daha büyük dalaklarda, el yardımcı teknik açık splenektomiye bir alternatif olmaktadır (Uranues & Alimoglu, 2005). Splenomegali 1,5 kg'ın üzerinde veya normal ağırlığın 10 katı ağırlığında bir dalak olarak tanımlanmıştır ve laparoskopik splenektomi ile ilişkili morbiditenin arttığı optimal eşiğin 1 kg olduğu belirtilmiştir (Patel vd., 2003) (Resim 9).



*Resim 9. Splenomegali (Varga vd., 2018).*

## Kaynaklar

- Cadili, A., & De Gara, C. (2008). Complications of Splenectomy. *The American Journal of Medicine*, 121(5), 371-375. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.02.014>
- Chaudhry, S. R., Luskin, V., & Panuganti, K. K. (2022). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Spleen. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482235/>
- Chaware, P. N., Belsare, S. M., Kulkarni, Y. R., Pandit, S. V., & Ughade, J. M. (2012). The Morphological Variations of the Human Spleen. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 6.
- Coetzee, T. (1982). Clinical Anatomy and Physiology of The Spleen. *South African medical journal*, 61(20), 737-746.
- Gent, L., & Blackie, P. (2017). The spleen. *BJA Education*, 17(6), 214-220. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw072>
- Gilroy, A. M., MacPherson, B. R., Ross, L. M., Broman, J., & Josephson, A. (2008). Atlas of Anatomy: Thieme Stuttgart.
- Kage, M., Kondou, R., & Ogata, T. (2019). Anatomy of the Spleen and Pathology of Hypersplenism. *Clinical Investigation of Portal Hypertension* 17,25-34. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-7425-7\\_3](https://doi.org/10.1007/978-981-10-7425-7_3)
- Lloyd, D. M., & Strickland, A. D. (2010). Surgery of the spleen. *Surgery (Oxford)*, 28(5), 229-233.
- Mahadevan, V. (2019). Anatomy of The Pancreas and Spleen. *Surgery (Oxford)*, 37(6), 297-301. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.04.008>
- Michels, N. A. (1942). The Variational Anatomy of the Spleen and Splenic Artery. *American Journal of Anatomy*, 70(1), 21-72. <https://doi.org/10.1002/aja.1000700103>
- Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2013). Clinically Oriented Anatomy (35). Lippincott Williams & Wilkins.
- Netter, F. H. (1997). Atlas of Human Anatomy.
- Patel, A. G., Parker, J. E., Wallwork, B., Kau, K. B., Donaldson, N., Rhodes, M. R., O'Rourke, N., Nathanson, L., & Fielding, G. (2003). Massive Splenomegaly is Associated With Significant Morbidity After Laparoscopic Splenectomy. *Annals of Surgery*, 238(2), 235-240. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000080826.97026.d8>
- Chidambaram, R S., & Sridhar, S. (2015). Morphological Variations of Spleen: A Cadaveric Study. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*, 2(29), 4248-4254. <https://doi.org/10.18410/jebmh/2015/601>
- Sangeeta, M., Varalakshmi, K. L., & Sahana, B. N. (2015). Cadaveric Study of Morphometry of Spleen. *Journal of Medical Sciences and Health*, 01(03), 14-17. <https://doi.org/10.46347/JMSH.2015.v01i03.004>

- Setty, S. R. S., & Katikireddi, R. S. (2013). Morphometric Study of Human Spleen. *Int J Biol Med Res*, 4(3), 3464-3468.
- Skandalakis, P. N., Colborn, G. L., Skandalakis, L. J., Richardson, D. D., Mitchell, W. E., & Skandalakis, J. E. (1993). The Surgical Anatomy of The Spleen. *Surgical Clinics of North America*, 73, 747-747.
- Standring, S. (Ed.). (2016). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice* (34; Forty-first edition). Elsevier Limited.
- Targarona, E. M., & Trias, M. (2007). Laparoscopic Surgery of the Spleen. *World Journal of Surgery*, 31(6), 1365-1366. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9023-5>
- Tenaw, B., & Mucbe, A. (2018). *Assessment of anatomical variation of spleen in an adult human cadaver and its clinical implication: Ethiopian cadaveric study*. *International Journal of Anatomy Variations*, 11, 139-42.
- Uranues, S., & Alimoglu, O. (2005). Laparoscopic Surgery of The Spleen. *Surgical Clinics of North America*, 85(1), 75-90. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2004.09.003>
- Varga, I., Babala, J., & Kachlik, D. (2018). Anatomic Variations of The Spleen: Current State Of Terminology, Classification, and Embryological Background. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 40(1), 21-29. <https://doi.org/10.1007/s00276-017-1893-0>
- Yalçın, B., Tuğcu, H., Kocabıyık, N., Kılıç, C., & Ozan, H. (2009). Aksesuar Dalak. *Marmara Medical Journal*, 22(1), 8-11.
- Yildiz, A. E., Ariyurek, M. O., & Karcaaltincaba, M. (2013). Splenic Anomalies of Shape, Size, and Location: Pictorial Essay. *The Scientific World Journal*, 2013, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2013/321810>



## Insular Korteks ve Epilepsi

Sevda Lafcı Fahrioğlu<sup>1</sup>

Iskender Yılmaz<sup>2</sup>

Sezgin İlgi<sup>3</sup>

### Özet

Beyin hemisferlerinin derininde, sulcus cerebri lateralis aralandığında görülebilen bir kortikal saha olan Insula'nın fonksiyonel önemi son 30 yıldır yapılan çalışmalar ile ortaya koyulabilmektedir. Ardından bu bölgenin mesial temporal lob, olfaktor saha, corpus amygdaloideum, entorhinal saha, gyrus cinguli, hippocampus ve diğer limbik sistem bölümleri ile bağlantıları sayesinde nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisindeki önemi temel, dahili ve cerrahi bilimler için tartışılır hale gelmiştir. Temporal lob epilepsili (TLE) vakalarda hipokampal ve parahipokampal yapılar ile beraber insular korteks de etkilenebilmektedir. Literatürde hipokampal, parahipokampal yapılar ve insular korteks'in epilepsideki rolü ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Limbik integrasyon ile visseral ve otonomik fonksiyonlardaki önemi sayesinde epileptik aktivitenin insular korteks'ten başlaması veya yakın kortikal alanda başlayan nöronal deşarjın insula'ya ulaşması, insular fonksiyonları da kapsayan çeşitli epileptik nöbetlere neden olabilir. Bu yazıda insula'nın epilepsideki rolü hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

### GİRİŞ

Epilepsi, bazı kortikal alanlardaki nöronların anormal deşarjı ile karakterize, populasyonun %1-3'ünü etkileyen kronik nörolojik bir hastalıktır (1). Epileptik nöbetler, bu anormal elektriksel aktivitenin neden olduğu geçici bir beyin fonksiyon bozukluğudur. Parsiyal epilepsi tüm

- 1 Doç. Dr., Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, sevdalafci@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0177-9031
- 2 MSc, Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi, yilmaziiskender@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8960-848X
- 3 Prof. Dr., Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, sezginilgi@neu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-7822-8927

epilepsi hastalarının yaklaşık %60'ını oluşturur. Temporal lob epilepsisi (TLE), parsiyal epilepsinin en yaygın şeklidir (2). TLE'nin en yaygın türü, mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) olarak adlandırılır ve mesial temporal limbik yapılardaki değişiklikleri içerir (3). Hipokampal skleroz (HS), MTLE hastalarının %65'inde tespit edilebilmesiyle en sık görülen patolojik bulgudur (4). Engel ve arkadaşları HS'nin varlığının TLE'de kötü prognoz belirteci olduğunu belirtmişler ve bu hasta grubunu ilaca dirençli epilepsi olarak sınıflandırmışlardır (5). HS'ü olan erişkin epilepsi hastaların yaklaşık üçte birinde, iyi tolere edilen iki veya üç antiepileptik ilaçla yapılan denemelere rağmen remisyon sağlanamamış ve HS'li MTLE'nin, ilaca dirençli epilepsinin en sık görülen tipi olduğu sonucuna varılmıştır. (6,7). Hauser ve arkadaşları, yeterli tıbbi tedavi ile epilepsili hastaların %50-80'inin nöbetsiz hale gelebileceğini, ancak HS'li TLE hastalarının yalnızca %11'inde bu cevabın görülebileceğini belirtmiştir (8). Ayrıca genel olarak TLE'nin, tıbbi olarak dirençli epilepsiye dönüşme eğiliminde olduğu da bilinmektedir (5). Bu sebeple, tıbbi tedaviye dirençli epilepsi hastalarının cerrahi tedavisi, özellikle TLE vakalarında nöbetten kurtulmak için tercih edilen bir yöntemdir (9,10,11). Son çalışmalar, cerrahi uygulamaların, %70 hastada tatmin edici sonuçlar sağladığı, vakaların %20'sinde optimal olmayan faydalar sağladığı ve vakaların %10'ununda ise hiçbir fayda sağlamadığını göstermiştir. Cerrahinin fayda sağlamadığı son grupta HS'e ek olarak insular korteks tutulumu veya insular korteksin kendisinden kaynaklanan nöbetlerin olabileceği bilinmektedir (12,13). Literatürde cerrahiden sonra da devam eden insular korteks kökenli kalıcı nöbetlere ilişkin başka veriler de bulunmaktadır (14,15). Bu sonuçlar ilaca dirençli vakalarda epileptojenik bölgenin her zaman mesial temporal bölgeye ait olmayabileceğini ortaya koymuştur.

### **INSULA-EPİLEPSİ:**

Insular korteks, epilepsi ile ilişkilendirilebilen kortikal alanlardan biridir. Insular korteks, diğer beyin bölgeleriyle güçlü bağlantılara sahiptir ve bu nedenle epileptik aktivitenin bu bölgeden başlaması veya yakın kortikal alanda başlayan nöronal deşarjın insula'ya ulaşması, insular fonksiyonları da kapsayan çeşitli epileptik nöbetlere neden olabilir. Bu semptomlar arasında duyuşal değişiklikler, terleme, mide bulantısı, kusma, kalp hızında artış, anksiyete ve duygudurum değişiklikleri bulunabilir. Ayrıca, insular korteksteeki epileptik aktivite, motor hareketlerin koordinasyonunu da etkileyebilir (15,16).

Insular bölge, temporal, frontal loblar ve hipokampus gibi fonksiyonel yapılara yakınlığı nedeniyle cerrahi olarak zorlu bir bölge olarak kabul

edilmektedir (17,18). Bilal Zonj ve ark. insula ile amigdala, hipokampus ve parahipokampus arasında yoğun çift yönlü bağlantının varlığını ve ayrıca insula ile singulat ve temporal neokorteks arasında tek yönlü bağlantının varlığını göstermiştir. Bu ara bağlantılar oligosinaptik ve multisinaptik aksonlara sahiptir. Bu bağlantıların varlığı, MTLE hastalarında epigastrik auralar gibi nöbet semptomların görülme sıklığının yüksek olmasını açıklayabilir (19). Bu tür semptomlar, hipokampus veya amigdala'da yer alan nöbet başlangıç bölgelerinden insula'ya yayılan epileptiform deşarjlar tarafından oluşturulabilir (15).

Epileptik nöbetlerin klinik bulguları, epileptik deşarj ağının içerdiği alanlara göre değişir (20). Hipokampus, insula dahil olmak üzere neokortikal temporal ve ekstratemporal korteksi içeren epileptojenik ağ için önemli bir nöronal yapıdır (21). Epileptojenik ağların organizasyonu her hastada farklı dizilime sahip olabilir (22). Temporal lob ile insula arasındaki anatomik ilişkiye ek olarak medial temporal yapılarıdaki nöbetlerin de insula'ya yayıldığı gösterilmiştir (23). Insula ve medial temporal yapılar arasındaki ortak fonksiyonel bağlantı aynı zamanda aynı nöronal deşarjı paylaştıkları anlamına da gelebilir. Son çalışmalar polus temporalis'in, insula'nın ve insular-frontal-operkular bölgelerin MTLE için önemli yapılar olduğuna işaret etmektedir (24,26). Son yıllarda temporal lob ile insula arasındaki anatomik bağlantıların daha iyi anlaşılması nedeniyle epilepside insula'nın incelenmesine ilgi artmıştır. Insula'nın bağlantılarının varlığına ve buradan yayılan epileptojenik deşarjın ispatına rağmen, insular korteks'in TLE'deki rolü henüz net olarak anlaşılammıştır (24).

Literatürde, özellikle sinirbilim alanında niceliksel çalışmalar giderek yaygınlaşmaktadır (25-31). Korteks ve subkortikal yapıların yapısal ve hacimsel çalışmaları nörolojik hastalıklar hakkında önemli bilgiler sağlar.

Birçok radyolojik çalışmada, TLE hastalarının temporal ve ekstratemporal bölgelerinde hacimsel ve morfolojik değişiklikler gösterilmiştir (32-34). Lawson ve ark. (2000) çocukluk çağı epilepsisinde serebral, serebellar ve hipokampal hacimleri magnetic rezonans görüntüleme (MRG) aracılığıyla değerlendirmişler ve epileptik çocuk hastaların serebral ve serebellar hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar tespit etmişlerdir (35). Öte yandan Widjaja ve ark. (2010) ilaca dirençli parsiyal epilepsili çocuklarda yaptıkları kesitsel araştırmada total, serebral veya hemisferik gri ve beyaz cevher hacimlerinde anlamlı bir farklılık olmadığını bulmuşlardır (36). Literatürde görüntüleme yöntemlerinin kranial ve intrakraniyal yapıların hacim fraksiyonları gibi parametrelerin değerlendirilmesi yerine, TLE ve



diğer nörodejeneratif hastalıklarda kortikal yapıdaki değişikliklerin tespitinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir (37).

MTLE ile ilişkili intrakraniyal yapılardaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler çok sayıda çalışmada bir çok yönüyle tanımlanmıştır (33,35,38,39). Sağlıklı bireyler ile epilepsili hastalar arasındaki ayırt edici farklılıkları MRG ile araştıran çeşitli çalışmalar farklı beyin bölümlerine odaklanmıştır (40). Hipokampal skleroz MTLE'nin en yaygın patolojisi olduğundan, hipokampus'a odaklanan çok sayıda kantitatif hacimsel MRG çalışması mevcuttur (37,41). MTLE'de nöron kaybı ve gliosis ile ilişkili hipokampal atrofi oldukça dikkat çekicidir. Yaygın gri ve beyaz cevher atrofisi ve total serebral hacim kaybı da rapor edilmiştir (42). Doherty ve arkadaşları, TLE'li 25 hastada MRG ile stereolojik ve görsel analizler yapmışlar ve vakaların %36'sında izole hipokampal atrofi, vakaların %32'sinde kombine hipokampal ve neokortikal atrofi (insula dahil) ve insula'da izole neokortikal atrofi tespit etmişlerdir (32). Hipokampal hacim ölçümü MTLE'nin tespiti ve lateralizasyonu için yaygın olarak kullanılan bir klinik araç olmasına rağmen, hipokampal sklerozun moleküler mekanizması tam olarak belirlenmemiştir (4,41). Ayrıca insula'nın epilepsideki kesin rolü ve insula'nın epilepsiye bağlı morfolojik değişiklikleri de henüz tam olarak anlaşılamamıştır (43).

Hipokampal anormalliklerin yanı sıra, toplam temporal neokortikal gri ve beyaz cevher hacimlerindeki azalmaya ilişkin MRG kanıtları da mevcuttur (43,44). Chassoux ve ark. tek taraflı HS'li MTLE hastalarında MR görüntüleme ile vakaların yaklaşık %48'inde temporal atrofi, %8'inde ipsilateral hemisferik atrofi tespit etmiştir (21).

Epilepsideki anormal nöronal deşarj kaynağı olan epileptojenik bölgede ve yayılma yolu boyunca ikincil hacim kaybı meydana gelebilir. Chassoux ve ark. MTLE hastalarında, hipokampal girus ve polus temporalis'in yanı sıra insula'da da hipometabolizma olduğunu tespit etmişlerdir (21). Alvim ve ark. TLE hastalarında yaygın ekstrapokampal gri cevher atrofisi olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca HS'u olan TLE hastalarında ipsilateral insula ve oksipital loblarda progresif gri cevher azalmasının olduğunu belirtmişlerdir (43).

Beyin hemisferlerinin yüzeyinden görülemeyen tek kortikal bölüm olan insula, Reil tarafından insula'nın keşfedilmesinden bu yana, çeşitli özellikleri ve farklı beyin bölgelerindeki karşılıklı bağlantıları ortaya çıkarılmış olsa da hala bir çok fonksiyonel bağlantısı tam olarak ortaya koyulamamıştır (13-16). Insula, kortikal ve subkortikal yapılarla olan bağlantıları nedeniyle duyuşel entegrasyon bölgesi olarak adlandırılır ve beynin duyuşel ve bilişşel işleyişinde yadsınamaz bir role sahiptir. Insula'nın epilepsiden başka şizofreni,

Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozuklukların patogeneğinde önemli fakat henüz tam olarak açıklığa kavuşamayan bir rolü vardır (44,45)

### **SONUÇ:**

Insular epilepsi hakkındaki bilgiler, bu alandaki araştırmaların devam etmesiyle sürekli olarak güncellenmektedir. Bu nedenle, özellikle yeni bilimsel çalışmalar ve klinik bulgular ışığında, epilepsi ve insular korteks arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, epilepsi tedavi yaklaşımları açısından oldukça önemlidir.

## REFERANSLAR:

- NB Fountain, *Epilepsy, Disease-a-Month*, 2003; 49: 7, 426–478
- ILAE Commission Report The epidemiology of the epilepsies: future directions. *International League Against Epilepsy. Epilepsia* 1997; 38: 614-618.
- Engel J Jr Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001; 7:340-352
- Varoglu AO, Saygi S, Acemoglu H, Ciger A Prognosis of patients with mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research* 2009; 85: 206–11
- Engel J Jr. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology* 1998; 51: 1243-44
- Schuele SU and HO Luders, Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *The Lancet Neurology* 2008; 7, 6:514–524
- Brodie MJ, Dichter MA. Established antiepileptic drugs. *Seizure* 1997; 6(3): 159-174.
- Hauser WA. Incidence and prevalence. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Engel J and Pedley TA edit. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; 1997. p. 47-57
- Asadi-Pooya A, Sperling M. Strategies for surgical treatment of epilepsies in developing countries. *Epilepsia* 2008; 49: 381–385
- Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 741-751
- Spencer SS, When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol.* 2002; 1: 375-382
- Sun T, Wang F, Cui J. *Insular Epilepsy (1st edn)*, People's Medical Publishing House, Beijing, 2013.
- Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Leroux JM, Carmant L, Saint-Hilaire JM, Giard N, Cossette P, Bouthillier A. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 510-520.
- Isnard J, Guénot M, Ostrowsky KS, Mauguière F. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2000; 48: 614-623.
- Isnard J, Guénot M, Sindou M, Mauguiere F. Clinical manifestation of insular lobe seizures: a stereo-electro-encephalographic study. *Epilepsia* 2004; 45: 1079-1090
- Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews* 1996; 22: 229-244
- Finet P, Nguyen DK, Bouthillier A. Vascular consequences of operculoinular corticectomy for refractory epilepsy. *J Neurosurg.* 2015; 10: 1-6

- Bilal Z., Ayham A., Emine K., Nuria L., Jonathan M., Hans Luders. Functional Connectivity between Insula, Hippocampus, and Amygdala Investigated Using Cortico-Cortical Evoked Potentials (CCEPs). *Neurology*. 2014; 82: S50.005
- Lin J, Riley JD, Juranek J, Cramer SC. Vulnerability of the fronto-temporal connections in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 2008; 82: 162-170
- Lehe M, Wellmer J, Urbach H, Schramm J, Elger CE, Clusmann H. Insular lesionectomy for refractory epilepsy: management and outcome. *Brain* 2009; 132: 1048-1056
- Chassoux F, Semah F, Bouillieret W, Landre E, Devaux B, Turak B, Nataf F, Roux FX. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* 2004; 127: 164-174
- Lehe M, Wellmer J, Urbach H, Schramm J, Elger CE, Clusmann H. Epilepsy surgery for insular lesions. *Rev. Neurol (Paris)* 2009; 165: 755-761
- Isnard J. Insular epilepsy: A model of cryptic epilepsy. The Lyon experience. *Rev. Neurol (Paris)* 2009; 165: 746-749
- Guenot M, Isnard J. Epilepsy and insula, *Neurochirurgie*. 2008; 54: 374-381.
- Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Bouthillier A. Insular cortex epilepsy: an overview. *Can J Neurol Sci* 2009; 36: S58-62.
- Ekinci N, Acer N, Akkaya A, Sankur S, Kabadayi T, Sahin B. Volumetric evaluation of the relations among the cerebrum, cerebellum and brain stem in young subjects: a combination of stereology and magnetic resonance imaging. *Surg Radiol Anat*. 2008; 30: 489-494
- Roberts N, Puddephat MJ, McNulty V. The benefit of stereology for quantitative radiology. *Br J Radiol* 2000; 73: 679-697.
- Hu N, Wang Y, Feng Y, Lin W. The application of stereology in radiology imaging and cell biology fields. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2012; 29: 793-797.
- Mandarim-de-Lacerda CA, Fernandes-Santos C, Aguila MB. Image analysis and quantitative morphology. *Methods Mol Biol* 2010; 611: 211-225.
- Sahin B, Acer N, Sonmez OF, Emirzeoglu M, Basaloglu H, Uzun A, Bilgic S. Comparison of four methods for the estimation of intracranial volume: a gold standard study. *Clin Anat* 2007; 20: 766-773.
- Duncan JS, Winston GP, Koeppe MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 420-433
- Doherty CP, Fitzsimons M, Meredith G, Thornton J, McMackin D, Farrell M, Phillips J, Staunton H. Rapid stereological quantitation of temporal neocortex in TLE. *Magnetic Resonance Imaging* 2003; 21: 511-518
- Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia* 2008; 49: 741-757.

- Ronan L, Murphy K, Delanty N, Doherty C, Maguire S, Scanlon C, Fitzsimons M. Cerebral cortical gyrification: a preliminary investigation in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 211-219
- Lawson JA, Vogrin S, Bleasel AF, Cook MJ, Burns L, McAnally L, Pereira J, Bye AM. Predictors of hippocampal, cerebral, and cerebellar volume reduction in childhood epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1540-1545.
- Widjaja E, Yeung R, Geibprasert S, Mahmoodabadi SZ, Snead OC, Smith ML. Longitudinal brain volumes in children with intractable partial seizures. *Pediatr Neurol.* 2010; 42: 315-319.
- Alhusaini S, Whelan CD, Doherty CP, Delanty N, Fitzsimons M, Cavalleri GL. Temporal Cortex Morphology in Mesial Temporal Lobe Epilepsy Patients and Their Asymptomatic Siblings. *Cereb Cortex.* 2016; 26: 1234-1241
- Bernasconi N, Bernasconi A, Andermann E, Dubeau F, Feindel W, Reutens DC. Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Neurology* 1999; 52: 1870– 1876.
- Briellmann RS, Jackson GD, Kalnins R, Berkovic SF. Hemicranial volume deficits in patients with temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 1998; 39: 1174-1181
- Keller SS, Wieshmann UC, Mackay CE, Denby CE, Webb J, Roberts N. Voxel based morphometry of grey matter abnormalities in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy; effects of side of seizure onset and epilepsy duration. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 2002; 73: 648–655.
- Salmenpera T, Kalviainen R, Partanen K, Pitkanen A. Quantitative MRI volumetry of the entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 208– 215.
- Jutila L, Ylinen A, Partanen K, Alafuzoff I, Mervaala E, Partanen J, Vapalahti M, Vainio P, Pitkanen A. MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1490-1501.
- Alvim MKM, Coan AC, Campos BM, Yasuda CL, Oliveira MC, Morita ME, Cendes F. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2016; 57(4): 621-629.
- Labrakakis C. The Role of the Insular Cortex in Pain. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 17;24(6):5736. doi: 10.3390/ijms24065736. PMID: 36982807; PMCID: PMC10056254.
- Fathy YY, Hoogers SE, Berendse HW, van der Werf YD, Visser PJ, de Jong FJ, van de Berg WDJ. Differential insular cortex sub-regional atrophy in neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. *Brain Imaging Behav.* 2020 Dec;14(6):2799-2816. doi: 10.1007/s11682-019-00099-3. PMID: 31011951; PMCID: PMC7648006

## Gebelikte Parasetamol (Asetaminofen) Kullanımı Güvenli mi?

Fazilet Şen<sup>1</sup>

### Özet

Gebelikte ilaç kullanımı oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Kişiler arası genetik farklılıklar ve gebelik sürecinde oluşan fizyolojik değişiklikler kullanılan ilacın anne ve fetüse muhtemel etkilerini ön görülemez hale getirmektedir. Analjezikler, vitaminlerden sonra gebeliğin tüm trimesterlerinde en yaygın kullanılan preparatlardır. Parasetamol (asetaminofenin; asetil-p-aminofenol, APAP), birçok ülkede gebelik sırasında en sık kullanılan ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçtır. APAP'ın gebelikte kullanımı yıllardır güvenli olarak nitelendirilse de; çalışmalardan elde edilen son veriler nadir de olsa kriptorşidizm, düşük zekâ düzeyi, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve nörobilişsel gelişim bozukluklarında artış ile ilişkilendirmiştir. Bu bozuklukların, çok yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda ortaya çıktığı; gerekli durumlarda kısa süreli ve uygun dozda kullanımın bu riskleri arttırmadığı tespit edilmiştir. Gebelikte tedavi edilmeyen maternal yüksek ateşin; nöral tüp defekti, yarı damak ve konjenital kalp hastalığı gibi olumsuz fetal etkilere neden olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle gerekli durumlarda etkili en düşük dozda ve kısa süreli APAP kullanımı anne ve fetüsün sağlığı için önemlidir. Ancak gebelikte APAP'ın rutin kullanımından kaçınılmalıdır.

### 1. Gebelikte İlaç Kullanımı

Gebelikte ilaç kullanımı oldukça yaygın olup, gebe kadınların yüzde doksani gebelikte en az bir ilaç kullanmaktadır (Sheffield ve ark., 2014). Yüksek gelirli ülkelerde, beş gebeden dördüne gebelik sırasında bir veya daha fazla ilaç reçete edilmektedir (Daw ve ark., 2011). Bunun yanında, birçok gebenin reçetesiz preparatları hekimlere danışmadan kullandıkları saptanmıştır (Glover ve ark., 2003). Ancak ilaçların gebelikte kullanımının;

1 Arş. Gör. Dr. Fazilet ŞEN, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Balıkesir/TÜRKİYE, faziletсен@outlook.com, ORCID ID: 0000-0002-8433-1194

güvenliği, dozajı ve uzun vadeli etkileri konusundaki bilgi yetersizlikleri endişe uyandırmaktadır.

Gebelikte ilaç kullanımı; bir yandan tedavinin gerekliliği, öte yandan olası teratojen etkiler nedeniyle oldukça zor bir süreçtir. Teratojenlere karşı duyarlılık embriyofetal gelişim evresine göre değişmekte olup, gebenin ilacı hangi trimesterde aldığı büyük önem arz etmektedir (Şen ve ark., 2021). Bu açıdan en hassas dönem olan ilk trimesterdeki organogenez döneminde, gebelerin %80'inin en az bir ilaç kullandığı tespit edilmiştir (Sheffield ve ark., 2014). Organogenez dönemindeki teratojen etkiler ciddi malformasyonlara sebep olabilmektedir. Bunu takip eden fetal dönemdeki problemler ise büyüme ve gelişme geriliği, merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi bozuklukları gibi yapısal ve fonksiyonel bulgulara neden olmaktadır (Şen ve ark., 2021).

Gebelikte gerçekleşen fizyolojik değişiklikler, anne ve fetüsün genetik özellikleri, eş zamanlı başka bir kimyasala maruziyet ve annenin kronik hastalıkları ilaçların farmakokinetiğini etkileyerek öngörülemez teratojenik özellikler göstermesine sebep olmaktadır. Bu durum her bir hastanın kendi nezdinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Şen ve ark., 2021).

Hali hazırda çok az sayıda ilacın gebeler tarafından kullanımı optimize edilmiş olup ilaçların %98'inin gebelik ve emzirme dönemindeki farmakokinetik ve güvenlik verileri mevcut değildir (Adam ve ark., 2011; McCormack ve Best, 2014). İlacın embriyo-fetal gelişim üzerindeki olası etkisine ilişkin etik kaygılar nedeniyle gebe kadınlar genellikle klinik araştırmaların dışında tutulmaktadır. Ayrıca obstetrik durumlara yönelik ilaç geliştirme konusunda şaşırtıcı bir yatırım eksikliği mevcuttur. Bu durum önemli bir halk sağlığı sorunudur (Alsmadi ve Idkaidek, 2018).

## **2. Gebelikte Parasetamol Kullanımı**

Analjezikler, vitaminlerden sonra gebeliğin tüm trimesterlerinde en yaygın kullanılan preparatlardır (Kennedy, 2011). Aspirin, parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI) gibi analjeziklerin reçetesiz erişilebilir olması, bu ilaçların gebelikte kullanımı yaygınlaştırmaktadır (Black ve ark., 2019). Parasetamol (asetaminofen; asetil-p-aminofenol, APAP), birçok ülkede gebelik sırasında en sık kullanılan ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçtır (Headley ve ark., 2004). Özellikle diğer NSAI'lerin gebeliğin üçüncü trimesterinde kontraendike olması APAP'a olan ilgiyi artırmıştır (Li ve ark., 2018). Dünya çapında gebelerin %50'sinden fazlasının APAP kullandığı tahmin edilmektedir (Bauer ve ark., 2021).

APAP, Morse tarafından 1878'de sentezlenmesinin ardından ilk kez 1893'te Von Mering tarafından ateş düşürücü/analjezik olarak kullanıma sunulmuştur (Przybyła ve ark., 2021). APAP'ın analjezik ve antipiretik etki mekanizmaları hâla tam olarak anlaşılammıştır. Ancak temel olarak prostaglandinlerin sentezinden sorumlu siklooksijenazları inhibe ederek etkinlik göstermektedir (Graham ve ark., 2005). Klinik çalışmalar APAP'ın serotonerjik mekanizmaları inhibe ettiğini göstermiştir (Pickering ve ark., 2008). Ayrıca deneysel çalışmalarda APAP metabolitlerinin serotonerjik, opioidlerjik, vanilloid ve kanabinoid reseptörleri etkilediği tespit edilmiştir (Högstätt ve ark., 2005; Andersson ve ark., 2011; Graham ve ark., 2013).

Gebelerde yüksek ateş ve ağrı tedavisinde APAP kullanımı otoriteler tarafından önerilmektedir (SMFM, 2017; ACOG 2018). Akut migrenin başlangıç tedavisinde ve sezaryen doğumu takiben ağrının giderilmesinde APAP tedavisi uygulanmaktadır (ACOG, 2019; ACOG, 2022). Ayrıca; kas ağrısı, sırt ağrısı ve çeşitli enfeksiyonların tedavisinde gebelerin reçetesiz olarak ulaşabildikleri APAP'ı tercih ettikleri tespit edilmiştir (Bandoli ve ark., 2020).

APAP'ın plasentayı ve kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçtiği bilinmektedir (Levy ve ark., 1975; Koehn ve ark., 2019). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ilaçları gebelikte kullanımına göre; A, B, C, D ve X güvenlik kategorilerine ayırmıştır. A'dan X'e gittikçe güvenlik profili düşmektedir. FDA, APAP'ın gebelikte kullanım kategori 'B' yani; gebelerde kullanımı güvenli olarak bildirilmiştir (Servey ve Chang, 2014). Epidemiyolojik çalışmalar, gebelik sırasında APAP kullanımının majör konjenital malformasyon riskinde artış yapmadığını göstermiştir. Ayrıca gebelikte gerekli durum ve önerilen dozlarda APAP kullanımının, spontan düşük veya ölü doğum riskinde artış yapmadığı; ancak tedavinin geciktirilmesine bağlı yüksek doz APAP uygulanmasının fetal ölüm veya spontan düşüğe artışa sebep olduğu saptanmıştır (Li ve ark., 2003; Rebordosa ve ark., 2009; Riggs ve ark., 1989).

APAP gebelikte kullanımı yıllardır güvenli olarak nitelendirilse de; son veriler nadir de olsa kriptorşidizm, düşük zekâ düzeyi (IQ, intelligence quotient), dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve nörobilişsel gelişim bozukluklarında artış ile ilişkilendirmiştir (Bauer,ve ark., 2021). Bu durumun daha çok yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda ortaya çıktığı; etkili en düşük dozda ve kısa süreli kullanımda ise riskin artmadığı bildirilmiştir.

Gebelikte farmakoterapiden uzaklaşılması her zaman arzu edilen bir durum değildir. Tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilen anne hastalığı,



teratojenik etkilere neden olarak anne sağlığını veya embriyo-fetal gelişimi bozabilmektedir (Lai ve ark., 2019). Örneğin; gebelikte yüksek ateş şikayeti, nöral tüp defekti, yarı damak ve konjenital kalp hastalıkları gibi olumsuz fetal etkilere neden olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir ( Li ve ark., 2007; Wang ve ark., 2014; Graham, 2020). APAP ile yapılan maternal antipiretik tedavinin, ise bu riskleri azaltarak anne ve bebeğini koruduğu tespit edilmiştir (Dreier ve ark., 2014).

## **2.1. Gebelikte Parasetamol Kullanımının Ürogenital Gelişim Üzerine Potansiyel Etkileri**

Yapılan son çalışmalarda, fetal yaşamdan yetişkinliğe kadar süren ürogenital sistem gelişimini, gebelikte APAP kullanımının olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Kristensen ve ark., 2016; Konkel, 2018). Dünyanın farklı yerlerinden 130.000'den fazla çocuğun değerlendirildiği kohort çalışmalarında, intrauterin APAP maruziyetinin fetüste ürogenital gelişim problemlerine neden olduğunu tespit edilmiştir (Bauer,ve ark., 2021). Erkek bebeklerde inmemiş testis (kriptorşidizm) (Jensen ve ark., 2010; Kristensen ve ark., 2011; Snijder ve ark., 2012), anogenital mesafenin (AGD) azalması (Fisher ve ark., 2016; Lind ve ark., 2017) ve hipospadias (Rebordosa ve ark., 2008; Feldkamp ve ark., 2010; Lind ve ark., 2013; Interrante ve ark., 2017) gibi problemler görülürken; dişi bebeklerde çocukluk döneminde erken puberte problemi bildirilmiştir (Ernst ve ark., 2019).

Kriptorşidizm riskinin çoğunlukla, birinci trimesterin sonlarından ikinci trimesterin başlarına kadar süren APAP maruziyetini (>2 hafta) takiben görüldüğü fark edilmiştir. Bu periodun, testisin skrotal göçü için kritik zaman pencereleriyle tutarlı olduğu bildirilmiştir Dolayısıyla bu veriler, annenin APAP kullanımının zamanlaması ve süresinin kritik faktörler olduğunu ve kısa süreli APAP kullanımının sınırlı risk taşıyabileceğini göstermektedir (Fisher ve ark., 2016; Kristensen ve ark., 2016).

Anüs ile penis tabanı arasındaki mesafe (AGD), cinsel organların erkeksileşme derecesinin bir göstergesidir (Fisher ve ark., 2016; Lind ve ark., 2017; Schwartz ve ark., 2019; Zafeiri ve ark., 2021). Erkek çocuklarda, AGD dâhil erkek üreme gelişiminin gerçekleştiği zamana denk gelen, gebeliğin 8-14. haftaları sırasında APAP'a maruz kalmanın azalmış AGD ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Welsh ve ark., 2008; Fisher ve ark., 2016).

Hem azalmış AGD hem de kriptorşidizm yetişkinlik dönemi üreme bozuklukları açısından risk arz etmektedir (Skakkebaek ve ark., 2013). Ayrıca APAP kullanan yetişkin erkeklerin, testosteron üretiminin azaldığını ve DNA parçalanması gibi sperm anormalliklerinin bulunduğunu da ileri

sürmektedir (Smarr ve ark., 2016; Smarr ve ark., 2017). Yapılan *ex vivo* bir çalışmada yetişkin testislerin APAP'a maruz bırakılmış ve testosteron üretiminin olumsuz etkilendiği göstermiştir (Albert ve ark., 2013). Bu durum intrauterin APAP maruziyetinin erkeksileşme üzerine olumsuz etkilediğini açıklar niteliktedir.

APAP'ın dişi üreme sistemine etkisinin araştırıldığı bir kohort çalışması, intrauterin APAP maruziyeti ile dişi bebeklerin çocukluk döneminde ergenliğe erken girmesi arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür. Çalışmada ilaç maruziyeti olan çocuklarda ergenlik gelişimi belirteçleri olan kasık ve koltuk altı kıllanmasının daha erken yaşlarda başladığı ortaya konmuştur (Ernst ve ark., 2019).

Prostaglandinler, hem erkek hem de dişi gonadal gelişiminde fizyolojik öneme sahip bir lipid grubudur. Bu durum APAP'ın bazı olumsuz ürogenital etkilerini neden olduğu prostoglandin sentez inhibisyonu yoluyla gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (Adams ve McLaren, 2002; Amateau ve McCarthy, 2004).

Hayvan çalışmalarında, fetal APAP maruziyetinin, androjeni azaltarak erkek ürogenital sistem bozukluklarına neden olduğu; dişi farelerde ise yumurtalık gelişiminin bozulduğu deneysel olarak gösterilmiştir (Kristensen ve ark., 2016; Rossitto ve ark., 2019).

## **2.2. Gebelikte Parasetamol Kullanımının Nörobilişsel Gelişim Üzerine Potansiyel Etkileri**

Nörobilişsel gelişim açısından kritik dönemler olan; intrauterin dönem, bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde yaşanan sorunlar nöropsikiyatrik problemlere yol açmaktadır (Raganova ve ark., 2019; Rice ve Barone, 2000). Gelişmekte olan insan beyni, toksik kimyasallara karşı oldukça savunmasızdır. Bazı kimyasalların düşük dozlarda maruziyeti bile kalıcı beyin hasarlarına neden olabilmektedir (Grandjean ve Landrigan, 2014).

Doğum öncesi APAP maruziyeti ile olumsuz nörobilişsel gelişim arasındaki ilişkiler, dünyanın farklı yerlerinden 220.000'den fazla anne ve çocuğu içeren birçok çalışma ile değerlendirilmiştir (Bauer, ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar, intrauterin APAP maruziyetinin, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve ilişkili davranış bozuklukları başta olmak üzere (Liew ve ark., 2014; Ystrom ve ark., 2017), otizm spektrum bozukluğu (OSB) (Avella-Garcia ve ark., 2016; Liew ve ark., 2016a), dil becerilerinde gecikme (Bornehag ve ark., 2018), düşük IQ (Liew ve ark., 2016b) ve serebral palsi (Petersen ve ark., 2018) gibi bazı nörobilişsel gelişim bozukluklarının görülme riskini artırabileceğini göstermiştir.

2013 yılında yapılan bir çalışmada, gebelikte uzun süreli APAP kullanımının, 3 yaş grubu çocukların nörobilişsel gelişimi üzerine etkisi değerlendirildi. İntrauterin dönemde APAP'a 28 günden fazla maruz kalan çocukların kaba motor gelişimi, iletişim kurma becerileri ve aktivite düzeylerinin, maruz kalmayan çocuklara kıyasla daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 28 günden daha kısa süre APAP kullananlarda da benzer bulguların olduğu ancak semptomların şiddetli olmadığı bildirilmiştir (Brandlistuen ve ark., 2013).

Norveç'te yapılan bir çalışmada ise intrauterin dönemde 28 günden uzun APAP kullanımının çocuklarda, motor bozukluklar ve iletişim sorunları açısından riski artırırken; daha kısa süreli kullanımın riski artırmadığı gösterilmiştir (Vlenteric ve ark., 2016). Danimarka'da yapılan kohort çalışmasında, APAP kullanan gebelerin çocuklarında DEHB veya hiperkinetik bozukluk (HKB) gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca APAP kullanım süresi uzadığında bulguların şiddetlendiği bildirilmiştir (Liew ve ark., 2014). İspanya'da 2644 anne ve bebeğinin değerlendirildiği başka bir kohort çalışmasında, annelerin %40'ının gebelikte APAP kullandığını tespit edilmiştir. Bu annelerin bebeleri 1 ve 5 yaşlarına geldiğinde yapılan değerlendirmeler hem erkek hem de kız çocuklarında hiperaktivite/dürtüsellik görülme riskinin daha yüksek olduğunu; ayrıca erkek çocuklarda otizm görülme oranının arttığını göstermiştir (Avella-Garcia ve ark., 2016).

2017 yılında Norveç'te yapılan bir araştırmada ise ateş ve enfeksiyonlar için annenin 22-28 gün boyunca APAP kullanımı DEHB gelişme riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Ancak 8 günden kısa süreli kullanımın DEHB ile negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Ystrom ve ark., 2017). Başka bir çalışmada gebelikte 20 haftadan uzun süre APAP kullanımının OSB veya HKB'li infantil otizm riskini neredeyse iki kat artırdığı saptanmıştır (Liew ve ark., 2016a).

Öte yandan, gebelikte yüksek ateş şikâyeti ile OSB ilişkisi incelemiş; yüksek ateş şikâyeti olan gebelerden APAP tedavisi almayanların çocuklarında OSB görülme riskinin kullananların çocuklarına oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum APAP'ın yüksek ateş durumunda OSB karşı koruyucu olduğunu göstermektedir (Hornig ve ark., 2017).

APAP kullanımı ve düşük IQ ilişkisinin incelendiği bir çalışmada; özellikle 1. ve 2. trimesterde yüksek ateş şikâyeti olmaksızın APAP kullanan annelerin daha düşük IQ'lu çocuklara sahip olduğu, annelerin antipiretik olarak APAP alması durumunda ise IQ puanlarının etkilenmediği tespit edilmiştir (Liew ve ark., 2016b).

### 2.3. Gebelikte Parasetamol Kullanımının Solunum ve Dolaşım Sistemleri Üzerine Potansiyel Etkileri

Gebeliklik sırasında APAP kullanımı çocukluk çağı astımı veya wheezingi ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (Shaheen ve ark., 2002; Eysers ve ark., 2011; Magnus ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016). Ancak başka bir çalışma ise gebelikte APAP kullanımının çocukluk çağı astımı için koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Kang ve ark., 2009). Çelişkili sonuçlar nedeniyle intrauterin APAP maruziyeti ile astım semptomları arasında bir ilişki olup olmadığı tam olarak aydınlatılamamıştır.

Üçüncü trimesterde NSAİ ilaç kullanımı duktus arteriyozus daralması ile ilişkilendirilmiştir (Koren ve ark., 2006). Ancak mevcut verilere göre, önerilen dozlarda kısa süreli APAP kullanımı duktus arteriyozus daralması ile ilişkilendirilememiştir (Allegaert ve ark., 2019; Dathe ve ark., 2019; Hauben ve ark., 2021; Hutson ve ark., 2021).

### 3. Sonuç ve Öneriler

Parasetamolün (Asetaminofen, APAP), gebelikte kullanımı güvenli olarak kabul edilse de, son veriler bu değerlendirmenin değişmesi gerektiğini göstermektedir. Özellikle ürogenital ve nöroblışsel gelişimin olduğu periodlarda uzun süreli APAP kullanımı; kriptorşidizm, düşük IQ ve DEHB gibi problemlerle ilişkilendirilirken, gerekli durumlarda kısa süreli kullanımı bu tür risklere neden olmamaktadır. Ayrıca maternal antipretik etkiler için kullanımı yüksek ateşin neden olduğu konjenital anomalilere (nöral tüp defekti, yarı damak ve konjenital kalp defekti) karşı koruyucu etkiye sahiptir.

Kişiler arası genetik farklılıklar, gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler, ek hastalıklar ve kombine ilaç tedavileri gebelikte ilaç kullanımının muhtemel etkilerini ön görülemez hale getirmektedir. Bu nedenle APAP'ın gebelikte rutin kullanımından kaçınılması, yalnızca gerekli durumlarda annenin ve fetüsün sağlığını korumak için etkili en düşük dozda ve kısa süreli kullanımı önerilmektedir.

Gebelikte APAP ve diğer ilaçların kullanımı hakkında daha geniş ve optimize verilere sahip olabilmek için kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle; gebe kadınların klinik çalışmalara güvenli bir şekilde katılımını artırmak, gebelikte ilaç kullanımı hakkında kaliteli bilgi elde etmek ve obstetrik durumlar için yeni tıbbi ürün geliştirmeyi teşvik etmek için yeterli yatırım ve mevzuata ciddi ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- ACOG. Clinical Practice Guideline No. 3: Headaches in Pregnancy and Postpartum (2022). *Obstetrics and gynecology*, 139(5), 944–972.
- ACOG. Committee Opinion No. 753: Assessment and Treatment of Pregnant Women With Suspected or Confirmed Influenza (2018). *Obstetrics and gynecology*, 132(4), e169–e173.
- ACOG. Practice Bulletin No. 209: American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins Obstetrics (2019). Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstetrics and gynecology*, 133(3), e208–e225.
- Adam, M. P., Polifka, J. E., & Friedman, J. M. (2011). Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 157, No. 3, pp. 175-182). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Adams, I. R., & McLaren, A. (2002). Sexually dimorphic development of mouse primordial germ cells: switching from oogenesis to spermatogenesis.
- Albert, O., Desdoits-Lethimonier, C., Lesné, L., Legrand, A., Guillé, F., Bensalah, K., ... & Jégou, B. (2013). Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Human reproduction*, 28(7), 1890-1898.
- Allegaert, K., Mian, P., Lapillonne, A., & van den Anker, J. N. (2019). Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *British journal of clinical pharmacology*, 85(1), 245–251.
- Alsmadi, M. T. M., & Idkaidek, N. (2018). Optimization of drugs pharmacotherapy during pregnancy using physiologically based pharmacokinetic models-an update. *Current Drug Metabolism*, 19(12), 972-978.
- Amateau, S. K., & McCarthy, M. M. (2004). Induction of PGE2 by estradiol mediates developmental masculinization of sex behavior. *Nature neuroscience*, 7(6), 643-650.
- Andersson, D. A., Gentry, C., Alenmyr, L., Killander, D., Lewis, S. E., Andersson, A., ... & Zygmunt, P. M. (2011). TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Nature communications*, 2(1), 551.
- Avella-Garcia, C. B., Julvez, J., Fortuny, J., Rebordosa, C., García-Esteban, R., Galán, I. R., Tardón, A., Rodríguez-Bernal, C. L., Iñiguez, C., Andiarana, A., Santa-Marina, L., & Sunyer, J. (2016). Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *International journal of epidemiology*, 45(6), 1987–1996.

- Bandoli, G., Palmsten, K., & Chambers, C. (2020). Acetaminophen use in pregnancy: Examining prevalence, timing, and indication of use in a prospective birth cohort. *Paediatric and perinatal epidemiology*, *34*(3), 237-246.
- Bauer, A. Z., Swan, S. H., Kriebel, D., Liew, Z., Taylor, H. S., Bornehag, C. G., ... & Kristensen, D. M. (2021). Paracetamol use during pregnancy—a call for precautionary action. *Nature Reviews Endocrinology*, *17*(12), 757-766.
- Black, E., Khor, K. E., Kennedy, D., Chutatape, A., Sharma, S., Vancaille, T., & Demirkol, A. (2019). Medication use and pain management in pregnancy: a critical review. *Pain Practice*, *19*(8), 875-899.
- Bornehag, C. G., Reichenberg, A., Hallerback, M. U., Wikstrom, S., Koch, H. M., Jonsson, B. A., & Swan, S. H. (2018). Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months. *European psychiatry*, *51*, 98-103.
- Brandlistuen, R. E., Ystrom, E., Nulman, I., Koren, G., & Nordeng, H. (2013). Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *International journal of epidemiology*, *42*(6), 1702-1713.
- Dathe, K., Frank, J., Padberg, S., Hultsch, S., Meixner, K., Beck, E., Meister, R., & Schaefer, C. (2019). Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, *126*(13), 1560-1567.
- Daw, J. R., Hanley, G. E., Greyson, D. L., & Morgan, S. G. (2011). Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *20*(9), 895-902.
- Dreier, J. W., Andersen, A. M. N., & Berg-Beckhoff, G. (2014). Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics*, *133*(3), e674-e688.
- Ernst, A., Brix, N., Lauridsen, L. L., Olsen, J., Parner, E. T., Liew, Z., ... & Ramlau-Hansen, C. H. (2019). Acetaminophen (paracetamol) exposure during pregnancy and pubertal development in boys and girls from a nationwide puberty cohort. *American Journal of Epidemiology*, *188*(1), 34-46.
- Eyers, S., Weatherall, M., Jefferies, S., & Beasley, R. (2011). Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*, *41*(4), 482-489.
- Feldkamp, M. L., Meyer, R. E., Krikov, S., & Botto, L. D. (2010). Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstetrics & Gynecology*, *115*(1), 109-115.

- Fisher, B. G., Thankamony, A., Hughes, I. A., Ong, K. K., Dunger, D. B., & Acerini, C. L. (2016). Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Human Reproduction*, *31*(11), 2642-2650.
- Glover, D. D., Amonkar, M., Rybeck, B. F., & Tracy, T. S. (2003). Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *American journal of obstetrics and gynecology*, *188*(4), 1039-1045.
- Graham Jr, J. M. (2020). Update on the gestational effects of maternal hyperthermia. *Birth defects research*, *112*(12), 943-952.
- Graham, G. G., & Scott, K. F. (2005). Mechanism of action of paracetamol. *American journal of therapeutics*, *12*(1), 46-55.
- Graham, G. G., Davies, M. J., Day, R. O., Mohamudally, A., & Scott, K. F. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, *21*, 201-232.
- Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2014). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The lancet neurology*, *13*(3), 330-338.
- Hauben, M., Bai, S., Hung, E., Lobello, K., Tressler, C., & Zucal, V. P. (2021). Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction/closure: comprehensive signal evaluation using the Austin Bradford Hill criteria. *European journal of clinical pharmacology*, *77*(7), 1019-1028.
- Headley, J., Northstone, K., Simmons, H., Golding, J., & ALSPAC Study Team. (2004). Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *European journal of clinical pharmacology*, *60*, 355-361.
- Högstätt, E. D., Jönsson, B. A., Ermund, A., Andersson, D. A., Björk, H., Alexander, J. P., ... & Zygmunt, P. M. (2005). Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *Journal of Biological Chemistry*, *280*(36), 31405-31412.
- Hornig, M., Bresnahan, M. A., Che, X., Schultz, A. F., Ukaigwe, J. E., Eddy, M. L., Hirtz, D., Gunnes, N., Lie, K. K., Magnus, P., Mjaaland, S., Reichborn-Kjennerud, T., Schjølberg, S., Øyen, A. S., Levin, B., Susser, E. S., Stoltenberg, C., & Lipkin, W. I. (2018). Prenatal fever and autism risk. *Molecular psychiatry*, *23*(3), 759-766.
- Hutson, J. R., Lurie, A., Eastabrook, G., de Vrijer, B., & Garcia-Bournissen, F. (2021). Acetaminophen in late pregnancy and potential for in utero closure of the ductus arteriosus—a pharmacokinetic evaluation and critical review of the literature. *American journal of obstetrics & gynecology* *MF*, *3*(1), 100288.

- Interrante, J. D., Ailes, E. C., Lind, J. N., Anderka, M., Feldkamp, M. L., Werler, M. M., ... & Study, T. N. B. D. P. (2017). Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997–2011. *Annals of epidemiology*, 27(10), 645-653.
- Jensen, M. S., Rebordosa, C., Thulstrup, A. M., Toft, G., Sørensen, H. T., Bonde, J. P., ... & Olsen, J. (2010). Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology*, 779-785.
- Kang, E. M., Lundsberg, L. S., Illuzzi, J. L., & Bracken, M. B. (2009). Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. *Obstetrics and gynecology*, 114(6), 1295.
- Kennedy, D. (2011). Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Australian prescriber*, 34(1).
- Koehn, L., Habgood, M., Huang, Y., Dziegielewska, K., & Saunders, N. (2019). Determinants of drug entry into the developing brain. *F1000Research*, 8.
- Konkel, L. (2018). Reproductive headache? Investigating acetaminophen as a potential endocrine disruptor.
- Koren, G., Florescu, A., Costei, A. M., Boskovic, R., & Moretti, M. E. (2006). Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, 40(5), 824-829.
- Kristensen, D. M., Hass, U., Lesné, L., Lottrup, G., Jacobsen, P. R., Desdouts-Lethimonier, C., ... & Leffers, H. (2011). Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Human reproduction*, 26(1), 235-244.
- Kristensen, D. M., Mazaud-Guittot, S., Gaudriault, P., Lesné, L., Serrano, T., Main, K. M., & Jégou, B. (2016). Analgesic use—prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(7), 381-393.
- Lai, T., Xiang, L., Liu, Z., Mu, Y., Li, X., Li, N., ... & Zhu, J. (2019). Association of maternal disease and medication use with the risk of congenital heart defects in offspring: a case-control study using logistic regression with a random-effects model. *Journal of Perinatal Medicine*, 47(4), 455-463.
- Levy, G., Garrettson, L. K., & Soda, D. M. (1975). Evidence of placental transfer of acetaminophen. *Pediatrics*, 55(6), 895-895.
- Li, D. K., Ferber, J. R., Odouli, R., & Quesenberry, C. (2018). Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage. *American journal of obstetrics and gynecology*, 219(3), 275-e1.
- Li, D. K., Liu, L., & Odouli, R. (2003). Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327(7411), 368.



- Li, Z., Ren, A., Liu, J., Pei, L., Zhang, L., Guo, Z., & Li, Z. (2007). Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: a population-based case-control study in Northern China. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 79(4), 295-300.
- Liew, Z., Ritz, B., Rebordosa, C., Lee, P. C., & Olsen, J. (2014). Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA pediatrics*, 168(4), 313-320. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4914>
- Liew, Z., Ritz, B., Virk, J., & Olsen, J. (2016a). Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 9(9), 951-958.
- Liew, Z., Ritz, B., Virk, J., Arah, O. A., & Olsen, J. (2016b). Prenatal Use of Acetaminophen and Child IQ: A Danish Cohort Study. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 27(6), 912-918.
- Lind, D. V., Main, K. M., Kyhl, H. B., Kristensen, D. M., Toppari, J., Andersen, H. R., ... & Jensen, T. K. (2017). Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: a cohort study of 1027 mother-child pairs. *Human reproduction*, 32(1), 223-231.
- Lind, J. N., Tinker, S. C., Broussard, C. S., Reefhuis, J., Carmichael, S. L., Honein, M. A., ... & National Birth Defects Prevention Study. (2013). Maternal medication and herbal use and risk for hypospadias: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 22(7), 783-793.
- Liu, X., Liew, Z., Olsen, J., Pedersen, L. H., Bech, B. H., Agerbo, E., ... & Li, J. (2016). Association of prenatal exposure to acetaminophen and coffee with childhood asthma. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 25(2), 188-195.
- Magnus, M. C., Karlstad, Ø., Håberg, S. E., Nafstad, P., Davey Smith, G., & Nystad, W. (2016). Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *International journal of epidemiology*, 45(2), 512-522.
- McCormack, S. A., & Best, B. M. (2014). Obstetric pharmacokinetic dosing studies are urgently needed. *Frontiers in pediatrics*, 2, 9.
- Petersen, T. G., Liew, Z., Andersen, A. M. N., Andersen, G. L., Andersen, P. K., Martinussen, T., ... & Strandberg-Larsen, K. (2018). Use of paracetamol, ibuprofen or aspirin in pregnancy and risk of cerebral palsy in the child. *International journal of epidemiology*, 47(1), 121-130.
- Pickering, G., Estève, V., Lorient, M. A., Eschalier, A., & Dubray, C. (2008). Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 84(1), 47-51.

- Przybyła, G. W., Szychowski, K. A., & Gmiński, J. (2021). Paracetamol—An old drug with new mechanisms of action. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 48(1), 3-19.
- Raganova, A., Petrova, M., Gazova, A., Kriska, M., & Kristova, V. (2019). Drug usage analysis in pregnant women. *Bratislava Medical Journal/Bratislavske Lekarske Listy*, 120(11).
- Rebordosa, C., Kogevinas, M., Bech, B. H., Sørensen, H. T., & Olsen, J. (2009). Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *International journal of epidemiology*, 38(3), 706–714.
- Rebordosa, C., Kogevinas, M., Horváth-Puhó, E., Nørgård, B., Morales, M., Czeizel, A. E., ... & Olsen, J. (2008). Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(2), 178-e1.
- Rice, D., & Barone Jr, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental health perspectives*, 108(suppl 3), 511-533.
- Riggs, B. S., Bronstein, A. C., Kulig, K., Archer, P. G., & Rumack, B. H. (1989). Acute acetaminophen overdose during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 74(2), 247–253.
- Rossitto, M., Ollivier, M., Déjardin, S., Pruvost, A., Brun, C., Marchive, C., ... & Boizet-Bonhoure, B. (2019). In utero exposure to acetaminophen and ibuprofen leads to intergenerational accelerated reproductive aging in female mice. *Communications Biology*, 2(1), 310.
- Schwartz, C. L., Christiansen, S., Vinggaard, A. M., Axelstad, M., Hass, U., & Svingen, T. (2019). Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders. *Archives of Toxicology*, 93(2), 253-272.
- Servey, J., & Chang, J. (2014). Over-the-counter medications in pregnancy. *American family physician*, 90(8), 548-555.
- Shaheen, S. O., Newson, R. B., Sherriff, A., Henderson, A. J., Heron, J. E., Burney, P. G. J., ... & ALSPAC Study Team. (2002). Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*, 57(11), 958-963.
- Sheffield, J. S., Siegel, D., Mirochnick, M., Heine, R. P., Nguyen, C., Bergman, K. L., ... & Nesin, M. (2014). Designing drug trials: considerations for pregnant women. *Clinical infectious diseases*, 59(suppl\_7), S437-S444.
- Skakkebaek, N. E., Rajpert-De Meyts, E., Buck Louis, G. M., Toppari, J., Andersson, A. M., Eisenberg, M. L., ... & Juul, A. (2016). Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiological reviews*, 96(1), 55-97.

- Smarr, M. M., Grantz, K. L., Sundaram, R., Maisog, J. M., Honda, M., Kannan, K., & Buck Louis, G. M. (2016). Urinary paracetamol and time-to-pregnancy. *Human Reproduction*, 31(9), 2119-2127.
- Smarr, M. M., Kannan, K., Chen, Z., Kim, S., & Buck Louis, G. M. (2017). Male urinary paracetamol and semen quality. *Andrology*, 5(6), 1082-1088.
- SMFM: Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org (2017). Prenatal acetaminophen use and outcomes in children. *American journal of obstetrics and gynecology*, 216(3), B14-B15.
- Snijder, C. A., Kortenkamp, A., Steegers, E. A., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Hass, U., & Burdorf, A. (2012). Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Human Reproduction*, 27(4), 1191-1201.
- Şen, F., Geygüç N., Korkut, O. & Aksöz, E. (2021). Gebelikte İlaç Kullanımı İle İlgili Sınıflandırma Sistemleri Ve Mevcut Durumun Değerlendirilmesi. B. SANÇAR, International Gevher Nesibe Health Sciences Conference-VIII (35-42). İstanbul: İksad Global Publishing House
- Vlenterie, R., Wood, M. E., Brandlistuen, R. E., Roeleveld, N., van Gelder, M. M., & Nordeng, H. (2016). Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero: a propensity score matched cohort study. *International journal of epidemiology*, 45(6), 1998-2008.
- Wang, M., Wang, Z. P., Gong, R., & Zhao, Z. T. (2014). Maternal flu or fever, medications use in the first trimester and the risk for neural tube defects: a hospital-based case-control study in China. *Child's Nervous System*, 30, 665-671.
- Welsh, M., Saunders, P. T., Fiskens, M., Scott, H. M., Hutchison, G. R., Smith, L. B., & Sharpe, R. M. (2008). Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *The Journal of clinical investigation*, 118(4), 1479-1490.
- Ystrom, E., Gustavson, K., Brandlistuen, R. E., Knudsen, G. P., Magnus, P., Susser, E., Davey Smith, G., Stoltenberg, C., Surén, P., Håberg, S. E., Hornig, M., Lipkin, W. I., Nordeng, H., & Reichborn-Kjennerud, T. (2017). Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics*, 140(5), e20163840.
- Zafeiri, A., Mitchell, R. T., Hay, D. C., & Fowler, P. A. (2021). Over-the-counter analgesics during pregnancy: a comprehensive review of global prevalence and offspring safety. *Human reproduction update*, 27(1), 67-95.

## Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Mustafa Sağlam<sup>1</sup>

İbrahim Halil Kılıç<sup>2</sup>

Yasemin Zer<sup>3</sup>

### Özet

*S.aureus* Gram pozitif, hareketsiz, koagülaz pozitif ve genellikle üzüm salkımı görünümü ile karakterize 0.5-1.5  $\mu\text{m}$  çapında koklardır. İnsan vücudunun mikrobiyotasında kommensal olarak bulunabilmesine karşın *S.aureus*, akut ve yıkıcı hastalıklardan kronik ve tedavisi zor enfeksiyonlara kadar çeşitli hastalıklara neden olabilen fırsatçı ve çok yönlü bir patojendir. *S.aureus* birçok bireyin nazofarinksinde kolonize olur, ancak bu kolonizasyon, kişiden kişiye değişen enfeksiyonların kaynağı olabilir. Deoksiribonükleaz, hiyalüronidaz, koagülaz ve lipaz gibi enzimleri sentezleyerek patojenitesini artırmaktadır. Enfekte ettiği konağın bağışıklık sistemini manipüle ederken kendinin hayatta kalmasını sağlayan ekzotoksinler gibi virülans faktörleri bulunmaktadır. Penisilinlere karşı direnç gelişiminden sonra yarı sentetik bir antibiyotik olan metisiline karşı da direnç geliştirerek, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları ortaya çıkmış ve hızla yayılmaya başlamıştır. MRSA izolatları, hastane kökenli (HA-MRSA) ya da toplum kökenli (CA-MRSA) olabilmekte ve birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirmeye devam etmektedir. MRSA'nın tanımlanmasında katalaz, koagülaz ve kültür gibi konvansiyonel yöntemler ve pulsed-field jel elektoforez (PFGE), random amplifiye polimorfik DNA (RAPD), multilokus sekans tiplemesi (MLST) ve Real Time PCR gibi moleküler yöntemler kullanılmaktadır. MRSA'nın evrimini, moleküler karakterizasyonunu ve epidemiyolojisini anlamak oluşabilecek bir salgın ihtimalini ortadan kaldırmak için yol gösterici olacaktır.

- 1 MSc. Bio. Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, msaglam\_27@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-0479-3250
- 2 Prof. Dr. Gaziantep Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı, kilic@gantep.edu.tr, ORCID: 0000-0002-0272-5131
- 3 Prof. Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, yaseminzer@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-9078-9900

## 1. Giriş

*Staphylococcus aureus*, Gram pozitif, hareketsiz, koagülaz pozitif kokoid şeklinde bir patojendir (Lee ve ark., 2018). *S. aureus*, sağlıklı bireylerin burun ve bağırsakları da dahil olmak üzere cilt ve mukoza gibi insan vücudunun bazı kısımlarında asemptomatik olarak bulup kommensal yaşam sürdürür (Lakhundi ve Zhang, 2018).

*S. aureus*'ün hücre duvarı, kapsüler polisakkarit (CP), hücre duvarı teikoik asit (WTA), lipoteikoik asit (LTA), peptidoglikan (PG) tabakalarını içeren hücre yüzey glikopolimerlerinden oluşmaktadır. WTA, *S. aureus* duvarında en fazla bulunmaktadır. Bakteriyofaj duyarlılığı, antimikrobiyal moleküllere direnç, biyofilm oluşumu ve konak etkileşiminde yer almaktadır (Guo ve ark., 2021). Peptidoglikan tabakanın N-asetilmuramik asit ünitesine veya sitoplazmik membran lipidlerine kovalent olarak bağlanmış fosfat içeren polimerlerdir (Washington ve ark., 2006).

*S. aureus* kanlı agar besiyerinde 18 ile 24 saatlik bir inkübasyonun ardından beyaz renkte koloniler oluştururken, bu koloniler zaman geçtikçe sarı-Altın renkte görünüm vermeye başlar. Diğer stafilokoklardan ayırmanın en önemli yolu koagülaz testidir (Ryan ve ark., 2019).

*S. aureus* patojenitesini artırmak için deoksiribonükleaz, hiyalüronidaz, koagülaz ve lipaz enzimlerini sentezleyebilir ve konakçı içinde yayılabilir (Tam ve Torres, 2019). Penisilinin klinik kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra penisiline dirençli, penisilinaz içeren *S. aureus* suşları tüm dünyaya yayılmaya başlamıştır (Otto, 2013). 1950'lerin sonlarında geliştirilen yarı sentetik bir antibiyotik olan metisiline karşı çok geçmeden direnç geliştirerek metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ortaya çıkmıştır (Jevons, 1961). MRSA, stafilokokal kaset kromozomu mec (SCCmec) adı verilen transpoze edilebilir bir elementin alınması yoluyla metisiline duyarlı *S. aureus*'ün (MSSA) çeşitli klonal soylarından gelişmiştir. Metisilin direncinden sorumlu olan 2.1 kb mecA geni, stafilokokal kaset kromozom mec adı verilen hareketli genetik element üzerinde bulunur (Ito ve ark., 2001). mecA penisilin bağlayan protein 2a (PBP2a, PBP2) kodlar (Zhou ve ark., 2018). Bu durum flukloksasilin, sefalosporinler ve karbapenemler de dahil olmak üzere tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç sağlar (Lindsay, 2013). MRSA hastane ortamındaki enfeksiyonların yaklaşık olarak yarısından sorumlu bir patojendir (Diekema ve ark., 2001). Ancak toplum kökenli enfeksiyonların en önemli nedenlerinin başında da gelmektedir (Saravolatz ve ark., 1982). 1990'ların ortalarında toplum kökenli (CA-MRSA) metisilin dirençli *S. aureus* izolatları ortaya çıkmış ve hastane kökenli (HA-MRSA) metisilin

dirençli *S. aureus* izolatlarına nazaran birden fazla  $\beta$ -laktam olmayan antimikrobiyallere karşı daha duyarlı kalabilmiştir (David ve Daum, 2017).

## 2. Enzimler ve Toksinler

*S. aureus* konakçıyı enfekte ettiğinde, kendisinin hayatta kalmasını sağlarken konağın bağışıklık tepkilerinin sekteye uğratan birçok farklı virülans faktörü üretir. Bu virülans faktörlerinin başında ekzotoksinler gelmektedir. Ekzotoksinler, sitotoksinler, süperantijenler ve sitotoksik enzimleri kapsamaktadır. Sitotoksinler, konakçı hücre zarına etki ederek hedef hücrenin parçalanmasına, süperantijenler ise yoğun sitokin üretimine aracılık ederek T ve B lenfositlerin proliferasyonunu tetikler (Tam ve Torres, 2019).

### 2.1. Enzimler

#### 2.1.1. Katalaz

Hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüşümünü sağlayan *S. aureus*, katalaz negatif olan Streptokoklardan bu sayede ayrılır (Riedel ve ark., 2019).

#### 2.1.2. Koagülaz

*S. aureus*'ta koagülaz (Coa) ve von Willebrand faktör bağlayıcı protein (vWbp) adı verilen iki protrombin aktive edici protein aracılığı ile kanın pıhtılaşmasını indükleyebilmektedir. Coa pretrombin 2 birleşerek stafilotrombin adı verilen kompleksi oluşturur. Bu kompleks fibrinojeni çözünmeyen fibrine dönüştürür (Xiang ve ark., 2021; Kroh ve ark., 2019). *S. aureus* için patojenite ayırımında kullanılabilen ve bakteri tarafından üretilen koagülaz enzimi bakterinin dış yüzeyinde bir fibrin tabaka oluşturarak bakteriyi fagositozdan korur (Cengiz, 1999; Dündar ve Dündar Öztürk, 2008; Dmitriev ve ark., 2004).

#### 2.1.3. Diğer Enzimler

*S. aureus* tarafından üretilen, fibrinolizin olarak da bilinen Stafilokinaz (SAK), plazminojenin dolaylı aktivatörü olarak görev yapan üçüncü nesil fibrinolitik bir enzimdir (Muttar ve Numan, 2022). Bu enzim sayesinde dokular arasında fibrin yapıyı parçalayarak yayılmasını sağlar (Dmitriev ve ark., 2004). Hyaluronidazlar, N-asetilglukozamin ve D-glukuronik asitin tekrarlanan disakkarit birimlerinden oluşan yüksek moleküler ağırlıklı bir polimer olan hyaluronik asidin (HA)  $\beta$ -1,4 glikosidik bağımlı parçalayan bakteriyel enzimlerdir. Bu nedenle hyaluronidazların hücreleri ve virülans faktörlerini dokuya yayma yeteneklerinden dolayı temel virülans faktörleri

olduğu gösterilmiştir (Ibberson ve ark., 2014). *S. aureus* lipazı (SAL), hücreler üzerinde sitopatik etki göstererek konakçını granülosit fonksiyonuna müdahale ederek bakterinin hayatta kalma özelliğini artırır (Tanaka ve ark., 2018). Termonükleaz enzimi ısıya dayanıklı, ekzonükleolitik ve endonükleolitik aktivite gösteren nükleaz enzimidir (Kloos, 1998).

## 2.2. Toksinler

Toksinler, bazı konakçı hücreleri parçalayabilir veya doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklık tepkilerini değiştirebilirler. Ayrıca *S. aureus* proliferasyonunda bariz bir katkısı olan hücrelerarası bağlantıları bozabildikleri için kolonize organizmanın zayıf tepkisine yol açabilir (Oliveira ve ark., 2018). Toksinlerin membrana zarar veren toksinler, reseptörlere müdahale eden toksinler ve salgılanan enzimler olmak üzere üç kategorisi vardır (Zhang ve ark., 2017). *S. aureus*, enterotoksinler, toksik şok sendromu toksini 1 (TSST-1), ekfoliyatif toksinler (ET), hemolizinler, epidermal hücre farklılaşma inhibitörleri (EDIN) ve Panton-Valentine lökosidin'in (PVL) tümü patojeniteyi artıran hücre dışı protein toksinleri olarak tanımlanmıştır (Ahmad-Mansour ve ark., 2019).

## 3. Yaptığı Enfeksiyonlar

*S. aureus*, cilt enfeksiyonlarından ciddi doku enfeksiyonlarına ve hatta sepsise neden olabilen klinik açıdan önemli bir patojendir (Ahmad-Mansour ve ark., 2019). *S. aureus*'un tıbbi implantlara, konak dokuya bağlanmasında biyofilmin oluşumu, enfeksiyonun kronikleşmesine ve kalıcılığına neden olabilir (Lister ve Horswill, 2014). *S. aureus* deri enfeksiyonları, septisemi, pnömoni, apseler, impetigo, nekrotizan kateter kaynaklı endokardit, ateroskleroz ve osteomyelit gibi birçok hastalığa neden olabilir. (Zhou ve ark., 2018). Kan dolaşımında *S. aureus* varlığı, enfeksiyona karşı sistemik bir inflamatuvar yanıt olan sepsisin gelişmesine yol açabilir. İnflamatuvar yanıt, pro- ve anti- pıhtılaşma mekanizmasındaki dengeyi değiştirerek potansiyel olarak yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olabilir (Kwiecinski ve Horswill, 2022). Osteomyelit, kemikte meydana gelen enfeksiyonu olarak tanımlanır. Genelde çeşitli bakteri veya mantarlardan kaynaklanabilir. *S. aureus* kaynaklı enfeksiyonların çoğunluğunu oluşturur. Ameliyat veya herhangi bir travma sonrası hematogen yolla veya altta yatan başka bir enfeksiyon kaynaklı olarak ortaya çıkabilir (Archer ve ark., 2011).

## 4. Laboratuvar Tanısı

### 4.1. Konvansiyonel Yöntemler

#### 4.1.1. Gram Boyama

*S. aureus* genelde üzüm salkımı görüntüsü veren 0.5-1.5  $\mu\text{m}$  çapında, Gram pozitif koklardır (Cengiz, 1999).

#### 4.1.2. Katalaz

Katalaz, hücrede meydana gelen metabolik olaylar sırasında ortaya çıkan hidrojen peroksitin suya ve oksijene dismutasyonunda rol oynayan hem içeren bir enzimdir. Karakteristik yapılarına ve enzimolojik özelliklerine göre katalazlar ikiye ayrılırlar: tek işlevli, tipik katalazlar ve iki işlevli, katalaz-peroksidazlar. Çoğu bakteride, her iki katalaz türü de bulunmakta ve her enzimi kodlayan farklı bir gen tarafından kodlanır. Tek işlevli katalazlar, yaklaşık 220-350 kDa'luk bir moleküler kütleyle sahip proteinler olarak tanımlanmıştır ve normalde her biri bir (proto-) hem grubu içeren dört özdeş alt birimden oluşur. *S. aureus*'larda enzimatik düzeyi yüksek aktiviteye sahip ve yaklaşık olarak 60 kDa'luk molekül ağırlığa sahip dört özdeş alt birimden oluşan katalaz enzimi tanımlanmıştır (Sanz ve ark., 2000).

Katalaz testi, *S. aureus* ve çoğu stafilokoklar için karakteristik olması nedeniyle klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan bir testtir. Stafilokokal katalaz, makrofajlar tarafından üretilen oksijen radikallerine direnmesine izin veren önemli bir virülans faktörüdür (Corrente ve ark., 2013).

#### 4.1.3. Koagülaz

*S. aureus*, koagülaz (Coa) ve von Willebrand faktör bağlayıcı protein (vWbp) adı verilen ve pıhtılaşmayı destekleyen iki protein salgılar. Coa, farklı suşlar arasında uzunluğu değişkenlik göstermesine rağmen yaklaşık 670 aminoasitten oluşan bir proteindir. Protrombinin  $\beta$ -zincirinin C terminaline bağlanan  $\alpha$ -helikal D1-D2 alanlarına Coa'nın 282 aminoasitlik N-terminali bağlanır. Fibrinojen ve protrombin ile etkileşiminin bir sonucu olarak Coa, çözünür fibrinojen, plazma veya kanın pıhtılaşmasına aracılık eder. vWbp, Coa'nın D1-D2 alanlarındaki homolojiyi paylaşmakta olup protrombin ve fibrinojeni bağlar. Ancak Coa'dan daha düşük bir afinititeye sahiptir (McAdow ve ark., 2012). Koagülaz testleri rutin laboratuvarlarda ya slayt koagülaz (SCT) ya da tüp koagülaz (TCT) yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilir (Kateete ve ark., 2010).



#### 4.1.4. Kültür

MRSA izolatlarında mecA geninin belirlenmesi standart olarak kabul edilmekte ancak maliyetli olması nedeniyle metisilin heterojen ekspresyonu ve duyalılıklarını araştırabilmek için Muller Hinton agar ve %5 kanla takviye edilmiş agar Ulusal Klinik Laboratuvarlar komitesi (NCCLS) tarafından önerilmektedir (Monsen ve ark., 2003).

#### 4.1.5. Mannitol hidrolizi

Mannitol-1-fosfat dehidrojenaz (MIPDH), *S. aureus*'ta mannitol metabolizmasının en önemli enzimidir. Bu enzim herhangi bir enfeksiyonda bakteriyel sağ kalım için gereklidir (Nguyen ve ark., 2019). *S. aureus*'ların birçok izolatu mannitolü fermente edebildiğinden dolayı mannitol salt agar'da karakteristik altın sarısı koloniler oluştururlar (Tigabu ve Getaneh, 2021).

#### 4.1.6. Termostabil nükleaz

Termostabil nükleazın *S. aureus*'a özgü önemli bir patojenik faktör olduğu bilinmektedir (Tang ve ark., 2008). *S. aureus*'ta nuc1 ve nuc2 adı verilen iki farklı termostabil nükleaz olduğu bulunmuştur (Hu ve ark., 2012).

### 4.2. Moleküler Yöntemler

*S. aureus* izolatlarında moleküler tiplenenin, suş düzeyinde fenotipik ve genotipik varyasyonları hakkında bilgi sağlamak için uygun bir yöntem olduğuna inanılmaktadır. Ampirik biyokimyasal testlere ek olarak, *S. aureus* izolatlarının epidemiyolojisini ve patojenitesini anlayabilmek için pulsed-field jel elektroforez (PFGE), random amplifiye polimorfik DNA (RAPD), multilokus sekans tiplemesi (MLST), real time PCR veya spa tiplemesi gibi çeşitli moleküler tiplendirme yöntemleri geliştirilmiştir (Zloch ve ark., 2020). *S. aureus* izolatlarının tiplendirilmesinde multilokus sekans tiplendirme (MLST) ve spa tiplendirme sekans moleküler yöntemleri temel alınmaktadır. Çekirdek genom multilokus sekans tiplendirme (cgMLST) ve tam genom multilokus sekans tiplendirme (wgMLST) binlerce lokus gen arasında yüzlerce varyasyonu karşılaştırabilir (Dufkova ve ark., 2022).

SCCmec tiplemesi, izolatların HA-MRSA ve CA-MRSA olarak sınıflandırılmasının da temelini oluşturmuştur. Uluslararası Stafilokokkal Kaset Kromozom Elementleri Çalışma grubuna göre SCCmec tipleri I-XIV olarak tiplendirilmektedir (Zuo ve ark., 2021). Karakteristik olarak, HA-MRSA izolatlarının  $\beta$ -laktam olmayan antibiyotiklere direnç için kodlayan genler dahil olmak üzere daha büyük SCCmec tipleri I, II ve III'ü taşıdığı, CA-

MRSA izolatlarının ise SCC mec tip IV ve daha küçük olan, mec A dışında herhangi bir direnç geni taşımayan SCCmec tip V taşıdığı bulunmuştur (Pantosti ve ark., 2007). Son on yılda, Hindistan dahil farklı ülkelerden ayrı ayrı izolatlarda SCCmec tiplerinin birden fazla veya bir kombinasyonunun varlığına ilişkin raporlar literatürde görünmeye başlanmıştır (Bhutia ve ark., 2015; Saravanan ve ark., 2014).

## 5. Sonuç ve Öneriler

MRSA enfeksiyonlarının mortalite ve morbiditesi yüksektir. Bu nedenle direnç gelişiminin ortaya çıkmasına sebep olan mec gen tipleri ve antibiyotik direnç mekanizmalarının tespiti tedavi protokollerini oluşturulmasında önemli bir etkiye sahiptir. MRSA'nın evrimini, moleküler karakterizasyonunu ve epidemiyolojisini anlamak oluşabilecek bir salgın ihtimalini ortadan kaldırmak için yol gösterici olacaktır.

## Kaynaklar

- Ahmad-Mansour, N., Loubet, P., Pouget, C., Dunyach-Remy, C., Sotto, A., Lavigne, J. P., & Molle, V. (2021). Staphylococcus aureus Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins*, 13(10), 677. <https://doi.org/10.3390/toxins13100677>
- Archer, N. K., Mazaitis, M. J., Costerton, J. W., Leid, J. G., Powers, M. E., & Shirtliff, M. E. (2011). Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation, and roles in human disease. *Virulence*, 2(5), 445–459. <https://doi.org/10.4161/viru.2.5.17724>
- Bhutia, K. O., Singh, T. S. K., Adhikari, L., & Biswas, S. (2015). Molecular characterization of community- & hospital-acquired methicillin-resistant & methicillin-sensitive Staphylococcus aureus isolates in Sikkim. *The Indian Journal of Medical Research*, 142(3), 330.
- Cengiz, A.T. (1999). “Staphylococcus, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji”, Şemsettin Ustaçelebi (Ed.), Güneş Kitapevi, Ankara, 339-348
- Corrente, M., Ventrella, G., Greco, M. E., Martella, V., Parisi, A., & Buonavoglia, D. (2013). Characterisation of a catalase-negative methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolate from a dog. *Veterinary microbiology*, 167(3-4), 734–736. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.09.020>
- David, M. Z., & Daum, R. S. (2017). Treatment of Staphylococcus aureus Infections. *Current topics in microbiology and immunology*, 409, 325–383. [https://doi.org/10.1007/82\\_2017\\_42](https://doi.org/10.1007/82_2017_42)
- Diekema, D. J., Pfaller, M. A., Schmitz, F. J., Smayevsky, J., Bell, J., Jones, R. N., Beach, M., & SENTRY Participants Group (2001). Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 32 Suppl 2, S114–S132. <https://doi.org/10.1086/320184>
- Dmitriev, B. A., Toukach, F. V., Holst, O., Rietschel, E. T., & Ehlers, S. (2004). Tertiary structure of Staphylococcus aureus cell wall murein. *Journal of bacteriology*, 186(21), 7141-7148. <https://doi.org/10.1128/JB.186.21.7141-7148.2004>
- Dufkova, K., Bezdicek, M., Cuprova, K., Pantuckova, D., Nykrynova, M., Brhelova, E., Kocmanova, I., Hodova, S., Hanslianova, M., Juren, T., Lipovy, B., Mayer, J., & Lengerova, M. (2022). Sequencing Independent Molecular Typing of Staphylococcus aureus Isolates: Approach for Infection Control and Clonal Characterization. *Microbiology spectrum*, 10(1), e0181721. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01817-21>

- Dünder, V., Dünder Öztürk, D. (2008). “Stafilokok Enfeksiyonları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi”, Topçu AW. Söyletir G. Doğanay M. (Ed.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2065-2077
- Guo, Y., Pfahler, N. M., Völpel, S. L., & Stehle, T. (2021). Cell wall glycosylation in *Staphylococcus aureus*: targeting the tar glycosyltransferases. *Current opinion in structural biology*, 68, 166–174. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2021.01.003>
- Hu, Y., Xie, Y., Tang, J., & Shi, X. (2012). Comparative expression analysis of two thermostable nuclease genes in *Staphylococcus aureus*. *Foodborne pathogens and disease*, 9(3), 265–271. <https://doi.org/10.1089/fpd.2011.1033>
- Ibberson, C. B., Jones, C. L., Singh, S., Wise, M. C., Hart, M. E., Zurawski, D. V., & Horswill, A. R. (2014). *Staphylococcus aureus* hyaluronidase is a CodY-regulated virulence factor. *Infection and immunity*, 82(10), 4253–4264. <https://doi.org/10.1128/IAI.01710-14>
- Ito, T., Katayama, Y., Asada, K., Mori, N., Tsutsumimoto, K., Tiensasitorn, C., & Hiramatsu, K. (2001). Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(5), 1323-1336.
- Jevons, M. P. (1961). “Celbenin”-resistant staphylococci. *British medical journal*, 1(5219), 124.
- Kateete, D. P., Kimani, C. N., Katabazi, F. A., Okeng, A., Okec, M. S., Nanteza, A., Joloba, M. L., & Najjuka, F. C. (2010). Identification of *Staphylococcus aureus*: DNase and Mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulase test. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 9, 23. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-23>
- Kloos, WE. (1998). “*Staphylococcus*, Microbiology and microbial infections”, Collier L, Balcows A, Sussman M (eds). Oxford University Press, New York, 577-632.
- Kroh, H. K., Panizzi, P., & Bock, P. E. (2009). Von Willebrand factor-binding protein is a hysteretic conformational activator of prothrombin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(19), 7786–7791. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811750106>
- Kwieceński, J. M., & Horswill, A. R. (2020). *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. *Current opinion in microbiology*, 53, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.005>
- Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clinical microbiology reviews*, 31(4), e00020-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>

- Lee, A. S., de Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., & Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature reviews. Disease primers*, 4, 18033. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>
- Lindsay J. A. (2013). Hospital-associated MRSA and antibiotic resistance-what have we learned from genomics?. *International journal of medical microbiology : IJMM*, 303(6-7), 318–323. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.005>
- Lister, J. L., & Horswill, A. R. (2014). *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 4, 178. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00178>
- McAdow, M., Missiakas, D. M., & Schneewind, O. (2012). *Staphylococcus aureus* secretes coagulase and von Willebrand factor binding protein to modify the coagulation cascade and establish host infections. *Journal of innate immunity*, 4(2), 141–148. <https://doi.org/10.1159/000333447>
- Monsen, T., Persson, S., Edebro, H., Granström, S., & Wiström, J. (2003). Mueller-Hinton agar is superior to PDM blood agar for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 9(1), 61–64. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00462.x>
- Muttar, A., & Numan, I. T. (2022). Cloning & expression of SAK enzyme from *Staphylococcus aureus* in *E. coli* BL21-CodonPlus. *Journal of medicine and life*, 15(6), 768–771. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0335>
- Nguyen, T., Kim, T., Ta, H. M., Yeo, W. S., Choi, J., Mizar, P., Lee, S. S., Bae, T., Chaurasia, A. K., & Kim, K. K. (2019). Targeting Mannitol Metabolism as an Alternative Antimicrobial Strategy Based on the Structure-Function Study of Mannitol-1-Phosphate Dehydrogenase in *Staphylococcus aureus*. *mBio*, 10(4), e02660-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02660-18>
- Oliveira, D., Borges, A., & Simões, M. (2018). *Staphylococcus aureus* Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins*, 10(6), 252. <https://doi.org/10.3390/toxins10060252>
- Otto, M. (2013). Community-associated MRSA: what makes them special?. *International journal of medical microbiology: IJMM*, 303(6-7), 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.007>
- Pantosti, A., Sanchini, A., & Monaco, M. (2007). Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*, *Future Microbiol*, 2:323 334
- Riedel, S., Morse, S.A., Mietzner, T., Miller, S. (2019). The *Staphylococci*. In., Jawetz, Melnick & Adelberg's *Medical Microbiology*. 28th Edition. Lange. McGraw-Hill Education. 205-214.

- Ryan, K.J., Ahmad, N., Alspaugh, J.A., Drew, W.L., Lagunoff, M., Pottinger, P., Reller, L.B., Reller, M.E., Sterling, C.R., Weissman, S. (2019). “Sherris Tıbbi Mikrobiyoloji”, Hipokrat Yayınevi, 2019, ISBN: 978-605-9160-96-4, Ankara, 7. Baskı, 459-472.
- Sanz, R., Mari N, I., Ruiz-Santa-Quiteria, J. A., Orden, J. A., Cid, D., Diez, R. M., Silhadi, K. S., Amils, R., & de la Fuente, R. (2000). Catalase deficiency in *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius* is associated with natural loss-of-function mutations within the structural gene. *Microbiology (Reading, England)*, 146 ( Pt 2), 465–475. <https://doi.org/10.1099/00221287-146-2-465>
- Saravanan, M., Dass, B. S., Abirami, S. B., Suriakumar, J. K., & Krishnan, P. (2014). Prevalence of SCCmec types among Methicillin resistant Coagulase negative Staphylococci isolated from HIV patients in Chennai, South India. *BMC Infectious Diseases*, 14(3), 1-1.
- Saravolatz, L. D., Markowitz, N., Arking, L., Pohlod, D., & Fisher, E. (1982). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Annals of internal medicine*, 96(1), 11–16. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-96-1-11>
- Tam, K., Torres, V.J. (2019). *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr.* 7(2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018. PMID: 30873936; PMCID: PMC6422052.
- Tanaka, M., Kamitani, S., & Kitadokoro, K. (2018). *Staphylococcus aureus* lipase: purification, kinetic characterization, crystallization and crystallographic study. *Acta crystallographica. Section E, Structural biology communications*, 74(Pt 9), 567–570. <https://doi.org/10.1107/S2053230X18010506>
- Tang, J., Zhou, R., Shi, X., Kang, M., Wang, H., & Chen, H. (2008). Two thermostable nucleases coexisted in *Staphylococcus aureus*: evidence from mutagenesis and in vitro expression. *FEMS microbiology letters*, 284(2), 176–183. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01194.x>
- Tigabu, A., & Getaneh, A. (2021). *Staphylococcus aureus*, ESCAPE Bacteria Challenging Current Health Care and Community Settings: a Literature Review. *Clinical laboratory*, 67(7), 10.7754/Clin.Lab.2020.200930. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200930>
- Washington, C.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Koneman, E.W., Procop, G.V., Schreckenberger, P.C., Woods, G.L. (2006). “Gram-positive cocci”, Koneman’s Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, chapter 12, 623-671.
- Xiang, H., Yang, P., Wang, L., Li, J., Wang, T., Xue, J., Wang, D., & Ma, H. (2021). Isovitexin Is a Direct Inhibitor of *Staphylococcus aureus* Coa-

gulase. *Journal of microbiology and biotechnology*, 31(10), 1350–1357. <https://doi.org/10.4014/jmb.2105.05013>

Zhang, X., Hu, X., & Rao, X. (2017). Apoptosis induced by *Staphylococcus aureus* toxins. *Microbiological research*, 205, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.08.006>

Zhou, K., Li, C., Chen, D., Pan, Y., Tao, Y., Qu, W., Liu, Z., Wang, X., & Xie, S. (2018). A review on nanosystems as an effective approach against infections of *Staphylococcus aureus*. *International journal of nanomedicine*, 13, 7333–7347. <https://doi.org/10.2147/IJN.S169935>

Złoch, M., Pomastowski, P., Maślak, E., Monedeiro, F., & Buszewski, B. (2020). Study on Molecular Profiles of *Staphylococcus aureus* Strains: Spectrometric Approach. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(21), 4894. <https://doi.org/10.3390/molecules25214894>

Zuo, H., Uehara, Y., Lu, Y., Sasaki, T., & Hiramatsu, K. (2021). Genetic and phenotypic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among Japanese inpatients in the early 1980s. *Scientific reports*, 11(1), 5447. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84481-6>

## Amiloid Beta Peptidler: *in-vitro* Alzheimer Hastalığı Toksikite Modellerinde Kullanımları

Serap Kurt<sup>1</sup>

Fethi Sırrı Çam<sup>2</sup>

### Özet

Alzheimer Hastalığı, hücre içinde amiloid beta plaklarının ve hiperfosforile mikrotübül ile ilişkili proteinin birikmesine bağlı olarak nörofibriler yumakların oluşmasıyla karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif durumdur. Deneysel Alzheimer hastalığı modellerinin kullanımı Alzheimer hastalığı patolojisinin anlaşılması ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından çok önemlidir. Ancak temel araştırmalardan elde edilen verilerin klinik çalışmalarda oldukça düşük başarı oranları sergilediği gözlemlenmiştir. Bu nedenle literatürde yer alan bu modellerin güçlü ve sınırlı yönlerinin değerlendirilmesi ve hastalığın çeşitli yönlerini kapsayan modellerle çalışmalar yapılmasının potansiyel tedavilerin başarısını artıracığı öngörülmektedir. Bu bölümde amiloid beta peptidlerin *in-vitro* Alzheimer hastalığı modellerinde kullanımlarının patolojik ve moleküler özellikleri, bu kullanımların avantaj ve dezavantajları tartışılmaktadır.

### 1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AD), bilişsel bozukluk, ilerleyici nörodejenerasyon ve amiloid-beta (A $\beta$ ) içeren plakların ve hiperfosforile tau proteinlerinden oluşan nörofibriler yumakların oluşumu ile karakterize edilen karmaşık bir nörodejeneratif hastalıktır [1]. AD' nin patofizyolojisi kolinerjik fonksiyon bozukluğu, amiloid/tau toksisitesi, oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli faktörleri içerir [2]. Ek olarak nöroinflamasyonun, plakların ve düğümlerin oluşumunun yanı sıra çok önemli bir rol oynayarak

1 Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Manisa/Türkiye, serapkurt15@gmail.com , ORCID: 0000-0002-0186-7541

2 Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Manisa/Türkiye, sirricam@gmail.com , ORCID: 0000-0002-0972-8896



Alzheimer'ın patogenezinine önemli bir katkıda bulunduğu da tespit edilmiştir [3]. Vasküler risk faktörünün aynı zamanda Alzheimer hastalığının erken ilerlemesine önemli bir katkıda bulunduğu belirlenmesi, hastalık sürecinde serebrovasküler patolojinin rolünün altını çizmektedir [4]. Ek olarak, ghrelin, nörotensin ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit gibi nöropeptitlerin Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir; bu, nöroendokrin sinyalleme ile hastalığın ilerlemesi arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir [5]. Hipokampusun iskemik sonrası nörodejenerasyonu, hastalık sürecinde vasküler patoloji ile nörodejenerasyon arasındaki etkileşimi vurgulayarak Alzheimer hastalığının gelişiminin altında yatan mekanizmaları açıklamak için bir model olarak önerilmiştir [6]. Ek olarak Golgi aparatındaki düzensizlik ve Alzheimer hastalığı ve periodontit ile ilişkili anahtar genlerin rolü, hastalığın çok yönlü patofizyolojisini anlamamıza daha da katkıda bulunur [7][8]. AD'de nörodejenerasyonun ilerlemesini destekleyen moleküler ve hücrel mekanizmalar hala tam olarak anlaşılammıştır, bu da bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır [9]. Tau protein agregatlarının birikmesi, AD ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda patolojik bir işaret olarak tanımlanmış olup, hastalık sürecinde moleküler nörodejenerasyonun öneminin daha da altını çizmektedir [10]. AD'nin moleküler patogenezindeki hipotezleri, amiloid-beta ( $A\beta$ ) ve tau patolojilerini, sinaptik kayıplarla beraber nörodejenerasyon gibi çeşitli faktörleri birleştirir.  $A\beta$  kaskadı hipotezi, beyinde  $A\beta$  peptidlerinin birikmesinin AD'nin patogenezinde merkezi bir olay olduğunu,  $A\beta$  oligomerlerinin nörotoksisitede ve AD'nin patolojik bir özelliği olan amiloid plakların oluşumunda rol oynadığını ileri sürmektedir [6][8]. Sonuç olarak Alzheimer hastalığının patofizyolojisi, hastalıkta gözlenen ilerleyici nörodejenerasyona katkıda bulunan genetik, çevresel ve moleküler faktörleri içeren çok faktörlü bir süreçtir. Bu faktörlerin karmaşık etkileşimini anlamak, Alzheimer hastalığına yönelik hedefe yönelik terapötik müdahalelerin ve hastalığı iyileştirici tedavilerin geliştirilmesi açısından çok önemlidir.

## **2. Alzheimer Hastalığı'nın Patofizyolojisini Destekleyen Hipotezler**

### **2.1. Amiloid Kaskad Hipotezi**

Alzheimer Hastalığı, patogenezinin aydınlatmayı amaçlayan çeşitli hipotezlerin konusu olmuştur. 1992'de önerilen amiloid kaskadı hipotezi,  $A\beta$  peptidlerinin beyin parankiminde birikmesinin AD'nin patogenezinde merkezi olay olduğunu öne sürmektedir [12] [14]. Bu hipotez geniş çapta kabul görmüş ve AD'ye yönelik araştırmaların ve terapötik yaklaşımların çoğuna rehberlik etmiştir [15]. Amiloid kaskadı hipotezi, yirmi yılı aşkın

bir süredir Alzheimer hastalığı araştırmalarında merkezi bir yol gösterici ilke olmuştur ve hastalığın patogenezinine ilişkin anlayışımızı şekillendirmiştir [16]. Zamanla hipotez, A $\beta$  oligomerlerinin ve protofibrillerin sinaptik fonksiyon bozukluğu ve nörotoksisitedeki rolüne odaklanacak şekilde gelişti ve bunların hastalık sürecine katkıları vurgulandı [17]. Amiloid kaskadı hipotezi, AD'nin altında yatan moleküler mekanizmaları anlamaya yönelik araştırma çabalarını yönlendirmede etkili olmuştur; özellikle A $\beta$ 'nin, nörodejenerasyona ve bilişsel gerilemeye yol ačan patolojik kaskadı başlatma ve yönlendirmedeki rolüne vurgu yapılmaktadır [7][13]. Hipotez etkili olsa da, AD patolojisinin karmaşıklığını ve bu hipoteze dayalı başarılı ilaç geliştirme eksikliğini tam olarak açıklama yeteneğini sorgulayan bazı çalışmalarla birlikte inceleme ve tartışmalarla da karşı karşıya kaldı [15]. Bununla birlikte amiloid kaskadı hipotezi, hastalığın moleküler temellerini araştırmak için bir çerçeve sağlayarak ve potansiyel terapötik müdahalelerin geliştirilmesine bilgi vererek AD araştırmalarında bir köře taşı olmaya devam ediyor [10][14].

## 2.2 Diğer Hipotezler

Amiloid kaskadı hipotezine ek olarak, tau hipotezi, tau proteininin anormal agregasyonunun ve hiperfosforilasyonunun hastalığın patogenezinde merkezi bir rol oynadığını ileri sürmektedir. Mikrotübülle ilişkili bir protein olan Tau, nöronlardaki mikrotübüllerin stabilitesi için gereklidir. Bununla birlikte, patolojik koşullar altında tau aşırı derecede hiperfosforile olur ve nörofibriler yumaklar (NFT'ler) halinde birikerek nöronal fonksiyon bozukluğuna ve dejenerasyona katkıda bulunur [4][14]. Üstelik çalışmalar, AD'nin patogenezinde nöroinflamasyon, oksidatif stres ve protein fosforilasyonu gibi diğer faktörlerin de rol oynadığını göstermiştir [20] [21]. Örneğin tau patolojisi ile nöroinflamasyon arasındaki ilişki araştırılarak AD'de bu faktörler arasındaki etkileşime ışık tutulmuştur [22]. Ek olarak, tau proteini ve nörofibriler yumaklarda 14-3-3 proteinleri ve cAMP'ye bağımlı protein kinaz fosforilasyonlarının rolü araştırılmış ve AD patogenezinin altında yatan moleküler mekanizmalara ilişkin bilgiler sağlanmıştır [23]. Ayrıca, apolipoprotein E'nin (ApoE) AD patogenezindeki rolü, ApoE4 alelinin A $\beta$ 'nin oligomerizasyonunda ve nörofibriler yumakların oluşumunda rol oynadığı ve AD'de nörodejenerasyona katkıda bulunduğu kapsamlı bir şekilde incelenmiştir [24]. Ek olarak, amiloid-immün hipotezi ve derlin-1'in endoplazmik retikulumla ilişkili bozulmadaki rolü, AD'nin patogenezinin anlaşılmasının karmaşıklığına katkıda bulunarak önerilmiştir [8] [25].

Sonuç olarak AD'nin patogenezi, çeşitli moleküler, hücrenel ve fizyolojik faktörlerin karşılıklı etkileşimini içeren çok yönlüdür. Amiloid kaskadı

hipotezi AD patogenezinine ilişkin anlayışımızı şekillendirmede çok önemli olmuştur, ancak hastalığın kapsamlı bir şekilde anlaşılması için diğer hipotezleri ve faktörleri dikkate almak önemlidir.

### 3. *In-vitro* AD Toksikite Modelinde Kullanılan Hücreler

*In-vitro* Alzheimer Hastalığı modelleri oluşturmada, uygun hücre hatlarının seçimi, hastalık patolojisini doğru bir şekilde temsil etmek için oldukça önemlidir. Çeşitli çalışmalar AD patolojisinin modellenmesi için spesifik hücre hatlarının kullanılmasının önemini vurgulamıştır. Örneğin, insan nöroblastoma SH-SY5Y hücre hatlarının kullanımı, kolinerjik farklılaşmaları ve AD patolojisinin belirli yönlerini taklit etme potansiyeli nedeniyle AD çalışmaları için potansiyel bir *in-vitro* model olarak önerilmiştir [26]. Ek olarak, A $\beta$  ile tedavi edilen birincil kortikal ve hipokampal sinir hücrelerinin kullanımı, AD için *in-vitro* hücre hattı modeli olarak önerilmiş ve A $\beta$ 'nin nörodejeneratif bozukluklar üzerindeki etkilerine dair literatüre bilgiler kazandırmıştır [27].

PC12, nöroendokrin özellikleri ve nöron benzeri hücrelere farklılaşma yeteneği nedeniyle AD *in-vitro* modellerinde yaygın olarak kullanılan bir diğer hücrelerdir ve bu da onu nöronal fonksiyon ve fonksiyon bozukluğunu incelemek için değerli bir araç haline getirmektedir [28]. Ayrıca PC12 hücreleri, tau fosforilasyonunu ve bunun nöronal hücre fonksiyonu ve işlev bozukluğu üzerindeki etkilerini araştırmak için kullanılmış olup, tau'nun AD patolojisindeki rolüne ışık tutmaktadır [29]. Ek olarak, çalışmalar tau fosforilasyonunun insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 tarafından düzenlenmesini araştırmak için PC12 hücrelerini kullanmış ve AD'de tau patolojisinin altında yatan moleküler mekanizmalar hakkında bilgi sağlamıştır. PC12 hücrelerinin kullanımı aynı zamanda apoptoz geçiren nöronlarda tau bölünmesinin ve fosforilasyonunun anlaşılmasına da katkıda bulunmuş ve tau'nun AD ile ilişkili apoptotik süreçlere katılımı hakkında değerli bilgiler sunmuştur [30]. Genel olarak, PC12 hücre hattı, tau patolojisi ve bunun AD'deki etkileri konusundaki anlayışımızı ilerletmede etkili olmuştur ve bu da onu AD ile ilgili mekanizmaların incelenmesi için değerli bir *in-vitro* model haline getirmiştir. Bu çalışmalar, AD patolojisini *in-vitro* etkili bir şekilde modellemek için hücre hatlarının dikkatli bir şekilde seçilmesinin ve karakterize edilmesinin önemini altını çizmektedir.

### 4. *In-vitro* AD toksikite modellerinde Amiloid beta Peptidlerinin Kullanımı

Alzheimer hastalığının *in-vitro* modellerinde amiloid beta proteinlerinin kullanımı kapsamlı araştırma ve tartışma konusu olmuştur. A $\beta$  peptidlerinin

*in-vitro* Alzheimer hastalığı toksisite modellerinde kullanımı, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması ve potansiyel terapötik müdahalelerin geliştirilmesi açısından çok önemlidir. [16]. A $\beta$  ve AD' nin diğer faktörlerinin katkısının derinlemesine ve kapsamlı bir şekilde anlaşılması, yeni farmakoterapilerin geliştirilmesi için çok önemlidir [31]. Bu bulgular, AD'ye bağlı mutasyonların tamamının, A $\beta$  hücre dışı konsantrasyonunu artırarak Alzheimer hastalığına neden olabileceğini, dolayısıyla bu yüksek düzeyde amiloidojenik peptidin beyinde birikmesini teşvik ettiğini göstermektedir [32]. *İn-vitro* çalışmalar, A $\beta$  kaynaklı nörotoksitenin, fibriller ve oligomerik formların nöronal canlılık üzerinde farklı etkiler sergilediği, peptidin toplanma durumuna bağlı olduğunu göstermiştir [33]. Bu, AD'de nörotoksisite ve nöronal hücre ölümünün altında yatan mekanizmaları aydınlatmak için *in-vitro* modellerde A $\beta$  peptidlerinin kullanılmasının önemini vurgulamaktadır. Ayrıca A $\beta$  peptidleri AD patolojisinin merkezi olarak kabul edilmiştir ve insandan türetilmiş hücre hatları kullanılarak yapılan *in-vitro* toksisite testleri, insan popülasyonlarında doğrudan test edilebilecek önemli maruz kalma biyobelirteçleri sağlamıştır [3] [34]. Bu *in-vitro* modeller, A $\beta$  peptidlerinin nöronal hücreler üzerindeki toksik etkilerinin değerlendirilmesine olanak tanıyarak AD patogeneğinde yer alan moleküler ve hücre yolaklara ilişkin bilgiler sağlar. Ek olarak A $\beta$  peptidlerinin *in-vitro* modellerde kullanılması potansiyel terapötik stratejilerin keşfedilmesini kolaylaştırmıştır. Örneğin, A $\beta$  oligomerleri için seçici hümanize antikorların geliştirilmesi, AD için yeni terapötik hedeflerin belirlenmesinde *in-vitro* modellerin faydasını göstermektedir [35].

A $\beta$  peptidlerini *in-vitro* modellerde tespit etme ve ölçme yeteneği, aynı zamanda AD için potansiyel biyobelirteçlerin tanımlanmasına da katkıda bulunarak hastalık teşhisi ve izlenmesi için değerli araçlar sağlamıştır. Ayrıca *in-vitro* modeller, AD'nin tedavisi için neprilisin gibi çeşitli bileşiklerin toksisitesinin ve terapötik potansiyelinin değerlendirilmesinde çok önemli olmuştur [36][37]. Genel olarak, *in-vitro* AD toksisite modellerinde A $\beta$  peptidlerinin kullanımı, hastalık patofizyolojisi konusundaki anlayışımızı ilerletmede, potansiyel terapötik hedefleri belirlemede ve aday bileşiklerin etkinliğini değerlendirmede etkili olmuştur. Bu modeller A $\beta$  peptidlerinin nörotoksik etkilerini incelemek için kontrollü bir ortam sağlayarak AD'nin altında yatan moleküler ve hücre mekanizmalara ilişkin değerli bilgiler sunar.

## 5. In-vitro AD Toksikite Modellerinde Sentetik Amiloid Beta Fragmanları

### 5.1 Amiloid Beta 25-35

Amiloid beta 25-35 (A $\beta$ 25-35) fragmanı, Alzheimer hastalığının patofizyolojisindeki rolüyle bilinen daha büyük Ap peptidinin proteolitik bir yan ürünüdür. Daha küçük bir fragman olmasına rağmen A $\beta$ 25-35, daha büyük muadili A $\beta$ 1-40 ve A $\beta$ 1-42'nin nörotoksik özelliklerini korur [38]. Çalışmalar A $\beta$ 25-35'in amiloid oluşumu için gerekli olan A $\beta$ 1-42'nin en kısa parçası olduğunu göstermiştir, bu da onun Alzheimer hastalığında gözlenen agregasyon ve toksisitedeki önemine işaret etmektedir [39].

Sentetik A $\beta$ 25-35, nörotoksik etkileri tetikleme ve AD patolojisinin belirli yönlerini taklit etme yeteneği nedeniyle *in-vitro* Alzheimer Hastalığı (AD) toksisite modellerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. A $\beta$ 25-35'in *in-vitro* modellerde kullanılmasının avantajları arasında, uzun vadeli güçlenmeyi hızlı bir şekilde inhibe etme ve seçici sinir hücresi ölümüne neden olma ve onu güçlü bir CNS nörotoksini haline getirme yeteneği yer alır [40]. Ek olarak A $\beta$ 25-35'in *in-vitro* nörodejenerasyonu indüklediği, nörotoksistekte peptit düzeni durumunun rolünü incelemek için değerli bir araç sağladığı gösterilmiştir [41]. Ayrıca A $\beta$ 25-35, fibrilojenezin ve A $\beta$ -protein birikiminin *in vivo* inhibisyonunu araştırmak için kullanılmış olup, AD için potansiyel terapötik stratejiler hakkında fikir vermektedir [42]. Yapılan bir çalışmada A $\beta$ 25-35, *in-vitro* modellerde spesifik bir zaman süreci ve bölgesel tepkiler sağlayarak serebral enjeksiyondan sonra indüklenen fizyopatolojik değişikliklerin incelenmesinde etkili olmuştur [43]. A $\beta$ 25-35'in , hipokampal nöronlarda oksidatif stres ve apoptozun hafifletilmesini araştırıldığı bir çalışma, nöroprotektif mekanizmaların incelenmesindeki önemini vurgulamaktadır [44]. Yapılan bir başka çalışma, insan nöroblastoma hücrelerindeki inflamatuvar yanıtı incelemek için A $\beta$ 25-35'i kullanmış olup, AD patolojisinde proinflamatuvar faktörlerin rolüne ışık tutmaktadır [45]. Nörotoksitenin moleküler mekanizmalarını, A $\beta$  biyobelirteçlerini ve tanıyı birbirine bağlamak için kullanılmış olmaktan, oksidatif stres ve nörotoksitenin farklı mekanizmalarının incelenmesinde etkili olmasına kadar bir çok farklı amaçla A $\beta$ 25-35 kullanımına literatürde rastlamaktayız [46], [47].

A $\beta$ 25-35'in *in-vitro* AD toksisite modellerinde kullanılmasında birtakım dezavantajlar da bulunmaktadır. Bunlar arasında nöronal hücrelerde oksidatif stres, apoptoz ve inflamatuvar yanıtları indükleme potansiyeli yer alır ve bu da onun AD patolojisi için bir model olarak özgülüğünü sınırlayabilir

[44]. Ayrıca A $\beta$ 25-35, hücre hasara ve hücre döngüsü düzenlemesinde değişikliklere yol açabilecek nörotoksik etkileri indükleyebilir ve potansiyel olarak deneysel sonuçların yorumunu karıştırabilir [48], sitotoksik ve nörodejeneratif etkiler sergileyebilir, bu da AD ile ilişkili nörotoksositeyi incelemek için spesifik bir model olarak kullanımını sınırlayabilir [49]. Hipokampal nöronların kullanıldığı çalışmalarda A $\beta$ 25-35, oksidatif stresi ve apoptozu indükleyebilir, bu da potansiyel olarak deneysel sonuçların yorumlanmasını ve spesifik nöroprotektif mekanizmaların tanımlanmasını karıştırabilir [44]. Birlikte ele alındığında, dezavantajları bulunsa da halen A $\beta$  25-35 literatürde kullanımı yaygın olan bir AD mimik ajanıdır.

## 5.2 Amiloid Beta 1-40 ve Amiloid Beta 1-42

Sentetik A $\beta$  1-40 ve 1-42 peptidleri, AD patolojisinin araştırılmasında önemli bileşenlerdir. Bu peptitler, amiloid öncü proteininin (APP) proteolitik işleminden türetilir ve sonuçta ağırlıklı olarak 40 veya 42 amino asit uzunluğunda peptitler elde edilir. Hidrofobik karboksil terminal segmenti, A $\beta$  (29-42), normal fizyolojide yalnızca oligomerik bir beta tabaka halinde bulunur; bu da, bu segmentin, içinde bulunan beta-kıvrımlı tabakayı üretmek üzere tam A $\beta$  (1-42) peptidinin katlanmasını yönlendirdiğine işaret eder [50]. Ayrıca agregre A $\beta$  (1-42), çözünebilir A $\beta$  (1-40)'ın amiloid fibrillere polimerizasyonu için bir çekirdek görevi görebilir [51]. *In-vitro* modellerde, sentetik amiloid-beta peptidleri, özellikle A $\beta$ 1-42, hipokampal nöronların fonksiyonu üzerindeki düşük amiloid düzeyindeki toksisite etkilerini araştırmak için kullanılmıştır. Ek olarak, A $\beta$ 1-42 oligomerlerinin Hafif Bilişsel Bozukluk (MCI) olan hastaların beyinlerinde biriktiği ve hafıza oluşumunun altında yatan sinaptik plastisite süreçlerini bozduğu, bunların AD'deki bilişsel gerilemedeki rollerini vurguladığı gösterilmiştir. Ancak A $\beta$ 1-42'nin A $\beta$ 1-40'tan daha hızlı bir araya toplandığını ve AD patogenezinde merkezi bir rol oynadığının öne sürüldüğünü belirtmek önemlidir [52].

Sentetik A $\beta$  1-40 ve 1-42 peptidleri AD patolojisine ilişkin anlayışımızı ilerletmede etkili olsa da bazı dezavantajlar da sunmaktadırlar. Örneğin, fibrilojenik 42-amino asit  $\beta$  amiloid (A $\beta$ 42), hücre içi tau birikimi, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon dahil olmak üzere nörotoksik olayların tetiklenmesiyle ilişkilendirilmiş ve sonuçta bilişsel bozukluğa yol açmıştır. Ayrıca, çözünebilir A $\beta$ 1-42, A $\beta$ (1-42) oligomerlerinin AD ve MCI hastalarının beyinlerinde öğrenme ve hafıza kaybına yol açan toksik türler olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, sentetik A $\beta$  1-40 ve 1-42 peptidleri, *in-vitro* AD toksisite modellerinde önemli rol oynamış ve AD patolojisinin altında yatan mekanizmalara ışık tutmuştur. Ancak nörotoksik olaylar ve

bilişsel gerileme ile olan ilişkileri, bunların Alzheimer'daki rolünü tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunun altını çizmektedir.

### 5.3 Amiloid beta Peptidlerinin *in-vitro* AD toksisite modellerinde kullanımlarının karşılaştırılması

A $\beta$ 25-35 ve A $\beta$ 1-40/1-42 dahil olmak üzere A $\beta$  peptidleri, Alzheimer Hastalığının *in-vitro* modellerinde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. A $\beta$  peptidinin daha kısa bir parçası olan A $\beta$  25-35'in, deneysel modellerde nörotoksik etkilere neden olduğu ve AD patolojisinin belirli yönlerini taklit ettiği gösterilmiştir [53]. Buna karşılık, peptidin daha uzun formları olan A $\beta$ 1-40 ve A $\beta$ 1-42, AD patolojisinde ana kahramanlar olarak kabul edilir ve AD insan beyninde endojen olarak mevcuttur [49]. A $\beta$ 25-35'in, AD'ye yol açan çeşitli deneysel modellerde A $\beta$ 'nın temel özelliklerini yeniden ürettiği gösterilmiştir; bu, AD ile ilişkili nörotoksitenin incelenmesiyle ilgisini gösterir [53], buna karşılık, A $\beta$ 1-40 ve A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 'nın baskın formlarıdır ve amiloid plakların oluşumu ve nörotoksik etkiler de dahil olmak üzere AD patolojisindeki rolleri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir [43]. *in-vitro* A $\beta$ 25-35 maruziyetinin hücre ölümünü arttırdığı ve nöropeptit ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir, bu da bunun nörotoksisite ve nöropeptit modülasyonundaki potansiyel rolünü ortaya koymaktadır [54]. Benzer şekilde A $\beta$ 1-40 ve A $\beta$ 1-42'nin deneysel modellerde nörotoksik etkilerin ve amiloid plak oluşumunun tetiklenmesinde rol oynadığı ve AD patolojisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. A $\beta$ 25-35, belirli bileşiklerin A $\beta$  kaynaklı toksisiteye karşı koruyucu etkilerini incelemek için kullanılmış olsa da, deneysel modellerde günler veya haftalar içinde belirgin toksisite ile ilişkilendirilmiştir, bu da potansiyel nörotoksik etkilerine işaret etmektedir [43]. Buna karşılık, A $\beta$ 1-40 ve A $\beta$ 1-42, nörodejenerasyonun ve tanıma hafızasının bozulmasının indüklenmesiyle bağlantılı olup, AD ile ilişkili nörotoksitedeki rollerini vurgulamaktadır [55]. Ayrıca A $\beta$ 25-35, spesifik bileşiklerin A $\beta$  kaynaklı nörotoksisiteye karşı koruyucu etkilerinin altında yatan moleküler mekanizmaları araştırmak için kullanılmış olup, AD için potansiyel terapötik müdahalelere ışık tutmaktadır [41], benzer şekilde, A $\beta$ 1-40 ve A $\beta$ 1-42, nörotoksik etkilerin ve amiloid plak oluşumunun tetiklenmesindeki rolleri açısından incelenmiştir ve AD'nin patogeneze ışık tutmaktadır [56]. Özetle, hem A $\beta$ 25-35 hem de A $\beta$ 1-40/1-42, AD'nin *in-vitro* modellerinde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir; A $\beta$ 25-35, nörotoksik etkilerle ilişkilendirilir ve A $\beta$ 1-40/1-42, AD patolojisinde rol oynar. Bu peptitler AD ile ilişkili nörotoksitenin altında yatan moleküler mekanizmalar hakkında değerli bilgiler sunmuş ve AD için potansiyel terapötik stratejilerin geliştirilmesinde etkili olmuştur.

## 6. *In-vitro* AD Toksisite Modeli Kullanımının Sınırlılıkları

Amiloid peptid kaynaklı *in-vitro* Alzheimer hastalığı (AD) toksisite modellerinin kullanımı çeşitli sınırlamalarla ilişkilidir. AD'de A $\beta$  kaynaklı nöronal toksisitenin bir işareti olan mitokondriyal işlev bozukluğu, AD patolojisinden önce gelir; bu, mitokondriyal biyoenerjetik açığın fare modellerinde AD patolojisinden önce gelebileceğini gösterir [57]. Bununla birlikte, oligomerik A $\beta$ 'nin *in-vitro* neden olduğu nöronal hücre ölümünün yorumlanması sorunludur ve AD'nin karmaşık patofizyolojisini temsil etmede *in-vitro* modellerin güvenilirliği konusunda endişeleri artırmaktadır [58]. Ek olarak, yaşlanma ve AD'de gözlenen nöroinflamasyonun periferik bağışıklık sistemindeki değişikliklerle birlikte artan amiloidogenezden, A $\beta$ 'nin beyinden temizlenmesinin azalmasından ve Alzheimer hastalarında ortaya çıkan belirgin hafıza ve biliş bozukluklarından sorumlu olup olmadığı tartışmalıdır [59]. Dahası, biriken kanıtlar yaşlanmanın ve A $\beta$  kaynaklı oksidatif DNA hasarının ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun hastalığın gelişimini ve ilerlemesini başlattığını ve katkıda bulunduğunu ileri sürerek AD patogenezinde yer alan faktörlerin karmaşıklığını vurgulamaktadır [60]. Ek olarak mitokondriyal A $\beta$  'nın bağlayıcı proteinlerle etkileşimi, A $\beta$  'nın neden olduğu mitokondriyal ve nöronal stresi ve arızayı şiddetlendirerek AD patolojisinin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasını daha da karmaşık hale getirir [61]. Ayrıca, amiloid toksisitesinin neden olduğu nöron kaybının, ortak kültüre edilmiş mikroglia hücreleri tarafından hafifletilmesi, mikroglianın, amiloid toksisitesinin nöronal hayatta kalma üzerindeki etkilerini modüle etmedeki potansiyel rolünü gösterir [62]. Bu sınırlamalar, AD patolojisinin çok yönlü doğasını *in-vitro* modellerde doğru bir şekilde özetlemedeki zorlukların altını çizmektedir.



## Referanslar

- [1] L. Crews and E. Masliah, 'Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease', *Hum. Mol. Genet.*, vol. 19, no. R1, pp. R12-20, Apr. 2010, doi: 10.1093/hmg/ddq160.
- [2] A. Kumar Thakur, P. Kamboj, K. Goswami, and K. Ahuja, 'Pathophysiology and management of alzheimer's disease: an overview', *J. Anal. Pharm. Res.*, vol. 7, no. 2, Apr. 2018, doi: 10.15406/japlr.2018.07.00230.
- [3] M. T. Heneka *et al.*, 'Neuroinflammation in Alzheimer's disease', *Lancet Neurol.*, vol. 14, no. 4, pp. 388-405, Apr. 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
- [4] J. P. Ferrari-Souza *et al.*, 'Vascular risk burden is a key player in the early progression of Alzheimer's disease', *Neurology*, preprint, Dec. 2021. doi: 10.1101/2021.12.18.21267994.
- [5] X.-Y. Chen, Y.-F. Du, and L. Chen, 'Neuropeptides Exert Neuroprotective Effects in Alzheimer's Disease', *Front. Mol. Neurosci.*, vol. 11, 2019, Accessed: Dec. 19, 2023. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2018.00493>
- [6] R. Pluta, S. Januszewski, and S. J. Czuczwar, 'Post-Ischemic Neurodegeneration of the Hippocampus Resembling Alzheimer's Disease Proteinopathy', *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 1, Art. no. 1, Jan. 2022, doi: 10.3390/ijms23010306.
- [7] Q. Zhou *et al.*, 'Association between APOC1 Polymorphism and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study and Meta-Analysis', *PLoS ONE*, vol. 9, no. 1, p. e87017, Jan. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0087017.
- [8] W.-J.-C. Hu, 'Alzheimer's disease is TH17 related autoimmune disease against misfolded beta amyloid', *Nat. Preced.*, pp. 1-1, May 2011, doi: 10.1038/npre.2011.5934.2.
- [9] S. Dujardin *et al.*, 'Neuron-to-neuron wild-type Tau protein transfer through a trans-synaptic mechanism: relevance to sporadic tauopathies', *Acta Neuropathol. Commun.*, vol. 2, p. 14, Jan. 2014, doi: 10.1186/2051-5960-2-14.
- [10] A. Umstead and I. E. Vega, 'Tau13 Antibody Preferentially Immunoprecipitates High Molecular Weight Tau Proteins', *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 68, no. 2, pp. 511-516, 2019, doi: 10.3233/JAD-181187.
- [11] L. Bertram and R. E. Tanzi, 'The genetic epidemiology of neurodegenerative disease', *J. Clin. Invest.*, vol. 115, no. 6, pp. 1449-1457, Jun. 2005, doi: 10.1172/JCI24761.
- [12] J. A. Hardy and G. A. Higgins, 'Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis', *Science*, vol. 256, no. 5054, pp. 184-185, Apr. 1992, doi: 10.1126/science.1566067.

- [13] K. Broersen, F. Rousseau, and J. Schymkowitz, ‘The culprit behind amyloid beta peptide related neurotoxicity in Alzheimer’s disease: oligomer size or conformation?’, *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 2, no. 4, p. 12, Jul. 2010, doi: 10.1186/alzrt36.
- [14] J. J. Rodríguez and A. Verkhratsky, ‘Neurogenesis in Alzheimer’s disease’, *J. Anat.*, vol. 219, no. 1, pp. 78–89, Jul. 2011, doi: 10.1111/j.1469-7580.2011.01343.x.
- [15] ‘Beyond Amyloid – Widening the View on Alzheimer’s Disease - Behl - 2017 - Journal of Neurochemistry - Wiley Online Library’. Accessed: Dec. 17, 2023. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jnc.14137>
- [16] D. J. Selkoe and J. Hardy, ‘The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease at 25 years’, *EMBO Mol. Med.*, vol. 8, no. 6, pp. 595–608, Jun. 2016, doi: 10.15252/emmm.201606210.
- [17] A. J. Doig, ‘Positive Feedback Loops in Alzheimer’s Disease: The Alzheimer’s Feedback Hypothesis’, *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 66, no. 1, pp. 25–36, 2018, doi: 10.3233/JAD-180583.
- [18] R. H. Swerdlow, J. M. Burns, and S. M. Khan, ‘The Alzheimer’s disease mitochondrial cascade hypothesis’, *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 20 Suppl 2, no. Suppl 2, pp. S265-279, 2010, doi: 10.3233/JAD-2010-100339.
- [19] N. Mattsson-Carlgren *et al.*, ‘Soluble P-tau217 reflects amyloid and tau pathology and mediates the association of amyloid with tau’, *EMBO Mol. Med.*, vol. 13, no. 6, p. e14022, Jun. 2021, doi: 10.15252/emmm.202114022.
- [20] M. A. Smith, P. L. Harris, L. M. Sayre, and G. Perry, ‘Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals’, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 94, no. 18, pp. 9866–9868, Sep. 1997, doi: 10.1073/pnas.94.18.9866.
- [21] C. M. Moloney *et al.*, ‘Phosphorylated tau sites that are elevated in Alzheimer’s disease fluid biomarkers are visualized in early neurofibrillary tangle maturity levels in the post mortem brain’, *Alzheimers Dement.*, vol. 19, no. 3, pp. 1029–1040, 2023, doi: 10.1002/alz.12749.
- [22] M. J. Metcalfe and M. E. Figueiredo-Pereira, ‘Relationship between tau pathology and neuroinflammation in Alzheimer’s disease’, *Mt. Sinai J. Med. N. Y.*, vol. 77, no. 1, pp. 50–58, 2010, doi: 10.1002/msj.20163.
- [23] A. Michalicova, P. Majerova, and A. Kovac, ‘Tau Protein and Its Role in Blood–Brain Barrier Dysfunction’, *Front. Mol. Neurosci.*, vol. 13, p. 570045, Sep. 2020, doi: 10.3389/fnmol.2020.570045.
- [24] Y. Yamazaki, M. M. Painter, G. Bu, and T. Kanekiyo, ‘Apolipoprotein E as a Therapeutic Target in Alzheimer’s disease: A Review of Basic Research

- and Clinical Evidence', *CNS Drugs*, vol. 30, no. 9, pp. 773–789, Sep. 2016, doi: 10.1007/s40263-016-0361-4.
- [25] Y. Honjo *et al.*, 'Derlin-1-immunopositive inclusions in patients with Alzheimer's disease', *NeuroReport*, vol. 23, no. 10, p. 611, Jul. 2012.
- [26] L. Agholme, T. Lindström, K. Kågedal, J. Marcusson, and M. Hallbeck, 'An In Vitro Model for Neuroscience: Differentiation of SH-SY5Y Cells into Cells with Morphological and Biochemical Characteristics of Mature Neurons', *J. Alzheimers Dis.*, vol. 20, no. 4, pp. 1069–1082, Jan. 2010, doi: 10.3233/JAD-2010-091363.
- [27] R. Farahzadi, E. Fathi, and I. Vietor, 'Mesenchymal Stem Cells Could Be Considered as a Candidate for Further Studies in Cell-Based Therapy of Alzheimer's Disease via Targeting the Signaling Pathways', *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 11, no. 10, pp. 1424–1435, May 2020, doi: 10.1021/acschemneuro.0c00052.
- [28] M. Em and M. E, 'Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration', *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 2, no. 7, Jul. 2012, doi: 10.1101/cshperspect.a006247.
- [29] G. V. W. Johnson and W. H. Stoothoff, 'Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction', *J. Cell Sci.*, vol. 117, no. 24, pp. 5721–5729, Nov. 2004, doi: 10.1242/jcs.01558.
- [30] H. M and L. Vm, 'Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons', *J. Biol. Chem.*, vol. 272, no. 31, Jan. 1997, doi: 10.1074/jbc.272.31.19547.
- [31] H. Huang, J. Camats-Perna, R. Medeiros, V. Anggono, and J. Widagdo, 'Altered Expression of the m6A Methyltransferase METTL3 in Alzheimer's Disease', *eNeuro*, vol. 7, no. 5, p. ENEURO.0125-20.2020, 2020, doi: 10.1523/ENEURO.0125-20.2020.
- [32] D. Scheuner *et al.*, 'Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease', *Nat. Med.*, vol. 2, no. 8, pp. 864–870, Aug. 1996, doi: 10.1038/nm0896-864.
- [33] K. N. Dahlgren, A. M. Manelli, W. B. Stine, L. K. Baker, G. A. Krafft, and M. J. LaDu, 'Oligomeric and Fibrillar Species of Amyloid- $\beta$  Peptides Differentially Affect Neuronal Viability \*', *J. Biol. Chem.*, vol. 277, no. 35, pp. 32046–32053, Aug. 2002, doi: 10.1074/jbc.M201750200.
- [34] S. J. Shukla, R. Huang, C. P. Austin, and M. Xia, 'The future of toxicity testing: a focus on in vitro methods using a quantitative high-throughput screening platform', *Drug Discov. Today*, vol. 15, no. 23, pp. 997–1007, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.drudis.2010.07.007.

- [35] E. Gibbs *et al.*, 'A Rationally Designed Humanized Antibody Selective for Amyloid Beta Oligomers in Alzheimer's Disease', *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, Art. no. 1, Jul. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-46306-5.
- [36] C. Li, S. Grajales, S. Shuang, C. Dong, and M. Nair, 'β-Amyloid Biomarker Detection for Alzheimer's Disease', *J. Anal. Test.*, vol. 1, no. 2, p. 15, Jun. 2017, doi: 10.1007/s41664-017-0014-8.
- [37] C. I. Webster *et al.*, 'Engineering Neprilysin Activity and Specificity to Create a Novel Therapeutic for Alzheimer's Disease', *PLOS ONE*, vol. 9, no. 8, p. e104001, Aug. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0104001.
- [38] G. Wei, A. I. Jewett, and J.-E. Shea, 'Structural diversity of dimers of the Alzheimer amyloid-β(25–35) peptide and polymorphism of the resulting fibrils', *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 12, no. 14, pp. 3622–3629, Mar. 2010, doi: 10.1039/C000755M.
- [39] B. E. Bisel, K. M. Henkins, and K. D. Parfitt, 'Alzheimer Amyloid β-Peptide A-β25-35 Blocks Adenylate Cyclase-Mediated Forms of Hippocampal Long-Term Potentiation', *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1097, no. 1, pp. 58–63, 2007, doi: 10.1196/annals.1379.020.
- [40] E. N. Cline, M. A. Bicca, K. L. Viola, and W. L. Klein, 'The Amyloid-β Oligomer Hypothesis: Beginning of the Third Decade', *J. Alzheimers Dis.*, vol. 64, no. s1, pp. S567–S610, Jan. 2018, doi: 10.3233/JAD-179941.
- [41] C. J. Pike, D. Burdick, A. J. Walencewicz, C. G. Glabe, and C. W. Cotman, 'Neurodegeneration induced by beta-amyloid peptides in vitro: the role of peptide assembly state', *J. Neurosci.*, vol. 13, no. 4, pp. 1676–1687, Apr. 1993, doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-04-01676.1993.
- [42] C. Soto, E. M. Sigurdsson, L. Morelli, R. Asok Kumar, E. M. Castaño, and B. Frangione, 'β-sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidosis: Implications for Alzheimer's therapy', *Nat. Med.*, vol. 4, no. 7, Art. no. 7, Jul. 1998, doi: 10.1038/nm0798-822.
- [43] C. Zussy *et al.*, 'Time-Course and Regional Analyses of the Physiopathological Changes Induced after Cerebral Injection of an Amyloid β Fragment in Rats', *Am. J. Pathol.*, vol. 179, no. 1, pp. 315–334, Jul. 2011, doi: 10.1016/j.ajpath.2011.03.021.
- [44] Y. Ding *et al.*, 'Carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) alleviates oxidative stress and apoptosis of hippocampal neuron in response to beta-Amyloid peptide fragment Aβ25-35', *Bioengineered*, vol. 12, no. 1, pp. 5440–5449, Jan. 2021, doi: 10.1080/21655979.2021.1967032.
- [45] J. Xu, W. Wu, H. Zhang, and L. Yang, 'Berberine alleviates amyloid β25-35-induced inflammatory response in human neuroblastoma cells by inhibiting proinflammatory factors', *Exp. Ther. Med.*, vol. 16, no. 6, pp. 4865–4872, Dec. 2018, doi: 10.3892/etm.2018.6749.

- [46] J. Meng *et al.*, 'A combination of curcumin, vorinostat and silibinin reverses A $\beta$ -induced nerve cell toxicity via activation of AKT-MDM2-p53 pathway', *PeerJ*, vol. 7, p. e6716, Apr. 2019, doi: 10.7717/peerj.6716.
- [47] Y. A. Zolotarev *et al.*, 'Pharmacokinetics and Molecular Modeling Indicate nAChR $\alpha$ 4-Derived Peptide HAEE Goes through the Blood-Brain Barrier', *Biomolecules*, vol. 11, no. 6, Art. no. 6, Jun. 2021, doi: 10.3390/biom11060909.
- [48] Y. Cheng, Z. Li, E. Kardami, and Y. P. Loh, 'Neuroprotective effects of LMW and HMW FGF2 against amyloid beta toxicity in primary cultured hippocampal neurons', *Neurosci. Lett.*, vol. 632, pp. 109–113, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.neulet.2016.08.031.
- [49] G. Blivet, F. J. Roman, J. Meunier, L. Ceolin, J.-M. Butterlin, and J. Touchon, 'Neuroprotection Afforded by a Preventive CogniXtra Treatment Against Amyloid Beta A $\beta$ 25-35 Peptide-induced Toxicity in Mice', *Int. J. Clin. Nutr. Diet.*, vol. 2019, Feb. 2019, doi: 10.15344/2456-8171/2019/139.
- [50] C. J. Barrow and M. G. Zagorski, 'Solution Structures of  $\beta$  Peptide and Its Constituent Fragments: Relation to Amyloid Deposition', *Science*, vol. 253, no. 5016, pp. 179–182, Jul. 1991, doi: 10.1126/science.1853202.
- [51] J. Näslund *et al.*, 'Relative abundance of Alzheimer A beta amyloid peptide variants in Alzheimer disease and normal aging.', *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 91, no. 18, pp. 8378–8382, Aug. 1994, doi: 10.1073/pnas.91.18.8378.
- [52] D. A. Butterfield and R. Sultana, 'Methionine-35 of a $\beta$ (1-42): importance for oxidative stress in Alzheimer disease', *J. Amino Acids*, vol. 2011, p. 198430, 2011, doi: 10.4061/2011/198430.
- [53] P. Kabiraj, J. E. Marin, A. Varela-Ramirez, and M. Narayan, 'An 11-mer Amyloid Beta Peptide Fragment Provokes Chemical Mutations and Parkinsonian Biomarker Aggregation in Dopaminergic Cells: A Novel Road Map for "Transfected" Parkinson's', *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 7, no. 11, pp. 1519–1530, Nov. 2016, doi: 10.1021/acschemneuro.6b00159.
- [54] S. Pirondi, A. Giuliani, G. Del Vecchio, L. Giardino, T. Hökfelt, and L. Calzà, 'The galanin receptor 2/3 agonist Gal2-11 protects the SN56 cells against  $\beta$ -amyloid25–35 toxicity', *J. Neurosci. Res.*, vol. 88, no. 5, pp. 1064–1073, 2010, doi: 10.1002/jnr.22278.
- [55] S. Sadigh-Eteghad, J. Mahmoudi, S. Babri, and M. Talebi, 'Effect of alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor activation on beta-amyloid induced recognition memory impairment. Possible role of neurovascular function', *Acta Cirúrgica Bras.*, vol. 30, pp. 736–742, Nov. 2015, doi: 10.1590/S0102-865020150110000003.

- [56] E. Hughes, R. M. Burke, and A. J. Doig, 'Inhibition of Toxicity in the  $\beta$ -Amyloid Peptide Fragment  $\beta$ -(25–35) Using N-Methylated Derivatives: A GENERAL STRATEGY TO PREVENT AMYLOID FORMATION \*', *J. Biol. Chem.*, vol. 275, no. 33, pp. 25109–25115, Aug. 2000, doi: 10.1074/jbc.M003554200.
- [57] M. Yao, T.-V. V. Nguyen, and C. J. Pike, ' $\beta$ -Amyloid-Induced Neuronal Apoptosis Involves c-Jun N-Terminal Kinase-Dependent Downregulation of Bcl-w', *J. Neurosci.*, vol. 25, no. 5, pp. 1149–1158, Feb. 2005, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4736-04.2005.
- [58] E. Karran and B. De Strooper, 'The amyloid cascade hypothesis: are we poised for success or failure?', *J. Neurochem.*, vol. 139, no. S2, pp. 237–252, 2016, doi: 10.1111/jnc.13632.
- [59] S. Dá Mesquita, A. C. Ferreira, J. C. Sousa, M. Correia-Neves, N. Sousa, and F. Marques, 'Insights on the pathophysiology of Alzheimer's disease: The crosstalk between amyloid pathology, neuroinflammation and the peripheral immune system', *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 68, pp. 547–562, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.014.
- [60] P. Mao and P. H. Reddy, 'Aging and amyloid beta-induced oxidative DNA damage and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Implications for early intervention and therapeutics', *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.*, vol. 1812, no. 11, pp. 1359–1370, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.bbadis.2011.08.005.
- [61] C. Spuch, S. Ortolano, and C. Navarro, 'New Insights in the Amyloid-Beta Interaction with Mitochondria', *J. Aging Res.*, vol. 2012, p. e324968, Mar. 2012, doi: 10.1155/2012/324968.
- [62] S. Lee and W.-S. Choi, 'Protective Role of Microglia on Neuronal Survival after Exposure to Amyloid Beta', *Chonnam Med. J.*, vol. 58, no. 1, pp. 13–17, Jan. 2022, doi: 10.4068/cmj.2022.58.1.13.



## Salmonella spp. Enfeksiyonları

Sina Akan Gümüşburun<sup>1</sup>

Yöntem Demirdöğen<sup>2</sup>

Uğur Vural<sup>3</sup>

Enes Furkan Boyraz<sup>4</sup>

Mehdi Eslami<sup>5</sup>

### Özet

*Salmonella*'lar Enterobacteriaceae ailesinde yer alan ve spor oluşturmeyen gram negatif çomaklardır. *Salmonella* spp., gıda kaynaklı olan çok önemli enfeksiyonlardan sorumlu bir patojendir. Halk sağlığı açısından ve ekonomi açısından dünya genelinde bir tehdit oluşturmaktadır. Her sene bütün dünya da *Salmonella* spp. enfeksiyonlarına bağlı olarak birçok insan ölmektedir. Çoklu ilaca dirençli *Salmonella* suşlarında endişe verici bir artış gözlemlenmiştir. *Salmonella* spp. akut enterit, enterik ateş, bakteriyemi, ve invazif enfeksiyonlar gibi farklı enfeksiyon durumları ile karşılaşılabilir. Bu enfeksiyonu önleyici stratejiler, tarladan sofraya kadar tüm gıda üretim zincirini kapsar. Tarımsal uygulamalardan itibaren hijyen standartlarının dikkatli bir şekilde takip edilmesi, çiftlik hayvanlarının ve ürünlerin hijyenik koşullarda yetiştirilmesi, gıda işleme aşamalarında temizlik ve dezenfeksiyon protokollerinin uygulanması bu stratejilerin bir parçasıdır.

1 Dr., Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, sinaakan@hotmail.com, 0000-0002-3428-4721

2 Afyon Kocatepe Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

3 Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, vuralugur332@gmail.com, 0009-0008-7820-734X

4 Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, nboyraz20@gmail.com, 0009-0008-4848-5445

5 Marmara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü,



## 1. Giriş

*Salmonella*, kontamine su, hayvan ve bitki ürünlerini tükettikten sonra insanlarda ishal hastalığına neden olan gıda kaynaklı zoonotik bir patojendir. Bakteri, dünya çapında ishalleri hastalıklar arasında insan ölümünün üçüncü önde gelen nedenidir. (Awad ve Ghareeb, 2014).

Salmonelloz halk sağlığını tehdit eden, salgına sebep olan bulaşıcı bir hastalıktır. Salmonellozun sebebi, *Salmonella* türü bakterilerdir (Eryıldız ve ark., 2022).

## 2. *Salmonella* spp.

*Salmonella* suşları gram-negatif, sporsuz, kapsülsüz, fakültatif anaerobik basillerdir ve Enterobacteriaceae ailesine aittir (Gorgun ve Yadigaroglu, 2023). Oksidaz pozitif, katalaz negatif olup, glikoz, mannitol ve maltozu fermente ederek asit ve gaz oluşumuna sebep olurlar. *Salmonella* mezofilik özelliktedirler ve optimal üreme sıcaklığı 35-37°C'dir. Gıda endüstrisinde kullanılan inhibitör, koruyucu madde ve dezenfektanlara karşı duyarlıdır (Tonbak ve ark., 2017). *Salmonella* spp. fiziksel şartlara dirençli bakteriler olup, uzun süre dış ortamda, atık sularda, dışkıda, dondurulmuş gıdalarda canlı olarak kalabilme yeteneğine sahiptirler. Ancak 55 de bir saat veya 60 de 15 dakika ısıya maruz kaldıklarında ölebilmektedir (Yücel, 2020).

Yapılan çalışmalara, tüm gıda kaynaklı salgınların yaklaşık %22'sinin *Salmonella* kökenli olduğunu rapor etmektedir. Bundan dolayı büyük ekonomik kayıplara ve sağlık sorunlarına yol açan bu zoonotik patojenin, insanlar arasında temel bulaş yolu fekal-oral döngü ile gerçekleşmektedir. Son yıllarda insan ve diğer hayvan patojeni olan bakterilerin bitkileri de enfekte ettiğine dair kanıtların saptanması, "alternatif konak" kavramını beraberinde getirmiştir (Has ve Akçelik, 2021).

*Salmonella*'lara bağlı enfeksiyonlar dünyada klinik ve epidemiyolojik açıdan sorunlar oluşturmaktadır. *Salmonella*'lara bağlı enfeksiyonlar Türkiye'de ve dünyada sıkça görülmektedir. Bu bakterilerin %85 ini insanlar kirli gıda ve sulardan almaktadırlar (Uluğ ve ark., 2004).

*Salmonella*'ların ana rezervuarı insan ve hayvanların bağırsakları olmakla birlikte sürüngenlerde ve böceklerde de tespit edilmiştir. *Salmonella* enfeksiyonunun çok çeşitli kaynakları vardır, bunlardan yumurta, et, süt ürünleri, sebzeler ve su en önemlileridir. Gelişmiş ülkeleri göz önüne alırsak en yaygın enfeksiyon kaynağı gıdadır. Hastalığa neden olan besin kaynağının belirlenmesi zor olabilir fakat enfeksiyonun yayılımının önlenmesi açısından en önemli parametredir. Son yıllarda yapılan çalışmalar Avustralya'da artan

*Salmonella* vakasına dikkat çekmektedir. Bu vakaların % 70'inden fazlasının kaynağının gıda olduğu düşünülmektedir.

Su bir kontaminasyon kaynağı olabilir. Yapılan çalışmalar yumurta ve özellikle tavuk ve domuz eti başta olmak üzere etin en önemli kaynaklar olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte sebze ve meyvelerin de bu duruma katkısı olduğu gözlemlenmiştir. Kanatlı hayvanlar bu mikroorganizmayı taşıyabilir, bu hayvanlara maruz kalınması ile mikroorganizma sahip olunabilmektedir. Evcil hayvanlarla temas sonrasında enfeksiyon vakaları gözlemlenmiştir. Çoğunlukla hayvan asemptomatiktir. İnsandan insana buluşma mümkün olabilmektedir. Bazı serotipler konakçıya özgü olabilirken bazıları ise sıcakkanlı hayvanlardan herhangi birisini enfekte edebilmektedirler. Buna örnek olarak *Salmonella typhi* sadece insanları enfekte etmektedirler. İnsanlarda ve hayvanlarda hastalıklara sebep olan 50 civarında serovar rol oynamaktadır. Avrupa'da 2007'den itibaren başlayan gıda ürünlerinin kontrolü ve hijyen konusunda çeşitli önleyici tedbirler salmonelloz vakalarının sayısının azalmasında büyük rol oynadı (Popa ve Popa, 2020)

*Salmonella*, öncelikle bağırsak epitelyum hücrelerine tutunur, bu hücrelere girebilmek için özelleşmiş bir enzim sistemine sahiptir. Hücre içine girdiğinde çoğalabilir ve enfeksiyonu yayabilir. *Salmonella* bu bakımdan hücre içi parazit olarak yaşama kabiliyetindedir.

*Salmonella* türleri oldukça sık salgınlara neden olduğu için tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemli bir sağlığı sorunu olmaktadır. En sık neden olduğu klinik tablo Gastroenterittir, en sık sebep olduğu tablodur. Ayrıca diyabet, malign hastalıklar, Sistemik Lupus Eritematozis (SLE), orak hücreli anemi, human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu gibi birçok tablo gözlemlenmiştir (Durmaz ve ark.,2012).

## 2.1. *Salmonella* spp.'nin Antibiyotik Direnci

Antibiyotiklerin bilinçsiz ve kontrolsüz kullanılmasının sonucu olarak *Salmonella* etkenlerine karşı direnç gelişmekte ve direnç türler arasında transfer edilebilmektedir. Bunun sonucu olarak dirençli suşların artmasıyla tedavide güçlüklerle karşılaşılabilir. Son yıllarda *Salmonella* izolatlarında gözlemlenen direnç oranlarındaki artışı önem arz etmektedir. Çoklu ilaç direnci gösteren *Salmonella* suşlarının sebep olduğu enfeksiyonlarda meropenem kullanımı başarılı olmaktadır. Türkiye'de bu enfeksiyonların tedavisi için ilk seçenek kinolonlardır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda *Salmonella* suşlarının kinolonlara ve üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olduğunu rapor etmiştir (Uluğ ve ark., 2004). Çoklu antibiyotik

direnci görülen suşlar arasında en sık ortaya çıkan direncin streptomisin, sülfametoksazol ve tetrasikline karşı olduğu rapor edilirken tüm *Salmonella* izolatlarının amikasin, apramisin, siprofloksasin ve nalidiksik asite duyarlı olduğu rapor edilmiştir (Babacan ve Karadeniz, 2019).

## 2.2. *Salmonella* spp. ve Dünyada Görülme Sıklığı

*Salmonella* enfeksiyonları, tanımlandığı yıllardan beri dikkatle üzerinde durulan ve dünyada da yaygın olarak görülen bir durumdur. Son yıllarda *Salmonella* artışı gözlemlenmiştir. Türkiye’de *Salmonella* enfeksiyonlarının bildirim zorunludur. Türkiye’de 2008-2011 yılları arasında laboratuvarlarda tanısı konmuş olan ve Sağlık Bakanlığına bildirilmiş *Salmonella* sp (gastroenterit etkeni olarak) vakalarının sayısı yılda 2000-3500 arasındadır (UMS, 2015). Dünya çapında her yıl *Salmonella* kaynaklı olan 3 milyon ölüm, 16 milyon tifoid ateş ve 1.3 milyon gastroenterit vakası rapor edilmektedir (Tunc ve Hos, 2017).

Şık ve arkadaşları (2022) yaptıkları çalışmada *Salmonella* serovarlarının dağılımını ve çeşitliliğini belirlemek amacıyla Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Bakteriyolojik Teşhis Laboratuvarı’na gönderilen örneklerden *Salmonella* serovarları ile ilgili yaptıkları çalışmada, izolatların *Salmonella* spp. olduğu doğrulanmış, çalışmada 75 *Salmonella* serovarı tespit edilmiştir. Bunlar sırasıyla *Salmonella* *Infantis* (40.5%), *Salmonella* *Enteritidis* (12.9%), *Salmonella* *Abony* (4.3%), *Salmonella* *Kentucky* (4.2%), *Salmonella* *Typhimurium* (4%), *Salmonella* *Liverpool* (2.4%) ve diğer serovarlar (31.3%) olarak tespit edilmiştir. Tavuklarda en yaygın serovarlar *Salmonella* *Infantis* olarak buzağularda ise *Salmonella* *Montevideo*, kaplumbağada *Salmonella* *Darle*, kuzuda *Salmonella* *Typhimurium* ve yaban kuşlarında *Salmonella* *Hessarek* olarak belirlenmiştir.

Türkiye’de 1999 yılında Düzce depreminden sonra *Salmonella* Spp. de artışı gözlemlenmiştir. Bu artışın deprem bölgesinde su kaynaklarının kirlenmesi, hijyen gereksinimlerinin tam olarak karşılanmaması, temiz su, yiyecek ve giyecek yetersizliği ile ilişkili bulunmuştur (Akbiyık ve Tekindal, 2023).

ABD’de her yıl *Salmonella* sp. kaynaklı ölümler 500-1000 kişi, Avrupa Birliğinde ise 1800 kişi olarak rapor edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü Türkiye’deki *Salmonella* enfeksiyonlarının 2000 yılında 26.489 vakaya ulaştığını rapor etmiştir (Yamaner, 2023).

ABD Tarım Bakanlığı (USDA) Gıda Güvenliği ve Denetim Servisi (FSIS), yıllık insan salmonelloz vakalarının yaklaşık %75’i kontamine kümes hayvanları, sığır eti ve yumurta ürünlerinin tüketiminden kaynaklandığını

rapor etmiştir. Özellikle son dönemlerde meyve ve sebzeler, çiğ süt ve bunlardan yapılan ürünler, deniz ürünleri ve çiğ kabukluların tüketimi de Salmonelloz vakalarına neden olduğu bildirilmiştir.

2015 yılında Kanada’da dondurulmuş çiğ tavuk ürünlerinden geçen bir salgın meydana geldi. 4 eyaleti etkiledi ve 44 vaka rapor edildi.

2016 yılında Güney Avustralya’da 230 *Salmonella* vakasının rapor edildiği bir salgın yaşandı ve enfeksiyonun kaynağı çiğ maş fasulyesi filizleri olarak rapor edildi. Yine 2016 yılında Güney Galler’de yaşanan salgının kavun ile alakalı olduğu düşünüldü, 97 vaka tespit edildi. Yine aynı yıl ABD’de birçok eyalette 27’den fazla kişinin *Salmonella virchow* ile enfekte olduğu bir salgın rapor edildi. Vakaların çiğ tüketimle olduğu tespit edildi, aynı yıl Meksika’dan ABD’ye gönderilen salatalıkların sebep olduğu 40 eyaleti kapsayan 907 *Salmonella* vakası tespit edildi.

2017 yılında Avustralya’da restoranlardan kaynaklanan çok sayıda salgın kaydedildi. Japonya’da 87 anaokulu öğrencisinde ateş ve kusma vakası tespit edildi. *Salmonella* en sık izole edilen patojen olarak rapor edildi.

Son yıllarda Afrika’da *Salmonella Typhimurium*’un istilacı ve öldürücü bir suşu ortaya çıktı. 2017’de bu tür Brezilya’da da rapor edildi. Yine 2017 yılında ABD’de 16 eyalette 24 *Salmonella* kaynaklı enfeksiyon vakası rapor edildi.

2018 Yılında Yine ABD’de çok sayıda *Salmonella* vakası rapor edildi. Enfeksiyonun kaynakları çiğ hindi ürünleri, kıyma, yumurta, fast food, önceden kesilmiş kavun, dondurulmuş Hindistan cevizi olarak tespit edilmiştir. İsrail’de ise tahin ürünleri ile ilgisi olan bir *Salmonella* salgını rapor edildi. Avustralya’da ise tavuklu sandviç tükettikten sonra gerçekleşen akut ishal şikayeti ile 49 *Salmonella* vakasının rapor edildi.

Ağustos 2019 da köylerde ki kümes hayvanlarıyla temasla ilgili bir salgın araştırıldı, 49 eyalette 1000’den fazla kişinin enfekte olduğu saptanmıştır. Mayıs ayında benzer bir salgın rapor edilmiş olup, kaynağı is taze sebzelerdi.

Kasım 2019’da Şili’de 80 kişiyi enfekte eden bir salmonelloz salgını rapor edildi. Enfeksiyonun kaynağı ise yanlış hazırlanmış suşuydu.

2019’da ki salgınların çoğu ABD’de gerçekleşti.

2020’de ABD’DE 473 hasta bildirildi ve 2020 yazında 48 eyaletten 938 vaka rapor edildi. 2020’nin sonu ve 2021’in başında kaynağı *Salmonella newport*, *Salmonella thompson*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella potsdam* ve *Salmonella miami* olarak rapor edilen birçok salgının ortaya çıktığı görüldü

ve bu salgın 200 kişiyi etkiledi. *Salmonella potsdam* ve *Salmonella miami* salgını en uzun sürenleriydi (Popa ve Popa, 2020).

### 3. Sonuç

Gıda güvenliği ve enfeksiyon kontrolü stratejileri, bu bakterinin yayılmasını ve insanlara bulaşmasını önlemeyi amaçlar.

Önleyici stratejiler, tarladan sofraya kadar tüm gıda üretim zincirini kapsar. Tarımsal uygulamalardan itibaren hijyen standartlarının sıkı bir şekilde takip edilmesi, çiftlik hayvanlarının ve ürünlerin hijyenik koşullarda yetiştirilmesi, gıda işleme aşamalarında temizlik ve dezenfeksiyon protokollerinin uygulanması bu stratejilerin bir parçasıdır.

Bakterinin gıdalardan kaynaklanan enfeksiyonları engellemek için, uygun pişirme yöntemleri, çapraz bulaşmayı önlemek için ayrı ekipmanların kullanılması ve hijyenik mutfak uygulamalarının benimsenmesi gereklidir. Ayrıca, toplu gıda üretim tesislerinde düzenli temizlik ve hijyen denetimleri, *Salmonella*'nın yayılmasını engellemeye yardımcı olabilir.

Enfeksiyon kontrolü stratejileri, enfekte olmuş gıdaların tespit edilmesi ve izlenmesini içerir.

Gıda işleme tesislerinde ve pazarlarda düzenli olarak numune alınması, mikrobiyolojik testler ve analizlerle *Salmonella* varlığının belirlenmesi önemlidir. Bunların erken tespit edilerek toplum sağlığını korumaya yardımcı olabilir.

Bu stratejiler, ulusal ve uluslararası düzeyde olmak üzere gıda güvenliği kuruluşları, sağlık departmanları ve gıda endüstrisi tarafından kabul edilmekte ve uygulanmaktadır. Bilimsel araştırmalar, yeni kontrol stratejilerinin geliştirilmesi ve mevcut önlemlerin etkinliğinin değerlendirilmesi için sürekli olarak devam etmektedir. (Andres ve Davies, 2015; Awad ve Ghareeb,2014;; Hernández-Reyes ve Schikora,2013).

#### 4. Referanslar

- Awad, W. A., & Ghareeb, K. (2014). Some aspects of control of salmonella infection in poultry for minimising contamination in the food chain. *World's poultry science journal*, 70(3), 519-530.
- Andres, V. M., & Davies, R. H. (2015). Biosecurity measures to control Salmonella and other infectious agents in pig farms: a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 14(4), 317-335.
- Popa, G. L., & Papa, M. I. (2021). Salmonella spp. infection-a continuous threat worldwide. *Germes*, 11(1), 88.
- Akbıyık, A., & Tekindal, M. A. Deprem sonrası salgın oluşturma potansiyeline sahip enfeksiyon hastalıklarının belirlenmesi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 8(2), 489-499.
- Yamaner, Ö. Ü. Ç. *Salmonella*'lar ile mücadelede faj Kullanımı.
- Tunç, K., & Hoş, A. (2017). Gıda sektörü çalışanlarında ve klinik yakınması olan hastalarda *Salmonella* serotiplerinin dağılımı. *Ecological Life Sciences*, 12(1), 16-19.
- Şık, Z., Altıntaş, Ö., Atıcı, E. G., Elitok, Y., & Şen, S. (2022). Türkiye'de 2015-2020 yılları arasında hayvansal orijinli Salmonella serovarlarının dağılımı.
- Eryıldız, M., Bilgiç, V., Ekici, S., Yığın, A., & Demirci, M. (2022). *Salmonella* spp. tespiti için ilmiğe dayalı izotermal amplifikasyon (LAMP) ile kombine üç boyutlu (3B) yazıcıda mikroakışkan çip imalatı. *Etilik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 33(2), 64-69.
- Görgün, S., & Yadigaroglu, M. (2023). Covid-19'un ayırıcı tanısına dikkat: Salmonelloz. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 14(3), 654-657.
- Yücel, E. (2020). *Salmonella* enfeksiyonları, tanı ve tedavisi. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 12(3), 133-139.
- Uluğ, M., Çelen, M. K., & Ayaz, C. (2009). Çoklu ilaç direnci gösteren *Salmonella typhimurium*'un neden olduğu salmonelloz olgusu. *Klinik Derg*, 22(2), 69-71.
- Durmaz, S., Doğan, S. A., Kandemir, İ., Menkü, A., Aygen, B., & Perçin, D. (2012). A rare agent of spondylodiscitis in adult patient: Salmonella enteritidis. *Dicle Tıp Dergisi*, 39(1), 139-141.
- Babacan, O., & Karadeniz, H. (2019). Çiğ tavuk etlerinden izole edilen *Salmonella* spp. suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 90(2), 105-114.
- Has, E. G., & Akçelik, M. (2021). Behavior of *Salmonella*, a Zoonotic Pathogen, in Plant Hosts. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 9(11), 2049-2055.

Hernández-Reyes, C., & Schikora, A. (2013). *Salmonella*, a cross-kingdom pathogen infecting humans and plants. *FEMS microbiology letters*, 343(1), 1-7.

## Effects of Radiofrequency Radiations on the Male Reproductive System

Mehmet Cihan Yavaş<sup>1</sup>

### Abstract

With the advancement of technology, many electronic devices enter our lives and we interact with them for a long time. It is a matter of curiosity what kind of effect the frequency bands, which increase with the advancement of mobile phone technology generations, have on humans. In our study, we aimed to investigate the reports regarding the effects of waves emitting radiofrequency radiation in different frequency bands on the male reproductive system.

In our study, scanning was carried out by using search engines such as Pubmed and Google Scholar and typing the keywords “900 MHz, 1800 MHz, 2100 MHz, 2.45 GHz, male reproduction”.

It is seen that scientific studies are mostly carried out in the 900 MHz and 2.45 GHz frequency bands. It appears that less work has been done with 2100 MHz. The study findings show that the radiofrequency radiation given by the phones that have recently entered our lives has negative effects on the male reproductive system. These effects have been reported to contribute to infertility, such as deterioration of sperm morphology and sperm motility.

As a result, it is seen that all frequency bands can have negative effects on the male reproductive system and in this respect, keeping these devices away from the pelvic area is very important for reproductive health.

### Introduction

Since radiofrequency electromagnetic radiations cannot be seen, heard or smelled, it has always aroused curiosity about what kind of effects they have as a result of long exposure. Reports on the possible effects of these areas are published in the scientific community regarding their biological

---

1 Doç.Dr., Mardin Artuklu University Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Mardin, mcihanyavas@artuklu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2923-050X



effects on public health. In our study, especially experimental studies have been compiled and all data (positive or negative) of the results of all studies conducted to date have been presented.

### **Effect of 900 MHz radiofrequency radiation on the male reproductive system**

It has been reported that 20 minutes of daily mobile phone exposure causes a decrease in the sperm amount and significant changes in sperm shapes of male albino mice (Yaseen, 2022). In another study, the testosterone level of the experimental group rats was found to be significantly lower than the control group after 900 MHz radiofrequency electromagnetic field (30 minutes of exposure for 4 weeks) (Koyu et al., 2009). Researchers exposed rats to 900 MHz radiation for 3 hours a day for a year. In the study, no difference was observed in sperm motility and concentration of the exposure group rats (Taş et al., 2014). In another study, it was reported that 900 MHz RF electromagnetic field could cause oxidative stress in the testicles of rats and that this situation was quite low for testicular damage (Gür et al., 2021). They stated that 900 MHz RF-EMF exposure for 20 minutes a day for three weeks may cause oxidative damage to the testicular tissue by affecting the antioxidant defense system (Eşmekaya et al., 2011). It has been reported that Swiss male mice exposed to RF (900 MHz) for 4 hours and 8 hours a day for 35 days caused DNA damage in the germ cells, causing low sperm count (Pandey et al., 2017). Researchers performing proteomic analysis of continuous 900 MHz (1, 2, and 4 hours of daily exposure) radiofrequency electromagnetic field exposure in testicular tissue showed that RF-EMF exposure causes increases in testicular proteins in adults that are associated with carcinogenic risk and reproductive damage (Sephehrmanesh et al., 2017). It has been reported that exposure to 900 MHz for fifty days and two hours a day causes a significant increase in the rate of apoptotic sperm cells (Liu et al., 2014).

### **Effect of 1800 MHz radiofrequency radiation on the male reproductive system**

In the study, the effects of exposure to adult male Sprague-Dawley rats (32 days, 2 hours a day) on reproductive functional markers were investigated. As a result of the study, it is stated that it may cause a decrease in testosterone levels, a decrease in daily sperm production and sperm motility, and adverse effects on male reproductive function (Qin et al., 2014). It has been emphasized that 1800 MHz RF radiation exposure for 1 hour a day for thirty days may cause damage to the testicular tissue, and exposure-

related damage may be associated with infertility (Demirbağ et al., 2023). Researchers have investigated the possible effects of 1800 MHz GSM-like radiation on the whole body on male fertility. They did not find any difference in Leydig cells (Forgacs et al., 2006). In another study, pro and anti-apoptotic proteins were investigated to check whether exposure for 3 hours a day for 120 days made any changes in testicular tissue. The result of the study was that oxidative stress could disrupt testicular function (Shahin et al., 2018). In another study, they reported that 1800 MHz exposure may cause oxidative damage in testicular tissue (Özorak et al., 2013). They reported that 1800 MHz radiofrequency exposure applied for 2 hours a day and for 90 days on Wistar albino rats could cause an increase in testosterone levels (Nisbet et al., 2012).

### **Effect of 2100 MHz radiofrequency radiation on the male reproductive system**

Researchers investigating the effect of 2100 MHz Radiofrequency radiation on ductus epididymis tissue in rats did not observe any significant change with exposure as a result of the study (Erdemli et al., 2015). They reported that 2100 MHz RF-radiation exposure for 60 minutes daily, 5 days a week for eight weeks, may cause an oxidative increase in the testicular tissue of male Wistar albino rats and that this effect may affect the male reproductive system (Kuzay et al., 2021). As the rate of mobile phone usage increases, its effects on health continue to be investigated. Researchers state that 3G mobile phone exposure for 2 hours a day for 45 days may change the fertility and sperm parameters of Wistar male rats (Gautam et al., 2017).

### **Effect of 2.45 GHz radiofrequency radiation on the male reproductive system**

They stated that 2450 MHz electromagnetic field may cause a decrease in testosterone levels on reproductive hormones in rats (Saygın et al., 2009). They showed that exposure to 2.4GHz RFR radiation for 24h/day for 12 months (1 year) could affect some reproductive parameters of male rats (Daşdağ et al., 2015). There are research reports showing that prenatal exposure to microwave radiation has a negative effect on postnatal testicular development in rats (Andrašková et al., 2022). It has been reported that there is a dose-dependent effect on the evaluation of lipid peroxidation levels and histology in prepubertal male rat testicular tissue in rats exposed to 2.45 GHz RF radiation at different electric field intensities (Karadayı et al., 2023). Researchers investigated the effect of 2.45 GHz microwave radiation at low doses (1 hour per day for 30 days) on testicular damage. As a result, it has

been reported that testicular damage occurs and may have a negative impact on male reproductive system function (Bilgici et al., 2018). In another study, continuous 2-hour exposure was established for 35 days. It has been stated that chronic exposure may cause the formation of apoptotic cells in the testicles (Kesari et al., 2010). In another study, 2.45 GHz Wi-Fi radiation for 7 hours a day for 2 months increased the number of apoptosis-positive cells and caspase-3 activity in the seminiferous tubules of rats (Shokri et al., 2015). It was investigated what kind of effect 2.45 GHz exposure had on male Wistar rats. As a result of the study, it was reported that it caused a decrease in the number of Leydig cells and an increase in the number of apoptosis-positive cells in the seminiferous tubules (Saygin et al., 2011). Some studies have stated that exposure to similar doses does not cause any abnormalities in sperm motility and morphology (Imai et al., 2011).

### **In Conclusion**

It is seen that there are many scientific study results at different frequencies, different doses and durations. Looking at the experimental studies conducted at different frequencies, some study reports were that they could cause damage, while others could not. Therefore, more detailed studies are needed. It is important that studies can be repeated at the same doses and durations and yield the same results. Therefore, we can state that it is important to create a similar exposure model for studies in this respect.

## References

- Yaseen NJ. Effects of Radiofrequency Electromagnetic Radiation of Mobile Phones on Sperms Shape and Number in Male Albino Mice. *Zanco Journal of Pure and Applied Sciences*. 2022;34(4):108-115.
- Koyu A, Cesur G, Özgüner F, Elmas O. Cep Telefonlarından Yayılan 900 MHz Elektromanyetik Alanın Serum Kortizol Ve Testosteron Hormonu Üzerine Etkisi. *Med J SDU*. 2009;12(1):52-6.
- Taş M, et al. Long-Term Effects Of 900 MHz Radiofrequency Radiation Emitted From Mobile Phone On Testicular Tissue And Epididymal Semen Quality. *Electromagnetic Biology And Medicine*. 2014;33(3):216-222.
- Gür F. M., et al. The effect of 900-MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields During The Adolescence On The Histological Structure Of Rat Testis And Its Androgen And Estrogen Receptors Localization. *International Journal of Radiation Research*. 2021;19(1):135-144.
- Eşmekaya M, Özer Ç, Seyhan N. 900 MHz Pulse-Modulated Radiofrequency Radiation Induces Oxidative Stress On Heart, Lung, Testis And Liver Tissues. *General Physiology And Biophysics*. 2011;30.
- Pandey N, et al. Radiofrequency Radiation (900 MHz)-Induced DNA Damage And Cell Cycle Arrest In Testicular Germ Cells In Swiss Albino Mice. *Toxicology And Industrial Health*. 2017;33(4):373-384.
- Sepehrimanesh M, et al. Proteomic Analysis Of Continuous 900-MHz Radiofrequency Electromagnetic Field Exposure In Testicular Tissue: A Rat Model Of Human Cell Phone Exposure. *Environmental Science and Pollution Research*. 2017;24(15):13666-13673.
- Liu Q, et al. Electromagnetic Radiation at 900 MHz Induces Sperm Apoptosis Through Bcl-2, Bax And Caspase-3 Signaling Pathways In Rats. *Reproductive Health*. 2015;12(1):1-9.
- Qin F, et al. Circadian Alterations Of Reproductive Functional Markers In Male Rats Exposed To 1800 MHz Radiofrequency Field. *Chronobiology International*. 2014;31(1):123-133.
- Demirbağ B, et al. Protective Effect Of Paricalcitol In Rat Testicular Damage Induced By Subchronic 1800 MHz Radiofrequency Radiation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2023;680:42-50.
- Forgacs Zsolt, et al. Effect of Whole-Body 1800 MHz GSM-like Microwave Exposure On Testicular Steroidogenesis And Histology In Mice. *Reproductive Toxicology*. 2006;22(1):111-117.
- Shahin S, Singh, SP, Chaturvedi, CM. 1800 MHz Mobile Phone Irradiation Induced Oxidative And Nitrosative Stress Leads to p53 dependent Bax Mediated Testicular Apoptosis In Mice, *Mus musculus*. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(9):7253-7267.

- Özorak A, Nazıroğlu M, Çelik Ö, Yüksel M, Özçelik D, Özkaya MO, Çetin H, Kahya MC, Kose SA. Wi-Fi (2.45 GHz)- and Mobile Phone (900 and 1800 MHz)-Induced Risks On Oxidative Stress And Elements In Kidney And Testis Of Rats During Pregnancy And The Development Of Offspring. *Biol Trace Elem Res.* 2013;156(1-3):221-9.
- Nisbet HO, Nisbet C, Akar A, Cevik M, Karayigit MO. Effects Of Exposure To Electromagnetic field (1.8/0.9 GHz) on Testicular Function And Structure İn Growing Rats. *Res Vet Sci.* 2012;93(2):1001-5.
- Erdemli C. et al. Effects of 2100 MHz Radio Frequency Radiation On Ductus Epididymis Tissue İn Rats. *Bratislava Medical Journal.* 2017;118:12.
- Kuzay D, et al. Effect of 2100 MHz Radio Frequency Radiation on Oxidative Stress on Testicular Tissue of Hypertensive and Non-Hypertensive Rats. *Kocaeli Medical Journal.* 2021;10(2):106-110.
- Gautam R, et al. Oxidative Stress-Mediated Alterations On Sperm Parameters İn Male Wistar Rats Exposed To 3G Mobile Phone Radiation. *Andrologia,* 2019;51(3):e13201.
- Saygın M, Çalışkan S, Gümrall N, Soydan M, Vural H. 2450 MHz Elektromanyetik Radyasyonun Sıçanların FSH, LH ve Total Testosteron Seviyelerinde Meydana Getirdiği Değişiklikler. *Med J SDU.* 2009;16(4):10-4.
- Daşdağ S, et al. Effect Of Long-Term Exposure of 2.4 GHz Radiofrequency Radiation Emitted From Wi-Fi Equipment On Testes Functions. *Electromagnetic Biology And Medicine.* 2015;34(1):37-42.
- Andrašková S, et al. The Potential Adverse Effect Of 2.45 GHz Microwave Radiation On The Testes Of Prenatally Exposed Peripubertal Male Rats. *Histol Histopathol.* 2022;37:287-299.
- Karadayı A, et al. Effects of Exposure to Radiofrequency at 2.45 GHz on Structural Changes Associated with Lipid Peroxidation in Prepubertal Rat Testicular Tissue. *European Journal of Therapeutics.* 2023. <https://doi.org/10.58600/eurjther1875>
- Bilgici B, et al. What Is Adverse Effect Of Wireless Local Area Network, Using 2.45 GHz, On The Reproductive System?. *International Journal Of Radiation Biology.* 2018;94(11):1054-1061.
- Kesari KK, Behari J. Effects Of Microwave At 2.45 GHz Radiations On Reproductive System Of Male Rats. *Toxicological and Environ Chemistry.* 2010;92(6):1135-1147.
- Shokri S, et al. Effects of Wi-Fi (2.45 GHz) Exposure On Apoptosis, Sperm Parameters And Testicular Histomorphometry İn Rats: A Time Course Study. *Cell Journal (Yakhteh).* 2015;17(2):322.
- Saygın M, Caliskan S, Karahan N, Koyu A, Gumral N, Uguz A. Testicular Apoptosis And Histopathological Changes İnduced By A 2.45 GHz Electromagnetic Field. *Toxicol Ind Health.* 2011;27:455-63.

Imai N, Kawabe M, Hikage T, Nojima T, Takahashi S, Shirai T, et al. Effects On Rat Testis Of 1.95-GHz W-CDMA for IMT-2000 Cellular Phones. *Syst Biol Reprod Med.* 2011;57:204-9.



## Yerel bir virüsten Yeni Bir Epidemiye mi? Maymun Çiçeği Virüsü (Monkeypox)

Çiğdem Eda Balkan Bozlak<sup>1</sup>

### Özet

Maymun Çiçeği adı ile bilinen virüs Poxviridae ailesine ve Orthopoxvirus cinsine ait Monkeypox virüsünden kaynaklı bir DNA virüsüdür. Enfeksiyon etkeni virüs maymunlar dışında sincaplar, sıçanlar, fareler ve diğer bazı kemirgenlerden de izole edilmiştir. 2022 yılı Mayıs ayında tekrar ilk vaka 4 Mayıs'ta Londra'da ve ardından 30 farklı ülkede bildirilmekle beraber 30.06.2022 tarihi itibarıyla Türkiye'de İstanbul'da 37 yaşındaki bir hasta da ülkemizdeki ilk vaka olarak tespit edilmiştir. 2019 yılında Covid-19'un tüm dünyayı etkisi altına alması ile Maymun Çiçeği virüsünde tedirginlik yaratsa da pandemiye dönüşme olasılığı düşük görülmektedir.

### Virüsü Yapısı

**Maymun çiçeği** adı ile bilinen virüs Poxviridae ailesine ve Orthopoxvirus cinsine ait Monkeypox virüsünden kaynaklı bir DNA virüsüdür. (1) DNA virüsleri kopyalanma sırasında DNA bağımlı DNA polimeraz enzimi ile çoğalabilirken RNA virüsleri ise pozitif ve negatif polariteli olmalarına göre değişen bir replikasyon basamağı izlerler. (2) Pozitif polariteli RNA virüsleri kendi RNA iplikçliğini mRNA olarak kullanabilen yapısında RNA polimeraz enzimi bulunmayan virüslere verilen isimdir. Negatif polariteli RNA virüsleri ise kendini çoğaltabilmek için RNA polimeraz enzimini yapısında bulduran virüslerdir. Yani özetleyecek olursak RNA virüsleri çoğalabilmek için DNA virüslerinden daha karmaşık bir sisteme sahiplerdir. (3) Bu durumda genetik shift ve driftler dediğimiz yada daha farklı mekanizmalarda RNA virüslerinin mutasyonlara ve değişimlere daha açık virüsler olduğunu göstermektedir. 2019 yılında tüm dünyayı kasıp kavurmaya başlayan Covid-19 virüsü pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Bu nedenle sadece 3 yıl içerisinde Alfa, Beta,

1 Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Orcid id:0000-0003-3922-7758



Gama, Omicron, Delta..vb gibi çok sayıda varyantı mutasyonlar sonucu oluşmuştur.(4) Monkeypox virüsüne bakacak olursak nitekim bir DNA virüsü olmasından dolayı yapısının daha stabil olduğu kanısına varılabilir elbette ki bu durumu gelecek zamanlar bize daha iyi gösterecektir.

### **Tarihçesi**

Monkey pox yada maymun çiçeği virüsü ilk olarak 1959 yılında Danimarka'nın Kopenhag şehrinde ortaya çıkmış etken olarak tanınması ise 1970 yılında Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde erkek çocuktan virüsün izole edilmesi ile olmuştur(1-4). Başlarda çiçek hastalığına benzetilen bu hastalığın aynı aileden farklı bir zoonotik kökenli bir tür olduğu sonucuna varılmıştır. Enfeksiyon etkeni virüs maymunlar dışında sincaplar, sıçanlar, fareler ve diğer bazı kemirgenlerden de izole edilmiştir.2022 yılı mayıs ayında tekrar ilk vaka 4 Mayıs'ta Londra'da ve ardından 30 farklı ülkede bildirilmekle beraber 30.06.2022 tarihi itibarıyla Türkiye'de İstanbul'da 37 yaşındaki bir hasta da ülkemizdeki ilk vaka olarak tespit edilmiştir.(1,3,6)

### **Bulaş Yolları**

Orta Afrika (Central Africa) ve Batı Afrika(West Africa) adı altında iki alt varyantı bulunan virüs 2022 yılı itibarıyla endemik bir enfeksiyon özelliğini yitirerek yine epidemik bir hal almaya başlamaktadır. Orta Afrika varyantının daha sık insanlardan izole edildiği bildirilmekte fakat nadiren Batı Afrika kökenli suşlarda izole edilmektedir. (6-8)

Bulaş yoluna baktığımızda hayvandan insana ve insandan insana şeklinde iki ayrı bulaş yolu bulunmaktadır. Hayvan ısırıkları, temas, tırmalama, açık deri lezyonları ve mukozal yüzeyler ile olan bulaş bilinen direk ve indirekt bulaş yolları arasındadır. İnsandan insana bulaşı ise çoğunlukla vücut sıvıları veya çıkartıları ile deri lezyonları eşyalarla temas ve damlacık yolu ile olduğu bilinmektedir.(1-4,7) Transplasental bulaş da rapor edilen bulaşma yolları arasındadır. Hayvandan izolasyonu tarihte sınırlı sayıda yapılan virüsün ilk izolasyonu 1985 yılında Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nde bir ip sincabından ikinci izolasyon ise Fildişi Sahillerinde ölü bir mangabey maymunundan olmak üzere iki kez yapılmıştır(1,5,8). Canlı primatlar ve kemirgenlerden örnek almanın zorlukları dolayısıyla doğadaki keşfi ve zorlu olan bu virüsün geçişi konusunda da halen çalışmalar sürdürülmektedir.

### **Tanı**

Tanıda, virüslerin genel tanısında olduğu gibi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), sensitivitesi ve spesifitesi göz önüne alındığında ilk sırada tercih edilen laboratuvar testidir. Orthopoxvirüsler de bazı virüsler gibi serolojik

olarak çapraz reaktif olduğundan, antijen ve antikor saptama yöntemleri, genel anlamda ELISA maymun çiçeğine özgü bir kesin tanı ve doğrulama sağlamaz.(5-8)

### Tedavisi

Tespit edilen rezervuarlar arasında ağaç sincapları,gambiya keseli sıçanları,dormuslar ve insan harici primatlar bulunmaktadır.(9) Virüsün doğal seyri ve diğer konaklardaki seyri açısından yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Henüz bilinen bir tedavisi olmamakla birlikte Çiçek hastalığı “Variola virüsü”ne karşı geliştirilen aşının maymun çiçek virüsüne karşı da etkili olduğu düşünülse de dünya üzerinde son çiçek hastalığı vakasının 1977 yılında görülmesi ile birlikte 1980 li yıllarda rutin çiçek aşısının uygulamadan kaldırılması ile günümüz insanları da bu virüse açık hale gelmektedir. (6-8,9,10)

### Semptomları

Virüs ailesinin adında geçen ‘pox’ kelimesi eski İngilizcede ‘poc’ olarak bilinen su kabarcıklı, püstül ve bazen ülserlere verilen ortak isimdir. Chichkenpox,smallpox,monkeypox..vb virüslerinin tümünde de bu benzer yaraya rastlanmaktadır.(1-3) Genellikle atipik seyreden enfeksiyon özellikle bahsettiğimiz gibi Batı afrika tipinde Orta afrika tipine göre daha ağır lezyonlu olarak seyredilmektedir. Kuluçka süresi 5-21 gün arasında değişebilen hastalık özellikle endemik bölgeye seyahatte bulunmuş kişilerde ortaya çıkmaktadır.(1-6,11) Hastalığın semptomlarından olan papüller 2-10mm boyutunda sert yapıdadır. Hastalığın bulaş süresinin lezyonlar yok olana kadar olduğu düşünülmektedir. Baş ağrısı,kas ağrısı,sırt ağrısı,titreme, yorgunluk ve lenflerde ödemde yine hastalığın semptomları arasındadır. (2-5) İleri enfeksiyonlarda sepsis,ensefalit, ciltte kalıcı deformiteler, bronkopnömoni..vb görülebilir. (7,12,13)

### Sonuç

Özet olarak hastalık 40 yaş altı her kesimde ki ülkemizde görülen 37 yaşındaki vakada olduğu gibi tehdit oluşturmaktadır. Özellikle endemik bölgelere seyahat ve temasının acil izolasyonu ve gerekirse bazı ülkelere seyahatlerin kısıtlanması acil alınacak önlemler arasında düşünülebilir. Yine vakaların artışı ile birlikte maske ve eldiven kullanımı gibi zorunlulukların getirilmesi de olası senaryolar arasında olabilir. Yine de virüsün bir DNA virüsü olması dolayısıyla daha az mutasyonlara açık olabileceği ihtimali şimdilik Covid-19 pandemisi kadar ölümcül olmayacağını düşündürmektedir.

## Kaynaklar

- 1-Hutin, Y.J., R.J. Williams, P. Malfait et al.: Outbreak of human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. *Emerg. Infect. Dis.* 7, 434-438, 2001.
- 2-Khodakevich, L., R. Widy-Wirski, I. Arita et al.: Orthopoxviruse simienne de l'homme en République Centrafricaine. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales.* 78, 311-320, 1985.
- 3-[https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/monkeypox?gclid=CjwKCAjwk\\_WVBhBZEiwAUHQcmbx\\_Hv6H-4cEhXMbd-2rPT0VK5uNIYfv3nZjcchh4PtWJ\\_XPKxAx8YhoCU38QAvD\\_BwE.30.06.2022](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/monkeypox?gclid=CjwKCAjwk_WVBhBZEiwAUHQcmbx_Hv6H-4cEhXMbd-2rPT0VK5uNIYfv3nZjcchh4PtWJ_XPKxAx8YhoCU38QAvD_BwE.30.06.2022)
- 4-Meyer a, Esposito JJ, Gras F et al.: Première apparition au Gabon de monkey-pox chez l'homme. *Med. Trop.* 51, 53-57, 1991.
- 5-Neubauer, H., U. Reischl, S.L. Ropp et al.: Specific detection of monkeypox virus by polymerase chain reaction. *J. Virol. Methods* 74, 201-207, 1998.
- 6-Mwanbal PT, Tshioko KE, Moudi A, Mukinda V, Mwema GN, Messinger D, et al. Human monkeypox in Kasai Oriental, Zaire (1996–1997). *Euro Surveill.* 1997;2(5):33–35. pmid:12631813
- 7-Aplogan A, Mangindula V, Muamba PT, Mwema GN, Okito L, Pebody RG, et al. Human monkeypox—Kasai Oriental, Democratic Republic of Congo, February 1996-October 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997;46(49):1168–1171. pmid:9408046
- 8-Doshi RH, Guagliardo SAJ, Doty JB, Babeaux AD, Matheny A, Burgado J, et al. Epidemiologic and ecologic investigations of monkeypox, Likouala Department, Republic of the Congo, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(2):281–289. pmid:30666937
- 9-Eltvedt AK, Christiansen M, Poulsen A. A case report of monkeypox in a 4-year-old boy from the DR Congo: challenges of diagnosis and management. *Case Rep Pediatr.* 2020;2020:8572596. pmid:32328334
- 10-Ropp, S.L., Q. Jin, J.C. Knight et al.: PCR strategy for identification and differentiation of small pox and other orthopoxviruses. *J. Clin. Microbiol.* 33, 2069-2076, 1995.
- 11-Shchelkunov, S.N., A.V. Totmenin, I.V. Babkin et al.: Human monkeypox and smallpox viruses: genomic comparison. *FEBS Lett.* 509, 66-70, 2001.
- 12-Zaucha, G.M., P.B. Jahrling, T.W. Geisbert et al.: The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Lab. Invest.* 81, 1581-1600, 2001.
- 13-Zoonosen Von Tier zu Mensch Übertragbare Infektionskrankheiten, H. Krauss, 2004, Zoonozlar Hayvandan İnsana Bulaşabilen İnfeksiyon Hastalıkları, Çeviri editörü Prof. Dr. Özdem Anđ, Nobel Tıp Kitabevleri, 193-194, 201

# Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp-IV

Editör

Prof. Dr. İbrahim Halil Kılıç

 ÖZGÜR  
YAYINLARI

ISBN 978-975-447-847-1  
  
9 789754 478471