

Sağlık Bilimleri Araştırmaları:
Temel Tıp

Editör: Prof. Dr. Hülya Çiçek

 **ÖZGÜR**
YAYINLARI

Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp

Editör

Prof. Dr. Hülya Çiçek



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

Health Science Research: Basic Medicine

Editor: Prof. Dr. Hülya Çiçek

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): 978-975-447-589-0

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub76>



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:

Çiçek, H., (2023). *Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp*.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub76>. 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

Sevgili okuyucularımız,

Bu kitabı bilim gibi uzun bir yol kat etmekte olan ve temel tıp alanında çalışan değerli arkadaşlarımızın katkıları ile yayımladık. Bir işe başlamak onun başarılması için oldukça önemli bir aşamadır, bu nedenle hayatta hiçbir şeyi ertelememek gerektiğini unutmayalım. Sağlık bilimlerinde temel ve klinik bilimleri birbirinden keskin çizgilerle ayırmak mümkün değildir. Ayrıca disiplinler arası araştırmalar ve çalışmalar daha kıymetlidir. Bu nedenle kitabımızın içeriği her ne kadar temel tıp bilimleri ağırlıklı olsa da klinikle entegre olan konular da yer almaktadır. Diyabetin erkek infertilitesi ile ilişkisi, lipit yapıları ile ilgili araştırmalarının geçmişi ve şimdiki durumunun gözden geçirilmesi ile birlikte lipidomik araştırma tekniklerinin incelenmesi, kalsiyum iyonu ve pompalarının kas kasılma ve gevşemesindeki kritik işlevlerinin belirlenmesi, regülatör B hücrelerinin fonksiyonlarının araştırılması, tıp tarihinde dört humor olarak bilinen sarı ve kara safra, balgam ve kan kavramlarının incelenmesi, çinko eksikliğinin tiroid bozukluğuyla ilişkisinin araştırılması, doku biyokimyasının gözden geçirilmesi, hematopoetik kök hücre nakli ve böbrek konusunun değerlendirilmesi, halk sağlığı açısından sigara bağımlılığı ve mücadele yöntemlerinin küresel düzeyde karşılaştırmalı bir analizi, kanserde glikoliz üzerine uzun kodlamayan RNA'ların etkileri, insanlarda kromozom ayrılması bozukluklarının genetik mekanizmaları, merkezi sinir sisteminde bulunan bazal nükleusların tarihçesi ve terminolojisinin oluşumu ve kanser gelişiminde sirtuin ailesinin rolü gibi bölümleri kapsamaktadır.

İnsanlık için bilimsel platformlarda özveri ile çalışan bilim insanlarına ışık tutması dileği ile kitabımıza destek veren yazar kadromuz ve yayın ekibimize teşekkür ederim.

Prof. Dr. Hülya Çiçek

Praface

Dear readers,

We have published this book with the contributions of our dear friends who have come a long way in science and who work in the field of basic medicine. Starting work is a very important stage for its success, so let's not forget that you should not postpone anything in life. In health sciences, it is not possible to separate basic and clinical sciences with sharp lines. In addition, interdisciplinary researches and studies are more valuable. For this reason, although the content of our book is mainly on basic medical sciences, there are also subjects that are integrated with the clinic. The relationship between diabetes and male infertility, reviewing the past and current state of research on lipid structures, examining lipidomic research techniques, determining the critical functions of calcium ions and pumps in muscle contraction and relaxation, investigating the functions of regulatory B cells, examination of the concepts of yellow and black bile, blood and sputum known as the four humors in the history of medicine, investigation of the relationship of zinc deficiency with thyroid disorders, review of tissue biochemistry, evaluation of hematopoietic stem cell transplantation and kidney, a global comparative analysis of smoking addiction and control methods in terms of public health, the effects of long non-coding RNAs on glycolysis in cancer, genetic mechanisms of chromosome nondisjunction disorders in humans, the history and terminology of basal nuclei in the central nervous system, and the role of the sirtuin family in cancer development. covers sections.

I would like to thank our writers and publishing team for supporting our book with the hope that it will shed light on the scientists who work devotedly on scientific platforms for humanity.

Prof. Dr. Hülya Çiçek

İçindekiler

Ön Söz

iii

Bölüm 1

Diyabet Erkek İnfertilitesine Neden Olabilir mi?

1

Ayşegül Hanikoğlu

Şinasi Bayram

Elif Delen

Bölüm 2

**Lipit Araştırmalarının Geçmişi ve Geldiği Son Nokta: Lipidomik
Araştırma Teknikleri**

13

Esin Öz

Ahmet Yalçınkaya

Yeşim Özataş

Bölüm 3

**Kalsiyum İyonu ve Pompalarının Kas Kasılma/ Gevşemesindeki Kritik
İşlevleri**

37

Ahmet Talha İnal

Z. Işık Solak Görmüş

Raviye Özen Koca

Hatice Solak

Bölüm 4

- Regülatör B Hücreler ve Fonksiyonları** 57
Mehmet Ali Karaselek

Bölüm 5

- Tıp Tarihinde Dört Humor** 71
Mustafa Hayırlıdağ

Bölüm 6

- Is Zinc Deficiency Related to Thyroid Dysfunction?** 83
Nazlı Nur Aslan Çın
Hülya Yardımçı

Bölüm 7

- Doku Biyokimyası** 95
Yusuf Öztürk
Hüseyin Fatih Gül

Bölüm 8

- Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Böbrek** 133
Zeynep Yüksel
İsmail Baloğlu

Bölüm 9

- Halk Sağlığı Açısından Sigara Bağımlılığı ve Mücadele Yöntemleri:
Küresel Düzeyde Karşılaştırmalı Bir Analiz** 143
Ziya Çeçen
Fatmanur Güvenç

Bölüm 10

Kanserde Glikoliz Üzerine Uzun Kodlamayan RNA'ların Etkileri	161
<i>Serkan Kaşancık</i>	

Bölüm 11

Basal Nucleusların Tarihiçesi ve Terminolojisinin Oluşumu	181
<i>Zebra Seznur Kasar</i>	

Bölüm 12

Kanser Gelişiminde Sirtuinlerin Rolü	191
<i>Rumeysa Duyuran</i>	
<i>Hülya Çiçek</i>	

Diyabet Erkek İnfertilitesine Neden Olabilir mi?

Ayşegül Hanikoğlu¹

Şinasi Bayram²

Elif Delen³

Özet

Diabetes mellitus (DM), genellikle diyabet olarak bilinen, insülin hormonunun yetersiz olması veya üretilen insülini hücrelerin yeterince kullanamaması durumunda gelişen kronik, metabolik bir hastalıktır. Ve bu hastalıkla oksidatif stres arasındaki ilişki uzun zamandır çalışılmaktadır. Uzun süreli hiperglisemik durumun, mitokondriyal oksijen tüketimini artırarak mitokondriyal işlevi bozduğu bilinmektedir. Artan ROS üretimi veya endojen antioksidanların azalan aktivitesi, β -hücre disfonksiyonlarını ve insülin direncini indükler. Fizyolojik koşullarda ROS sperm hareketi, volümü, akrozom oluşumu ve yumurta sperm birleşimini indüklerken, diyabet gibi patolojik koşullarda patolojik üretilen ROS inflamasyona, DNA hasarına, mitokondriyal disfonksiyona ve bunun sonucu olarak apoptoza neden olur.

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), genellikle diyabet olarak bilinen, insülin hormonunun yetersiz olması veya üretilen insülini hücrelerin yeterince kullanamaması durumunda gelişen kronik, metabolik bir hastalıktır. Diyabet için karakteristik bir durum olan hiperglisemi; bozulmuş protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması ile seyrederek, çeşitli doku ve organlarda dejeneratif sonuçlara yol açar (Tonnie, Rathmann, Hoyer, Brinks, & Kuss, 2021). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2021'de yayınlanan verilere göre, nispeten yüksek bir diyabet prevalans oranı

- 1 İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, ORCID: 0000-0003-1086-2184, aysegul.hanikoglu@istun.edu.tr
- 2 İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, ORCID: 0000-0003-4785-475, sinasi.bayram@istun.edu.tr
- 3 İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-2913-0728, elif.delen@istun.edu.tr

bulunmaktadır. IDF'ye göre; 2021'de dünya çapında 537 milyon diyabet hastası olacağı öngürülürken, 2030'da bu sayının 643 milyon ve 2045'de 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Tonnie et al., 2021). Bu beklenen artışın temel nedenlerinin ise; genetik ve çevresel faktörler, kötü beslenme, fiziksel aktivite azlığı ve obezite olduğu düşünülmektedir (Harris, 2016; Tonnie et al., 2021), Dünya Sağlık Örgütü (Tonnie et al., 2021) diyabeti;

- Tip1 Diyabet
- Tip2 Diyabet
- Gestasyonel Diyabet
- “Sekonder Diyabet” veya “Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet” Olarak sınıflandırmaktadır

Tip 1 Diyabet (T1DM)

Juvenil veya çocukluk diyabeti olarak da adlandırılan tip 1 diyabet, insülin hormonunu üreten pankreatik beta hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesiyle ortaya çıkar. Bu durumda, insülin hormonu üretimi ya hiç yoktur ya da çok azdır. Bu nedenle, bu kişiler vücutta keton cisimciklerinin birikmesinden kaynaklanacak ketoasidozdan kaçınmak için dışarıdan insülin hormonu almalıdırlar. İnsülin hormonuna bağımlı DM olarak da bilinen tip 1 diyabet için temel risk faktörleri arasında; genotip, cinsiyet, yaş, ırk ve coğrafya bulunmaktadır. Diyabetin belirtileri arasında; yorgunluk, ağızda kuruma, idrara çıkma sıklığında artış, kilo verme ve görmede bulanıklık gibi ani başlangıçlı semptomlar olarak sıralanabilir (Maahs, West, Lawrence, & Mayer-Davis, 2010).

Tip 2 Diyabet (T2DM)

Diyabetin bu formu, pankreas hücrelerinin insülin salgılayamamasından ya da insülin reseptör direncinden kaynaklanır. İnsülin, hücre reseptörlerindeki direnç nedeniyle hücreye giremez ve bu durum, insülinin çevresindeki dokular üzerindeki etkisini sınırlar.

Diğer diyabet formlarıyla karşılaştırıldığında, toplumda çok daha yaygın olarak görülür. Tip 2 diyabetin önemli risk faktörleri arasında; beslenme problemleri, hareketsizlik ve obezite yer alır. Genel olarak, klinik teşhis için kan lipidleri, keton cisimleri ve belirli metabolitlerin ölçümleri kullanılır. Bulanık görme, kilo kaybı, aşırı idrar (poliüri) ve ketoasidoz klinik belirtilere örnektir. Tip 2 diyabet tedavisinde insülin gereksinimi karşılamak amacıyla oral anti-diyabetik ilaçlar kullanılır (Aschner, 2020).

Tip 2 diyabet, yetişkinlerde sıklıkla görülen ancak teşhis edilmesi son derece güç olan bir diyabet türüdür. Birçok diyabet hastası, hastalığın semptomlarını tanımlamanın zor olması ve bireylerin yıllık kontrollerini yaptırmayı ertelemeleri nedeniyle teşhis edilememektedir (Assem et al., 2012).

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Genellikle gebeliğin 24.-28. haftaları esnasında teşhis edilen, hamileliğe özgü bir hiperglisemi türüdür ve kişilerde glukoz toleransının bozulduğu gözlemlenir. 25 yaşından sonra oluşan hamilelik, kalıtsal yatkınlık ve obezite, gestasyonel diyabeti artırma riski olan faktörlerdir (IDE, 2019; WHO, 2016).

Sekonder Diyabet veya Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet

Nadir görülen bir “diyabet” türüdür. Tüm vakaların %1 ine karşılık gelir. Genellikle kan glukoz seviyesinde artış 25 yaşından önce gözlemlenmeye başlar. β hücre fonksiyonunu ve insülin salınımını etkileyen genetik hasarlar, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve kimyasal maddeler sekonder diyabetin gelişimine neden olan faktörlerdir (IDE, 2019; WHO, 2016).

Diyabet ve Oksidatif Stres

Tedavi sürecinde olmayan diyabetik bireyler çeşitli komplikasyonlara karşı hassastır ve kötü kontrol edilen hastalık süreçleri ölümcül olabilmektedir. Nefropati, nöropati, retinopati ve vasküler bozukluklar DM'nin başlıca komplikasyonlarıdır. Diyabet komplikasyonları ile ilişkili moleküler süreçler hakkında bazı bilgilere sahip olsak da, henüz bu konuda etkin bir tedavi oluşturacak yeterli bilgilere sahip olmadığımız bilinmektedir. İlk kez 1982 yılında diyabetle oksidatif stres arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma yayımlandı (Matkovics, Varga, Szabo, & Witas, 1982) ve diyabetik komplikasyonların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bulundu. Bununla birlikte, altta yatan kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Tip 2 diyabette ortaya çıkan hiperglisemi, inflamasyon ve dislipidemi gibi çeşitli anormalliklerden oksidatif stresin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Paoletti, Bolego, Poli, & Cignarella, 2006). Uzun süreli hiperglisemik durumun, mitokondriyal oksijen tüketimini artırarak mitokondriyal işlevi bozduğu bilinmektedir. Artan ROS üretimi veya endojen antioksidanların azalan aktivitesi, β -hücre disfonksiyonlarını ve insülin direncini indükler. Oksidatif stresin, diyabetli hastaların ölümlerinden sorumlu olan diyabetik komplikasyonlarla yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Ighodaro, 2018; Zhang et al., 2020).

REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ

“Reaktif oksijen türleri (ROS)”, oksijenin metabolize edilmesiyle yeterli miktarda oluşan hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali (OH^{\cdot})’dir. ‘OH’ ROS’un en güçlü şeklidir. ROS, hücrede farklı serbest radikallerle sonuçlanan farklı serbest radikalleri içeren zincir reaksiyonları oluşturabilir. (Zorov, Juhaszova, & Sollott, 2014).

Yaşlanma, radyasyon, enflamasyon, yüksek parsiyel oksijen basıncı (pO_2), ozon (O_3), azot dioksit (NO_2^{\cdot}), kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi etmenler ROS oluşumunu arttırmaktadır. $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} ve H_2O_2 gibi ROS’ın canlı organizmalardan uzaklaştırılması ve bu türleri süpürebilen antioksidanların araştırılmasına olan alana ilgi günümüzde giderek artış göstermektedir. Bundan dolayı, ROS’ın saptanması ve antioksidanların bu radikalleri süpürme aktivitesini belirleyebilmek için duyarlı, basit ve hızlı yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Birçok radikal türü vardır fakat biyolojik sistemlerde en sık görülen oksijenden oluşan ve ortak olarak ROS olarak isimlendirilen radikallerdir (Borisov, Siletsky, Nastasi, & Forte, 2021).

Zincirleme reaksiyonlar sonucunda yeni serbest radikaller oluşur ve birçok serbest radikal, ilave radikaller oluşturma kapasitesine sahiptir. Örneğin, süperoksit, bir elektron içeren ve nötr bir molekül olan (H_2O_2) bir anyon radikali. Hidrojen peroksit tekrar bir elektrona katıldığında, bir radikal (OH) üretilir. Son olarak, hidroksil radikali bir OH iyonuna (veya H_2O) dönüştürülür. Sonuç olarak, bir elektron oksijenden suya aktarılır ve ROS türlerinin oluşumuyla sonuçlanır. (Liu et al., 2022).

ROS’lar birden farklı hastalıklara sebep olabilir ve bu türlerin dengelenmemesinden kaynaklanan “**oksidatif stres**” ile baş etmenin en etkili yollarından biriside bu radikal süpürücü bileşiklerce zengin gıdaların var olduğu beslenme şeklidir. Bu nedenle bu tür gıdaları, ROS türlerini süpürme özelliklerine göre belirlemek ve sınıflara ayırmak için bilim dünyasında kabul gören hızlı, kullanışlı, basit, ucuz ve duyarlı radikal süpürülmesine odaklı antioksidan aktivite yöntemlerine gerek duyulmaktadır.

Oksijen, yaşam için önem arz eden bir elementtir fakat zararlı etkileri vücut üzerinde de respit edilmiştir. İnsan vücudunda oksijen, ros benzeri oksijen, süperoksit anyon radikalleri ve hidroksil radikallerinden oluşur. ROS vücutta zaten bulunan antioksidanlar tarafından azaltılmadıkça veya yemek yiyerek antioksidan kapasite güçlendirilmedikçe; “Oksidatif stres” koşulları altında, DNA/hücre zarları gibi biyolojik yapıların radikal zincir reaksiyonları, bağışıklık sistemi hastalıklarında, hücresel aşınma ve yaşlanmada, kanserde, koroner kalp hastalığında, mutajaizmde ve lipoproteinde (LDL) oksidatif

hasara neden olur. (Fang, Bonavida, Agrawal, & Thankam, 2023; Yang & Lian, 2020). Oksidatif stres, antioksidan savunma ve oksidan oluşumu arasındaki dengenin oksidanlar yönünde bozulması durumudur. Antioksidan-oksidan dengesinin korunması, organizmanın sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için son derece önemlidir. Stabil metabolik süreç sırasında, serbest radikaller endojen olarak üretilir. Serbest radikallerin meydana gelmesine sebep olan diğer ekzojen unsurlar; radyasyon, güneş ışınları, sigara, çevre kirliliğidir. Reaktif yapılarından dolayı serbest radikaller; protein, lipit, nükleik asit olmak üzere tüm hücre bileşenleriyle hem zarar verme hem de etkileşebilme özelliğine sahiptirler. Örnek verilecek olursa, hücrenin zar yapısında deformasyonuna sebep olurlar, enzim etkinliğinde değişikliklere sebep olurlar, diğer moleküller ve proteinlerle kovalent bağ kurarlar, koenzim aktivasyonunu yavaşlatırlar, sinir iletisinde olumsuz etki yaratırlar, DNA zedelenmesi ve bundan dolayı mutasyonlara ve lipit peroksidasyonuna sebep olurlar (Raut & Khullar, 2023).

Antioksidanları vücut içine almanın endojen ve ekzojen olmak üzere 2 yolu vardır. Doğal antioksidanlar, esas olarak vitaminler (C ve E), karotenoidler ve fenolik bileşikler vücudu oksidatif hasardan korur. Yapılan pek çok çalışma sebze ve meyve tüketimini arttırmanın kanser ve kalp hastalıklarının oluşma riskini azalttığını göstermiştir. Polifenoller ve bunların türevleri antioksidanların en önemlileridir. Oksidatif sistemde, bu tür bileşikler farklı davranabilirler. Örneğin, oksijen konsantrasyonunu düşürebilirler veya hidroksil radikali, süperoksit anyon radikali gibi ROS türlerini süpürürler. Hidroksil radikalleri gibi birincil radikalleri süpürerek zincir reaksiyonların başlamasını önlerler (Prasad, Gupta, & Tyagi, 2017).

Antioksidanların;

ROS'ların meydana gelmesindeki ve bunların oluşturduğu hasarı önlemedeki etkileri

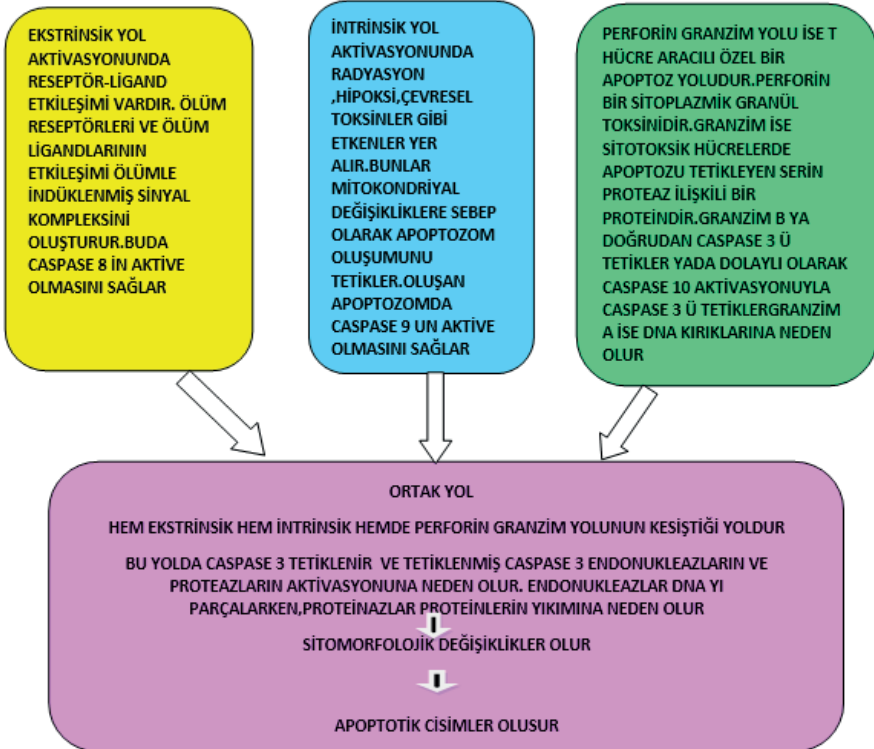
- i. Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarda onarıcı etkiye sahiptir.
- ii. Serbest oksijen radikallerini etkileyip alıkoyma veya daha az reaktif bir moleküle değiştirme (toplayıcı) etkisine sahiptir (SOD, katalaz, GSH-Px).
- iii. Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktarır, aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme “bastırıcı” etkidir (Askorbik asit, α - tokoferol, flavonoidler).
- iv. Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincir reaksiyonlarını kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki “zincir kırıcı” etkidir (Hemoglobin, seruloplazmin, albümin).

Reaktif Oksijen Türlerinin Apoptoz Üzerine Etkisi

Apoptoz tanımı itibarıyla hücrelerin kontrollü olarak yıkımını sağlayan süreçtir. Fizyolojik koşullarda hücrelerin yenilenmesi, yaşlanma, immün yanıt oluşumu gibi süreçlerde rol oynamaktadır (Norbury & Hickson, 2001). Patolojik koşullarda ise nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, kanser, infertilite ve otoimmün hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalıkta gözlemlenen bir süreçtir (Elmore, 2007).

İnflamasyonun mu reaktif oksijen türleri oluşumunu tetiklediği yoksa reaktif oksijen türlerinin mi inflamasyonu tetiklediği bilinmemekle birlikte, bu iki sürecin etkileşimi DNA da ve diğer hücresel bileşenlerde hasara neden olur (Kay, Thadhani, Samson, & Engelward, 2019).

Mitokondriyal hasarda, mitokondride geçirgenlik değişimine neden olur ve sitokrom C salınımını tetikler. Sitokrom C salınımı ise caspase aktivasyonuna neden olarak apoptoz sürecini tetikler (Halliwell, 2007). Apoptozun gerçekleşmesinde ekstrinsik yol, intrinsik yol ve perforin granzim yolu olmak üzere 3 yol aktiftir. Aşağıdaki şekilde bu mekanizma gösterilmiştir (Şekil 1) (Elmore, 2007).



Şekil1:Apoptoz Yolakları (Elmore, 2007)

REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİNİN İNFERTİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Reaktif oksijen türlerinin, özellikle endojen olarak üretilen H_2O_2 nin sperm hareket ve kalitesini etkilediğine dair birçok çalışma bulunmaktadır. Oksidatif stres, endojen veya eksojen üretilen reaktif oksijen türlerinin vücut savunma sistemi tarafından uzaklaştırılmaması sonucu oluşan biyokimyasal yanıttır. Reaktif oksijen türleri vücudun fizyolojik olarak çalışmasında büyük öneme sahip olmakla birlikte; aşırı artmış reaktif oksijen türleri, inflamasyon ve oksidatif stres süreçleri, DNA hasarı, mitokondri hasarı, aşırı artmış lipit peroksidasyonu ve artmış protein yıkımına bunlarında sonucu olarak apoptozun tetiklenmesine neden olur. Fizyolojik koşullarda ROS ve antioksidan sistem arasında denge olduğunda ROS; akrozom oluşumunu, sperm hareketini ve tirozin fosforilasyonunu arttırdığı içinde ZP3 proteinine bağlanmayı ve spermle oosit in birleşmesini kolaylaştırır (Wagner, Cheng, & Ko, 2018).

Patolojik koşullarda, örneğin diyabette, glukoz otooksidasyonu hidroksil radikallerinin aşırı artışına ve aşırı artmış glikasyon son ürün artışına (AGE) artışına neden olur. İnfertilite ve diyabeti olan erkeklerde bu oran, diyabeti olmayan erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir. Artmış ROS üretimi, azalmış antioksidan kapasite oksidatif strese neden olur. Spermatazoa plazma membranında bol miktarda çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) bulunduğu için de oksidatif stres arttığında lipit peroksidasyonunda aşırı bir artış meydana gelir. Bu şekilde mitokondriyal hasara ek olarak DNA hasarı gelişir ve sonuç olarak hücre apoptoza girer. Patolojik apoptoz ise yeni sperm oluşumunu azaltır, sperm motilitesini ve sperm kalitesini düşürür (Tian et al., 2020).

Diabetes Mellitus ve Erkek İnfertilitesi

Son yıllarda diyabetin bilinen komplikasyonlarının yanı sıra, erkek üreme sistemi üzerinde de olumsuz etkileri olabileceği endişesini doğrulayan çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda diyabetin erkek üreme organlarında ve hormonal sistemde oluşturduğu hasarların kısırlığa yol açabileceği vurgulanmaktadır. (Aziz, Kamel, Mohamed, & Ahmed, 2018; Khosravi, Sedaghat, Baluchnejadmojarad, & Roghani, 2019; Omolaoye, Skosana, & du Plessis, 2018). 201 yılında yayınlanan bir klinik çalışma sonucunda tüp bebek tedavilerine başvuran erkek hastaların infertilite ile ilgili incelemelerinde diyabetin dikkate alınması gerekliliği vurgulanmıştır. (Niederberger, 2018).

Araştırmalara göre diyabet, erkeklerin üreme potansiyelini çeşitli şekillerde düşürüyor. Laboratuvar bulguları arasında hormonal düzensizlikler, DNA

hasarı, histopatolojik hasar, semen hacmi ve kalitesinde azalma, sperm sayısı ve hareketliliğinde azalma olduğu bildirilmiştir (Khosravi et al., 2019). Erkek bireylerde diyabetin klinik bulguları; Retrograd ejakülasyon, libido azalması ve erektil fonksiyonda meydana gelen sorunlar şeklinde özetlenebilir (Ebokaiwe et al., 2018; Johnson, Cheng, Tsou, & Kong, 2019; Khosravi et al., 2019). Glikoz ve/veya insülin hormonundaki dramatik değişiklikler, spermatogenik seri hücrelerin büyümesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir ve hiperglisemi, anormal geri bildirimlerle ve gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) stimülasyonuna duyarlılığın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca diyabetin hipotalamus-hipofiz-testis eksenini değiştirerek testosteron, “lüteinize edici hormon (LH)” ve “folikül uyarıcı hormon (FSH)” düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (Ali, Alameri, Al Rumaidh, & Ethaib, 2022).

Üretilen “reaktif oksijen türevleri (ROS)” ve bunların birikmesinden kaynaklanan “oksidatif stres”in birçok hiperglisemi sorununun altında yatan nedenlerden biri olduğu bilinmektedir. Hücrelerde ROS birikiminin, programlanmış hücre ölümünün bir şekli olan “apoptosis” mekanizmasını aktive etmenin yanı sıra sperm hücreleri üzerinde zararlı etkisinin olduğunun altı çizilmiştir. Çalışmalar, diyabetin neden olduğu önemli histopatolojik hasarın infertiliteye ne kadar yol açabileceğini ve bu incelemelerde diyabetin testis dokusunda neden olduğu histolojik değişiklikler;

- Hücresel dejenerasyon,
- Atrofik tübüllerde ve apoptotik hücrelerde artış,
- Germinal epitel disfonksiyonubazal membranın kalınlaşması,
- İnterstisyel boşluğun genişlemesi
- Azalmış sperm sayısı,
- Vaskülarizasyon ve vakuolizasyon,
- Çok çekirdekli büyük hücrelerin görünümü,

Germinal epitel hücrelerinin tübül lümeninde ortaya çıkması olarak özetlenebilir (Aziz et al., 2018; El-Behery et al., 2019; Ersoy & Kizilay, 2018; Khosravi et al., 2019).

Tüm bu gerçekler göz önüne alındığında, dünya çapında yaygınlığının hızla arttığı bilinen diyabetin, erkeklerin doğurganlık potansiyeline hızlı bir şekilde etki edeceğini varsaymak mantıklıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetin üreme kapasitesi üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak amacıyla, diyabetin etkisiyle artan ROS’u ve ROS’ların neden olduğu apoptotik mekanizmayı inhibe etmeye odaklanmıştır.

Kaynaklar

- Ali, B. R., Alameri, A. N., Al Rumaidh, S., & Ethaib, S. (2022). Correlation between reproductive hormones levels and semen quality in patients with diabetes. *J Med Life*, *15*(12), 1507-1510. doi: 10.25122/jml-2022-0079
- Aschner, P. (2020). Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Am J Ther*, *27*(1), e79-e90. doi: 10.1097/MJT.0000000000001088
- Assem, M., Sibenaller, Z., Agarwal, S., Al-Keilani, M. S., Alqudah, M. A., & Ryken, T. C. (2012). Enhancing diagnosis, prognosis, and therapeutic outcome prediction of gliomas using genomics. *OMICs*, *16*(3), 113-122. doi: 10.1089/omi.2011.0031
- Aziz, N. M., Kamel, M. Y., Mohamed, M. S., & Ahmed, S. M. (2018). Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of zinc supplementation in testes of rats with experimentally induced diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab*, *43*(10), 1010-1018. doi: 10.1139/apnm-2018-0070
- Borisov, V. B., Siletsky, S. A., Nastasi, M. R., & Forte, E. (2021). ROS Defense Systems and Terminal Oxidases in Bacteria. *Antioxidants (Basel)*, *10*(6). doi: 10.3390/antiox10060839
- Ebokaiwe, A. P., Ijomone, O. M., Osawe, S. O., Chukwu, C. J., Ejike, C., Zhang, G., & Wang, F. (2018). Alteration in sperm characteristics, endocrine balance and redox status in rats rendered diabetic by streptozotocin treatment: attenuating role of *Loranthus micranthus*. *Redox Rep*, *23*(1), 194-205. doi: 10.1080/13510002.2018.1540675
- El-Behery, E. I., El-Naseery, N. I., El-Ghazali, H. M., Elewa, Y. H. A., Mahdy, E. A. A., El-Hady, E., & Konsowa, M. M. H. (2019). The efficacy of chronic zinc oxide nanoparticles using on testicular damage in the streptozotocin-induced diabetic rat model. *Acta Histochem*, *121*(1), 84-93. doi: 10.1016/j.acthis.2018.10.010
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, *35*(4), 495-516. doi: 10.1080/01926230701320337
- Ersoy, O., & Kizilay, G. (2018). Effects of fucoidan on diabetic rat testicular tissue. *Bio-tech Histochem*, *93*(4), 277-285. doi: 10.1080/10520295.2018.1434679
- Fang, W. H., Bonavida, V., Agrawal, D. K., & Thankam, F. G. (2023). Hyperlipidemia in tendon injury: chronicles of low-density lipoproteins. *Cell Tissue Res*. doi: 10.1007/s00441-023-03748-8
- Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans*, *35*(Pt 5), 1147-1150. doi: 10.1042/BST0351147
- Harris, M. J. (2016). We Need More Reports of Global Health Anesthesia Articles. *Anesthesiology*, *124*(2), 267-269. doi: 10.1097/ALN.0000000000000954
- IDF (2019). IDF Atlas 9th Edition.

- Ighodaro, O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*, *108*, 656-662. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058
- Johnson, A., Cheng, S. C., Tsou, D., & Kong, Z. L. (2019). Attenuation of reproductive dysfunction in diabetic male rats with timber cultured *Antrodia cinnamomea* ethanol extract. *Biomed Pharmacother*, *112*, 108684. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108684
- Kay, J., Thadhani, E., Samson, L., & Engelward, B. (2019). Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer. *DNA Repair (Amst)*, *83*, 102673. doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102673
- Khosravi, Z., Sedaghat, R., Baluchnejadmojarad, T., & Roghani, M. (2019). Diosgenin ameliorates testicular damage in streptozotocin-diabetic rats through attenuation of apoptosis, oxidative stress, and inflammation. *Int Immunopharmacol*, *70*, 37-46. doi: 10.1016/j.intimp.2019.01.047
- Liu, Z., Wang, Q., Qiu, W., Lyu, Y., Zhu, Z., Zhao, X., & Zhu, W. H. (2022). AIE-active luminogens as highly efficient free-radical ROS photogenerator for image-guided photodynamic therapy. *Chem Sci*, *13*(12), 3599-3608. doi: 10.1039/d2sc00067a
- Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis, E. J. (2010). Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *39*(3), 481-497. doi: 10.1016/j.ecl.2010.05.011
- Matkovic, B., Varga, S. I., Szabo, L., & Witas, H. (1982). The effect of diabetes on the activities of the peroxide metabolism enzymes. *Horm Metab Res*, *14*(2), 77-79. doi: 10.1055/s-2007-1018928
- Niederberger, C. (2018). Re: Risk of Diabetes According to Male Factor Infertility: A Register-Based Cohort Study. *J Urol*, *199*(2), 330. doi: 10.1016/j.juro.2017.11.029
- Norbury, C. J., & Hickson, I. D. (2001). Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, *41*, 367-401. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.367
- Omolaoye, T. S., Skosana, B. T., & du Plessis, S. S. (2018). Diabetes mellitus- induction: Effect of different streptozotocin doses on male reproductive parameters. *Acta Histochem*, *120*(2), 103-109. doi: 10.1016/j.acthis.2017.12.005
- Paoletti, R., Bolego, C., Poli, A., & Cignarella, A. (2006). Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag*, *2*(2), 145-152. doi: 10.2147/vhrm.2006.2.2.145
- Prasad, S., Gupta, S. C., & Tyagi, A. K. (2017). Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett*, *387*, 95-105. doi: 10.1016/j.canlet.2016.03.042

- Raut, S. K., & Khullar, M. (2023). Oxidative stress in metabolic diseases: current scenario and therapeutic relevance. *Mol Cell Biochem*, 478(1), 185-196. doi: 10.1007/s11010-022-04496-z
- Tian, Y., Song, W., Xu, D., Chen, X., Li, X., & Zhao, Y. (2020). Autophagy Induced by ROS Aggravates Testis Oxidative Damage in Diabetes via Breaking the Feedforward Loop Linking p62 and Nrf2. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 7156579. doi: 10.1155/2020/7156579
- Tonnies, T., Rathmann, W., Hoyer, A., Brinks, R., & Kuss, O. (2021). Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 9(1). doi: 10.1136/bmjdr-2021-002122
- Wagner, H., Cheng, J. W., & Ko, E. Y. (2018). Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol*, 16(1), 35-43. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.001
- WHO. (2016). Global Reports.
- Yang, S., & Lian, G. (2020). ROS and diseases: role in metabolism and energy supply. *Mol Cell Biochem*, 467(1-2), 1-12. doi: 10.1007/s11010-019-03667-9
- Zhang, P., Li, T., Wu, X., Nice, E. C., Huang, C., & Zhang, Y. (2020). Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med*, 14(5), 583-600. doi: 10.1007/s11684-019-0729-1
- Zorov, D. B., Juhaszova, M., & Sollott, S. J. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev*, 94(3), 909-950. doi: 10.1152/physrev.00026.2013

Lipit Araştırmalarının Geçmişi ve Geldiği Son Nokta: Lipidomik Araştırma Teknikleri

Esin Öz¹

Ahmet Yalçınkaya²

Yeşim Öztaş³

Özet

Lipitler, suda çözünmeyen, inorganik çözücülerde çözünen biyomoleküllere verilen ortak isimdir. Bu tanımlamanın bir sonucu olarak moleküler yapı ve fonksiyon açısından en geniş çeşitliliğe sahip bileşiklerdir. 2003 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) desteğiyle çok merkezli bir araştırma konsorsiyumu olarak kurulmuş olan Lipid Metabolites And Pathways Strategy yeni lipitlerin tanımlanması ve kantifikasyonuna önemli katkılar vermiştir. Günümüzde, bir hücre, doku, organ veya organizmanın yapısında yer alan tüm lipitleri ifade etmek için **lipidom** terimi kullanılmaktadır. Lipidomik ise hücre, doku, organ veya organizmaya ait lipidomu geniş ölçekli olarak araştıran ve lipit metabolizmasındaki tepkime yolaklarını açığa çıkarmak üzere gelişen bir bilim dalıdır. İlk kez 2003 yılında literatüre giren lipidomik metabolomiğin bir alt alanı gibi görülmüşse de yıllar içinde lipit biyolojisi, biyokimya, analitik kimya, biyoinformatik, fizyoloji ve tıbbi bir araya getiren ve literatürdeki yayın sayısının hızla arttığı ayrı bir bilim dalı olarak kabul görmeye başlamıştır. Lipidomik araştırmalarla farklı yapısal özellikleri ortaya çıkarılan lipitlerin, birçok biyolojik süreçte yer aldığı ve tip 2 diyabet, obezite, non-alkolik karaciğer yağlanması, Alzheimer hastalığı ve kanser gibi birçok yaygın hastalığın etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Hem temel hem de klinik biyokimya araştırmacıları, gelişmekte olan bu alanla ilgili yenilikleri takip etmek ve sağlık bilimleri alanındaki potansiyel katkısının farkında olmak zorundadır.

- 1 Kimyager, Doktora Öğrencisi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-0074-9471, esinoz23@gmail.com
- 2 Tıp Doktoru, Bilim Doktoru (PhD), Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1172-3330, ahmety38@gmail.com
- 3 Tıp Doktoru, Bilim Doktoru (PhD), Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-8638-9744, yesimeroztas@gmail.com

GİRİŞ

Lipitler, suda çözünmeyen, inorganik çözücülerde çözünen biyomoleküllere verilen ortak isimdir. Bu tanımlamanın bir sonucu olarak moleküler yapı ve fonksiyon açısından en geniş çeşitliliğe sahip bileşiklerdir. Lipitler, hücre zarı ve kan dolaşımındaki lipit partikülleri (lipoprotein ve eksozomlar) gibi bileşenlerin yapısında yer alır. Bunun yanında metabolizmada çeşitli sinyal yollarında görev alarak hücrenel transport, protein trafiği, büyüme, farklılaşma ve enerji depolama gibi hayati işlevleri gerçekleştirirler. Őimdiye kadar bilinen bu özellikleri dışında lipitlerin her geçen gün yeni rolleri keşfedilmektedir (1).

2003 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) desteğiyle çok merkezli bir araştırma konsorsiyumu olarak kurulmuş olan Lipid Metabolites and Pathways Strategy (LIPID MAPS®) yeni lipitlerin tanımlanması ve kantifikasyonuna önemli katkılar vermiştir. Konsorsiyumun 2005 yılında önerdiği lipit sınıflama ve isimlendirme sistemi (LIPID MAPS Lipid Classification System, LMLCS) uluslararası kabul görmüş, 2009’ da güncellenmiş ve günümüzde başta biyoinformatik analizlerde olmak üzere sıklıkla kullanılmaktadır.

LMLCS’e göre lipit molekülleri; yağ asitleri, gliserolipitler, gliserofosfolipitler, sfingolipitler, sterol lipitler, prenol lipitler, sakkarolipitler ve poliketidlerden oluşan sekiz sınıfa ayrılmıştır (2). Bu grupların çoğu lipitlerle ilgilenen araştırmacılar için tanıdık olsa da bazı grupları hatırlatmak önemli olabilir. Örneğin, sakkarolipitler, yağ asitlerinin direkt şeker gövdesine bağlanmasıyla oluşan membran yapısına girebilen bileşiklerdir. Yapılarında gliserol yerine monosakkarit bulunur. Poliketidler ise asetil ve propiyonil altbirimlerinin yağ asidi sentaza benzeyen enzimler ile polimerizasyonu sonucu sentezlenirler. Bu gruplar içerisinde en az tanınırlık poliketidler için olsa da sık kullanılan eritromisin, tetrasiklin, ivermektin, efotilon gibi antimikrobiyal, antiparazitik ve antikanser ajanlar poliketid türevleridir.

Her bir gruptaki lipit molekülleri için yapısal çeşitliliğin bir sonucu olarak binlerce farklı lipit izoformu bulunur. Bu yapısal çeşitliliğe en büyük katkıyı veren farklı zincir uzunluğu ve doymuşluk derecesine sahip yağ asitleridir. Bir biyolojik örneğin lipit türlerini saptarken, lipit ekstraksiyonu için kullanılan yöntem kadar bu ekstraktın analizinde kullanılacak yöntemler de moleküler çeşitlilikte belirleyici olmaktadır. Farklı organik çözücüler kullanarak ekstraksiyonu gerçekleştirilen lipitler, ince tabaka kromatografisi (İTK), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), gaz kromatografisi (GC), kütle spektrometresi (MS), sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS), gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC- MS), nükleer manyetik

rezonans (NMR) spektroskopisi gibi tekniklerle kalitatif ve kantitatif olarak analiz edilir.

Günümüzde, bir hücre, doku, organ veya organizmanın yapısında yer alan tüm lipitleri ifade etmek için **lipidom** terimi kullanılmaktadır. Lipidomik ise hücre, doku, organ veya organizmaya ait lipidomu geniş ölçekli olarak araştıran ve lipit metabolizmasındaki tepkime yollarını açığa çıkarmak üzere gelişen bir bilim dalıdır. İlk kez 2003 yılında literatüre giren (3) lipidomik metabolomiğin bir alt alanı gibi görülmüşse de yıllar içinde lipit biyolojisi, biyokimya, analitik kimya, biyoinformatik, fizyoloji ve tıbbi bir araya getiren ve literatürdeki yayın sayısının hızla arttığı (Şekil 1) ayrı bir bilim dalı olarak kabul görmeye başlamıştır (4). Lipidomik araştırmalarla farklı yapısal özellikleri ortaya çıkarılan lipitlerin, birçok biyolojik süreçte yer aldığı ve tip 2 diyabet, obezite, non-alkolik karaciğer yağlanması, Alzheimer hastalığı ve kanser gibi birçok yaygın hastalığın etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (5).



Şekil 1. PUBMED veri tabanında 'lipidomics' kelimesiyle tarama yapıldığında, 2000-2022 yılları arasında yayınlanmış makale sayısı.

LİPİT ARAŞTIRMALARININ TARİHÇESİ

1900 öncesi lipit araştırmaları

Modern lipit kimyası çalışmaları 17. yüzyılda başlamıştır. İlk olarak lipitlerin organizmada nerede ve nasıl yer aldığına anlaşılması ve belki de daha önemlisi farklı türlerinin olduğunun gösterilmesi gerekmiştir.

Örneğin, 1665'te beslenme sonrası hayvanlardan alınan kan örneklerinin 'süt gibi' olduğu gözlenmiş, ancak bunun beslenmeye bağlı artmış yağ içeriğinden kaynaklandığı 1774 yılında anlaşılmıştır. Benzer şekilde, safra taşlarının bileşiminde sert, yağlı bir 'madde' izole edilmiş ancak bu maddenin kolesterol olduğu çok sonraları anlaşılmıştır (6). 1815'te lipitler, katı gresler / donyağı (suifler) ve sıvı yağlar (huiles) olarak iki kategoride sınıflandırılmış (7) 1823'te ise yağlar, gresler, donyağı, mumlar, reçineler ve uçucu yağlar gibi daha ayrıntılı bir sınıflandırma geliştirilmiştir. 1827'de göz kapağında yağ birikmesi 'ksantelazma' olarak tanımlanmış ve 1856'da endotel hücre hasarının aterosklerotik plak oluşumunu başlattığı öne sürülmüştür (6). Bu dönemin lipitler açısından en kritik gelişmesi ise 1854'te gliserolün yağ asitleriyle birleşmesi ile nötral lipitlerin sentezlendiğinin tespiti (mono-, di- ve trigliseritler) olmuştur.

1871'de kalp kasından kolesteril esterleri izole edilmiş (8) 1872'de sülfürik asit kullanarak safra taşlarında kolesterolü belirlemek için bir yöntem geliştirilmiş, 1885'te kloroformlu sülfürik ve asetik asit kullanılan bir ekstraksiyon yöntemi (9) ile kolesterol düzeyleri ölçülmüştür (10). Liebermann-Burchard reaksiyonu olarak bilinen bu prosedür, kloroform yerine asetik anhidrit kullanılması dışında, Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından günümüzde halen yararlanılan bir yöntemdir (11).

20. yüzyıl başlarında lipit araştırmaları

1900'den 1950'ye kadar, lipit kimyası yavaş da olsa önemli ilerlemeler kat etmiştir. 1901'de kan dolaşımdaki lipitlerin, proteinelere bağlı olarak taşındığı keşfedilmiş (12). 1913'te tavşanlara kolesterol verilmesiyle ateroskleroz geliştiği gösterilmiştir (13). Lipitlerde üzerinden ulaşılan bu gibi keşiflerin de desteğiyle, 1918 yılında miyokard enfarktüslerinin her zaman ölümcül olmadığı ve sanılandan daha yaygın olduğu fark edilmiştir (14).

1924'te yağlı bir öğünden sonra kanda gözlemlenen büyük partiküllere, şilomikron adı verilmiştir (15). 1925'te genel grup adı olarak "Lipitler" teriminin kullanılması önerilmiş ve ilk bilimsel temelli lipit sınıflandırması öne sürülmüştür. Lipitlerin fonksiyonel rolleri olduğu da bu dönemde anlaşılmaya başlanmıştır. Örneğin, Gorter ve arkadaşları kırmızı kan hücrelerinin gliserofosfolipit tabakasıyla çevrelendiğini göstererek hücre zarının lipit çift tabakadan oluştuğunu ileri sürdüler (16). 1929'da at serumundan lipoproteinler izole edildi ve daha sonra yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) adını alacak olan bir α -globulin ökeltildi. 1930'larda diyetle alım ile hücre içi kolesterol sentezi arasında bir denge olduğu öne sürüldü ve ailesel hiperkolesterolemi tanımlandı (17).

Laboratuvar yöntemleri açısından baktığımızda, 1920'ler ve 1930'larda lipoproteinlerin incelenmesi için kullanılacak olan çeşitli laboratuvar tekniklerinin geliştirildiği ve bu yöntemlerin ilerideki gelişmelere önemli katkılar sunduğunu görebiliriz. 1940'larda John Gofman'ın ekibi, ultrasantrifüjleme ile lipoproteinleri izole etmiş ve α - ve β -lipoproteinlerde farklı türlerin olduğunu göstermişlerdir. Neticede bu yapıların adlandırılması, lipoproteinlerin izole edildiği farklı yoğunluk santrifüj bölgelerini yansıtmak için, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve HDL olarak son halini almıştır (18). 1947'de Vartiainen, Avrupa'da ateroskleroz insidansının II. Dünya Savaşı'nın sürdüğü yıllarda azaldığını ve dolayısıyla diyetdeki değişikliklerle ilgili olduğunu bildirdi (19). Bu gözlem, kolesterol ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin tedavi edilebilir ve geri döndürülebilir olduğunun ilk kanıtıydı. Günümüzde 'Klinik Lipidolojinin Kurucusu' olarak anılan Gofman, 1950'lerde kalp hastalıklarıyla ilgili geniş katımlı klinik araştırmaları başlattı.

Lipit alanındaki araştırmaların önem kazanmasıyla 1947 yılında Amerikan Yağ Kimyacıları Derneği (AOCS) '*Lipids*' ve Amerikan Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Derneği de 1959 yılında '*Journal of Lipid Research*' dergilerini yayınlamaya başladı. Bu dergiler günümüzde de en prestijli lipit dergileri arasında yer almaktadır. Bu yayınların etkisi ve teknolojik gelişmeler sayesinde ilerleyen yıllarda artan çalışmalar ile lipitlerin yapısının anlaşılması ve fizyolojik rollerinin açığa çıkarılmasında önemli aşamalar kaydedildi. Örneğin, 1970'ler ve 1980'lerde düz ve ters fazlı HPLC sistemi ile fosfolipit türleri ve izomerleri, kimyasal olarak saflaştırılmış ve bileşenlerine ayrılabilmiştir. Bu ilerlemelere paralel olarak, Lynen ve Konrad, aterosklerozun ve kalp hastalıklarının gelişiminde kolesterolün anahtar rolünü ortaya koydukları çalışmalarıyla 1964 Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülünü aldılar. Bergström ve Samuelsson prostoglandinlerin yapısını açığa çıkaran araştırmalarıyla 1982 yılında Nobel Ödülünü, prostasiklinin ve aspirinin prostaglandin üretimini baskıladığını keşfeden Vane ile paylaştılar. Lipit alanıyla ilgili tüm Nobel Ödülleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 Lipit Biyokimyasının gelişimine katkıda bulunmuş araştırmalara verilen Nobel Ödülleri (20)

Yıl	Alan (Fizyoloji-Tıp veya Kimya)	Araştırma konusu	Araştırmacılar
1928	Kimya	Sterollerin yapısı ve vitaminlerle olan bağlantıları	Adolf Otto Reinhold Windaus
1950	Fizyoloji-Tıp	Adrenal korteks hormonlarının yapıları ve biyolojik etkileri	Philip Showalter Hench Edward Calvin Kendall Thadeus Reichstein
1953	Fizyoloji-Tıp	Koenzim A'nın keşfi ve ara metabolizmadaki önemi	Fritz Albert Lipmann
1955	Fizyoloji-Tıp	Oksidasyon enzimlerinin etki mekanizması ve yapısı	Axel Hugo Theodor Theorell
1964	Fizyoloji-Tıp	Yağ asidi metabolizması ve kolesterol regülasyonu ve mekanizması	Konrad Bloch Feodor Lynen
1982	Fizyoloji-Tıp	Prostaglandinler ve ilişkili biyolojik aktif maddeler	Sune K. Bergström Bengt Samuelsson. John Robert Vane
1985	Fizyoloji-Tıp	Kolesterol metabolizmasının regülasyonu	Michael S. Brown and Joseph L. Goldstein
2002	Kimya	Biyolojik makromoleküllerin tanımlanması ve yapı analizi	John B. Fenn and Koichi Tanaka
2003	Fizyoloji-Tıp	Manyetik rezonans görüntüleme (MR) keşfi	Paul Lauterbur Sir Peter Mansfield
2013	Fizyoloji-Tıp	Hücrelerimizdeki majör iletim sistemi olan vezikül trafiğinin işleyişinin düzenlenmesi	James E. Rothman Randy W. Schekman Thomas C. Südhof
2016	Fizyoloji-Tıp	Otofaji mekanizması	Yoshinori Ohsumi
2017	Kimya	özelteki biyomoleküllerin yüksek çözünürlüklü yapı tayini için kriyo-elektron mikroskopunun geliştirilmesi	Jacques Dubochet, Joachim Frank Richard Henderson

1986'da sfingozinin protein kinaz C'yi inhibe ettiğinin gösterilmesiyle bu lipidin sinyal iletiminin regülasyonunda görev aldığı fikri ortaya atıldı (21). Bütün bu gelişmelerle birlikte lipidlerin fizyolojik görevlerinin aydınlatılması yönelik çalışmalar 21. yüzyılın başlarında büyük bir hız kazandı. Omega-3 ve omega-6 yağ asidi biyosentezini artıran spesifik bir yağ asidi desaturaz haplotipinin, koroner arter hastalığı ile ilişkili olabileceği sonucuna varıldı (22). Mikrobiyota tarafından fermantasyonla üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin, beyin mikroglia homeostazının düzenlenmesinde etkisi olduğu belirlendi (23).

Lipit analizlerinde ilk kez 1991'de kütle spektrometrisi kullanılmış, trombosit aktive edici faktör ve diaçilgliserol elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometresi (ESI/MS) ile analiz edilmiştir. 1994 yılında Han ve Gross, ESI/MS yöntemini geliştirerek lipidomik amaçlı kullanımının ilerlemesini sağlamışlardır (3). Zaman içinde Matriks Aracılı Lazer Desorpsiyon / İyonlaştırma (MALDI)-MS ve ESI-MS yöntemlerinin daha da geliştirilmesi ile lipid moleküllerinin detaylı analizinin önü açılmıştır (24).

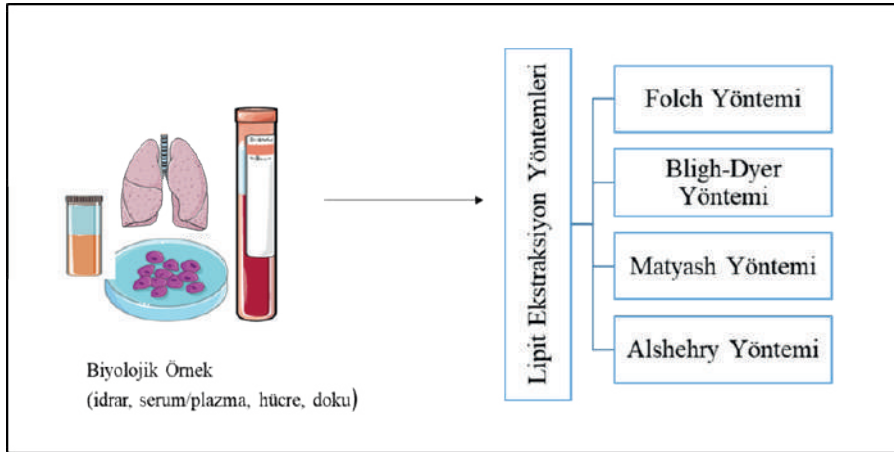
Lipidomik yaklaşım kullanılarak, sfingolipit türleri, özellikle d16:1 (sfingozin) ve d18:2 (sfingadienin) yüksekliği ile obezite ve tip 2 diyabet arasında ilişkiler tespit edildi (25). Galaktozile kolesterolün varlığı ilk kez sıçan beyinde gösterilerek metabolizması açıklandı (26). Bu ilerlemeler ve gelişen metabolik anlayışlar sayesinde vücutta fonksiyonel ve düzenleyici rolleri olan geniş lipid grubu tanımlanmaya başlandı. 'Biyoaktif lipidler' denen bu moleküllerin hastalık patolojisi ile ilişkileri yanında, hücre/doku düzeyinde kesin etkileri gösterilmiş olan bazı lipidler ayrıntılı araştırmaların konusu oldu (oksilipinler, diaçilgliseroller, seramidler, sfingozin-fosfat türevleri, oksisteroller, eikozanoidler vb). Biyoaktif lipidlerin yapısal çeşitliliği ve fonksiyon gösterme şekilleri çok büyük değişkenlik gösterebildiğinden bunların görevlerini anlatmak başka bir derlemenin konusudur; ancak literatürde bilinen mekanizmalar ve çeşitli ilişkiler açıklanmıştır (27).

Yakın zamanda yayınlanan AdipoAtlas çalışmasında insan beyaz yağ dokusunun ayrıntılı lipidomik profillemesi yapılmıştır (28). Bu çalışmada hem polar hem de nonpolar lipidleri kapsayacak şekilde optimize edilmiş lipid ekstraksiyonu ve fraksiyonlama ile üç ayrı sıvı kromatografi sistemi ve de yüksek rezolüsyonlu ardışık MS kullanılarak 1600'den fazla lipid türü kantitatif olarak ölçülebilmektedir.

LİPİT ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

Lipit Ekstraksiyonu

Lipitlerin verimli bir şekilde izole edilmesi, geri kazanılması ve ekstrakte edildikleri biyolojik matristen sinyal girişimini azaltması için özel lipit ekstraksiyon yöntemlerine ihtiyaç vardır (Şekil 2). Suda çözünmedikleri için lipitleri ayırmada organik çözücüler kullanılır. Nötral lipitler; etil eter, kloroform ve benzen ile çözünürken, zar lipitleri ise etanol, metanol gibi daha polar organik çözücülerde çözünürler. Biyolojik numunelerde, pikomolardan mikromolara kadar geniş bir lipit konsantrasyon aralığı vardır (29). Bu geniş aralık, lipitlerin isabetli ölçümü ve sınıflaması için ekstraksiyon fazının önemini göstermektedir. Lipidomik analizlerde kullanılan en yaygın ekstraksiyon yöntemleri sıvı-sıvı (solvent) ekstraksiyona dayanır.

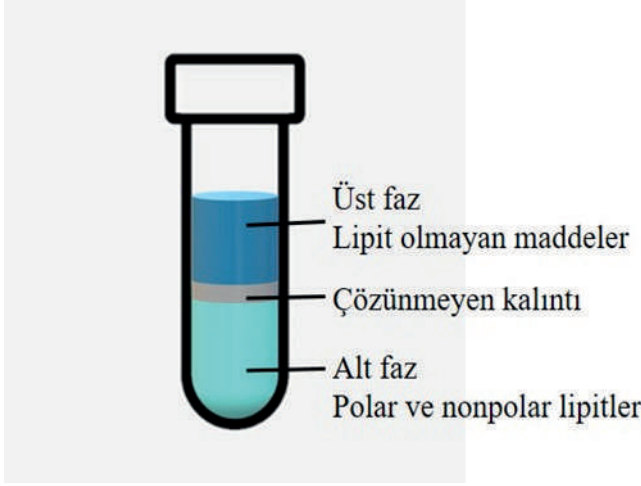


Şekil 2. Biyolojik örneklerde kullanılan lipit ekstraksiyon yöntemleri

Folch Yöntemi

İlk olarak 1957'de hayvan beyin dokusundaki lipitlerin saflaştırılması ve hazırlanması için kullanılmış olan ve en yaygın kullanılan lipit ekstraksiyon tekniğidir (30). Lipitleri ekstrakte etmek için 2:1 (v:v) oranında kloroform ve metanol karışımı kullanılmıştır. Lipit olmayan bileşenleri uzaklaştırmak için ekstraksiyon ardından küçük hacimlerde su kullanarak bir yıkama aşaması yapılabilir. Karışım beklemeye bırakıldığında iki fazlı bir sistem elde edilir. Alt faz (kloroform) tüm doku lipitlerini içerirken, üst faz (su/metanol) lipit olmayan maddeleri içerir (Şekil 3). Sonuç olarak bu ekstraksiyon yöntemi, diğer herhangi bir tek çözücü yöntemden daha yüksek verimlilik sağladığı için evrensel kabul görmüştür.

- Basittir.
- İstenilen her ölçekte uygulanabilir
- Yıkama işleminden kaynaklanan lipit kayıplarının önemli ölçüde azalır
- Köpürme ve proteolipit kaybı olmadan temiz kuru bir ekstrakt elde edilir.



Şekil 3: Folch yöntemi ile faz dağılımı

Bligh-Dyer Yöntemi

1959 yılında E.G. Bligh ve W.J. Dyer tarafından, dondurulmuş balıklarda toplam lipit içeriğini belirlemek için hızlı ama etkili bir lipit ekstraksiyon yöntemi olarak geliştirilmiştir (31). Folch yöntemi de hızlı sayılmasına rağmen, büyük hacimlerde çözücü kullanma dezavantajına sahiptir. Bu yöntemde, kloroform:metanol:su (1:1:0,5 v/v/v) içeren ekstraksiyon çözeltisi kullanılarak hücresel parçalamaya ile lipit ekstraksiyonu sağlanmaktadır. Genel olarak, katı dokudan lipitlerin ekstraksiyonu için Folch yöntemi kullanılırken, Bligh-Dyer yöntemi biyolojik sıvılar için avantajlıdır.

Önemli bir not olarak belirtilmelidir ki, Bligh-Dyer ekstraksiyon yöntemi fosfolipitleri ekstrakte etmekte uygun olmasına rağmen lizofosfatidik asit, sfingozin-1-fosfat, sülfatid gibi hidrofilik lipitleri ekstrakte edememektedir (32).

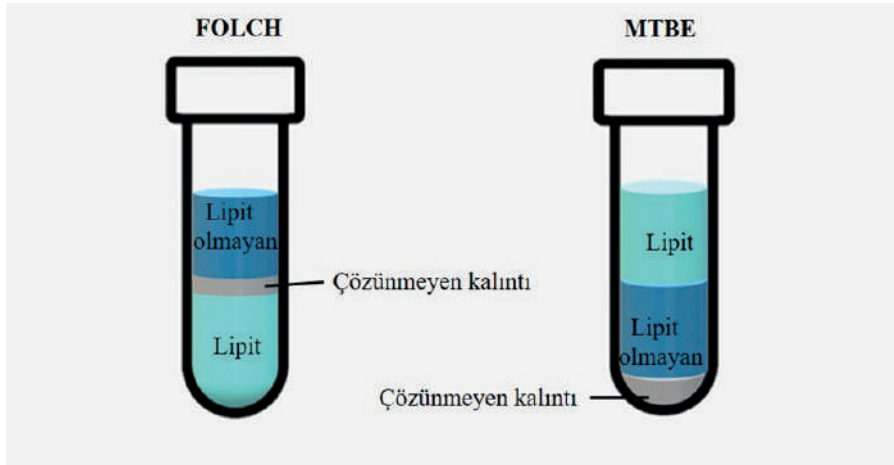
Folch ve Bligh-Dyer yöntemleri; sağlık, ilaç, gıda veya biyoyakıt laboratuvarlarında lipit analizleri için günümüzde de kullanılmaktadır. Ancak

bu yöntemlerde kullanılan kloroform, yüksek derecede toksik ve kanserojen olduğundan güvenlik açısından ciddi dezavantaj oluşturur. Folch ve Bligh-Dyer yöntemlerini iyileştirmek için, kloroform / metanol karışımı yerine daha zararsız kimyasallar denenmiş ve farklı yöntemler ortaya konmuştur.

Matyash Yöntemi

Matyash yöntemi kloroform toksisitesi riskini ortadan kaldırmak için türetilen metotlardan biridir (33). Metil tert-butil eter (MTBE) / metanol karışımı ile lipit ekstraksiyonu örnek hazırlığı aşamasını basitleştirir ve çok düşük miktarlardaki biyolojik örneklerin nispeten daha isabetli olarak ayrıştırılmasına olanak sağlar (34) ancak bunun aksine sonuçlar da bildirilmiştir (35).

Bu yöntemde, 200 mikrolitre (μ l) sıvı örneğe 1,5 mililitre(ml) metanol ilave edilir daha sonra vortekslenir. 5 ml MTBE ve 1,5 ml su ilave edilir. MTBE düşük yoğunlukta olduğu için sıvı faz ekstraksiyonu sırasında lipit içeren organik fazın st tabakada kalması sağlanmış olur (şekil 4). Folch ve Bligh-Dyer yöntemlerinde lipit içeren faz, yüksek kloroform yoğunluğu nedeniyle alt tabakayı oluşturur ve bu da lipit tabakasının toplanmasını zorlaştırabilir. Ayrıca, Folch ve Bligh-Dyer yöntemlerinde denatüre proteinler gibi ekstrakte edilemeyen matrisler st ve alt fazlar arasında iken, MTBE yönteminde ekstraksiyon tüpünün dibinde yoğun bir pelet oluşturarak santrifüjleme ile kolayca ayrılır.



şekil 4: MTBE ve Folch yöntemlerindeki faz dağılımı.

MTBE, kloroform içeren yöntemlerle karşılaştırıldığında;

- Yoğunluğu düşük olduğundan lipit içeren organik fazın üst fazda oluşmasını sağlar ve toplama işlemlerini basitleştirir.
- Toksik ve kanserojen değildir.
- Kimyasal olarak stabildir.
- Aşındırıcı özelliği yoktur.
- Saklama sırasında peroksit oluşturmaz ve bu yüzden kararsız lipitleri bozma tehlikesi taşımaz.

Alshehry Yöntemi (BUME)

2015 yılında Zahir H. Alshehry ve arkadaşları tarafından, 10 μ l plazma örneği, 100 μ l 1-bütanol:metanol (1:1 v/v) ile karıştırılarak tüm ana lipit sınıflarının (steroller, gliserolipitler, gliserofosfolipitler ve sfingolipitler) ekstraksiyonu bildirilmiştir (36). Bu yöntemin farkı 1-bütanol:metanol karışımı (1:1, BUME) ve izopropanol kullanılarak tek fazlı ayırma yöntemiyle lipit ekstraksiyonunun elde edilmesidir. Büyük ölçekli çalışmalarda tekrarlanabilirliği sağlamak için minimum örnek hazırlığı gerektirdiğinden tek fazlı yöntem avantajlıdır. Bütanol ve metanole (BUME) dayanan tek fazlı ekstraksiyon yönteminde, seramik boncuklar içeren 2 ml'lik polipropilen tüpler kullanılarak homojenizasyon sağlanmaktadır. Tek bir tüpte örnek toplama, depolama, homojenleştirme ve ekstraksiyon prosedürünün tamamını gerçekleştirebilme avantajı sağlarken, seçilen çözücüde lipit bakımından zengin üst fazı sağlamaktadır. Matyash'a kıyasla tek fazlı ekstraksiyon yönteminin verimi düşüktür. Ayrıca ekstraksiyon sonucu lipit olmayan bileşiklerin arttığı bunun da kontaminasyona ve iyon süpresyonuna neden olduğu gözlenmiştir (37).

Lipit analizlerinde **katı-faz ekstraksiyonu** da kullanımı artan bir uygulama olarak önem kazanmaktadır (38). Basit olarak katı faz ayırım yönteminde örnek, tutucu madde (adsorban) içeren kartuşa yüklenmekte, analit adsorban üzerinde kalırken safsızlığa yol açan diğer maddeler yıkanarak uzaklaştırılarak temiz bir ekstrakt elde edilmektedir. Katı faz ekstraksiyonu hızlı, güvenilir ve ekonomik olması açısından ve özellikle işlem sonunda yüksek lipidom kapsamına sahip ekstrakta olanak vermesi nedeniyle tercih edilmektedir.

ANALİTİK YÖNTEMLER

Polarite, yapısal analoglar ve izomerler nedeniyle, lipit moleküllerinin analizinde gelişmiş ayırma tekniklerinin kullanılması gerekmektedir.

Lipitlerin kalitatif ve kantitatif analizleri için; ince tabaka kromatografisi, GC, LC ve MS olmak üzere birçok analitik yöntem kullanılmaktadır. Daha önce not edildiği gibi, özellikle ESI ve yüksek znrlkl kütle spektrometreleri gibi ‘‘yumuşak’’ iyonizasyon tekniklerinin gelişmesiyle, lipidomik alanında çalışmalar artmıştır.

Günümüzde lipitleri analiz etmek için iki strateji vardır: hedeflenmiş lipit analizi ve hedeflenmemiş lipit analizi. Hedefli lipit analizi, bilinen lipitleri tanımlar ve bu spesifik lipitlerin kantitatif analizi için yüksek hassasiyete sahip yöntem geliştirir. Hedeflenmemiş lipit analizi ise tüm lipit türlerini aynı anda tanımlamayı amaçlar; ancak, spesifik analitlerin kantitasyonu açısından nispeten zayıftır.

Lipit moleküllerinin yapısal çeşitliliği nedeniyle tek başına **kromatografik** yöntemlerin kullanılması yeterli bir analiz sağlamazken günümüzde kromatografinin MS ile eşlenmesi sonrasında lipit analizlerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir.

İnce tabaka kromatografisi 1960lar’ dan itibaren lipit ayırmada kullanılan en eski ve yaygın kromatografik yöntemdir. Bu yöntemde lipitler, silika jel kaplı tabakalara uygulanır ve organik üzücü (sıklıkla farklı zclerin karışımı) tabaka üzerinde ilerlerken, daha az polar lipitler daha polar ya da yüklü lipitlere göre daha hızlı hareket ederek birbirlerinden ayrılırlar (39).

Sıvı kromatografisi (LC) kompleks bileşenleri birbirinden ayırmak için ticari kolon ve yüksek basınçlı pompa kullanan bir sistemdir. Fosfolipitlerin izolasyonu ve analizi için HPLC sıklıkla kullanılmaktadır. Lipitlerin kromatografik ayırımında; sıklıkla normal fazlı sıvı kromatografisi (NPLC) ve ters fazlı sıvı kromatografisi (RPLC) yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca hidrofilik etkileşim sıvı kromatografisi (HILIC) de tercih edilebilmektedir. NPLC lipit sınıflarını ayırırken, RPLC yağ açıl bileşimine göre ayırım yapar. Bu nedenle NPLC, farklı baş gruplarına sahip fosfolipitleri ayırmak için kullanışlıdır, RPLC ise aynı sınıfta yer alan fosfolipitleri yağ açıl zincir uzunluklarına, çift bağ sayısına göre ayırabilir.

NPLC ve HILIC, hidrofilik işlevselliklerine göre lipit türlerini ayırır, bu nedenle polar lipitleri ayırmak için kullanılan LC yöntemdir. NPLC’ye göre HILIC, sağlamlık ve daha iyi tekrarlanabilirlik sağlar ve MS ile daha uyumludur. Lipit ayırımı için kullanılan diğer LC teknikleri, sulu olmayan RPLC, gümüş iyonu RPLC, kiral LC ve süperkritik akışkan kromatografisi (SFC) dir. Karmaşık lipitlerin ayrılmasında off-line ve on-line iki boyutlu LC sistemleri kullanılır. SFC, hızlı lipit profillemeye tekniğidir. Süperkritik akışkanlar, normal sıvılardan daha düşük viskoziteye ve yüksek difüzyon

katsayılarına sahiptir dolayısıyla LC'den daha yüksek verim analizi sağlar (40).

Kromatografik olarak ayrıldıktan sonra, moleküller iyon kaynağına girerler ve iyonizasyona uğrarlar daha sonra kütle analizörüyle belirli iyonlar tespit edilir. İyonlar, hedeflenmemiş (tam spektrum alımı), sınıfa özgü (ürün iyon taraması, öncü iyon taraması veya nötr kayıp taraması) veya hedeflenmiş (çoklu reaksiyon izleme) şekilde farklı tarama türleriyle elde edilir.

Tüm LC-MS lipidomik uygulamalar, hedef kütle spektrumu elde etmek için kullanılan çoklu reaksiyon izleme (MRM) veya seçilen iyon izleme (SİM) modu yerine, genellikle yüksek çözünürlüklü (HR) moda sahip tam kütle spektrumu elde edebilen bir kütle spektrometresi kullanır. MRM ve SİM modlarının dezavantajı, yalnızca belirli geçişlerin veya belirli iyonların izlenmesini sağlarken, tanımlanamayan (hedeflenmemiş) lipidleri kayıttan ve veri eldesinden sonra tekrardan işleyememesidir.

LC-MS yöntemi, türevlendirme reaksiyonu gerektirmediği için, lipidomik uygulamalarda GC-MS'e kıyasla daha avantajlıdır (41).

Gaz kromatografisi (GC) 1941'de sıvı kromatografi sistemindeki hareketli faz olan sıvının bir buharla değiştirilmesiyle ortaya çıkmıştır. 1950'lerde kromatografi tekniğinin kütle spektrometresi ile birleştirilmesiyle GC-MS tekniği geliştirilmiştir. GC-MS lipid biyokimyası ve lipidomikte önemli bir ayırma tekniğidir. GC uçucu ve uçucu olabilen bileşiklerin ayrılmasında kullanılır. GC' de gerekli uçucu türler oluşturmak için türevlendirme işlemine ihtiyaç duyulur. GC, özellikle modifiye yağ asitleri için popüler bir ayırma tekniğidir. GC'nin MS'e bağlanmasıyla parçalanmış analitlerin yapısı belirlenir. GC-MS, hidroperoksitler, yağ asit hidrositleri ve izoprostanların miktar tayininde de kullanılmaktadır (42).

Kütle Spektrometresi (mass spectrometry, MS) daha duyarlı, numune kalitesindeki değişikliklere daha toleranslıdır ve manyetik ya da elektriksel bir alanda hareket eden iyonların kütle/yük (m/z) oranlarına göre tespit yapar. Ayrıca kütle ve yük çeşitli biyomoleküllerin ortak özellikleri olduğundan lipidler dışında MS, metabolitleri, karbonhidratları analiz etmekte ve bir proteindeki kütle artışına neden olan fosforilasyon veya hidroksilasyon gibi translasyon sonrası değişiklikleri de tespit etmek için kullanılır.

Kütle spektrometrik analizde üç temel olay gerçekleşir; i) analit iyonizasyonu, ii) kütleyle bağlı iyon ayrımı ve iii) iyon tespiti. İyonları m/z oranlarına göre ayırt eden kütle analizörleri kullanılır. Kuadrupol (dört kutuplu, Q), iyon tuzağı (trap), uçuş zamanlı (TOF), elektrostatik ve manyetik sektör, iyon kapanı ve iyon siklotron rezonanslı kütle analizörleri,

kütle spektrometresinde kullanılmaktadır. Analizörler, yüksek çözünürlük ve kütle doğruluğuyla analitlerin tanımlanmasını kolaylaştırır ve m/z oranı ile ayrılabilen analitlerin sayısını artırır (43). Kütle spektrometresi ile çeşitli lipit molekülleri pikomol düzeyinde ölçülebilir.

Lipidomikte temel olarak üç farklı MS yöntemi kullanılır; i) doğrudan enjeksiyonlu (shotgun) MS, ii) kromatografik ayırmalarla birleştirilmiş LC/MS ve iii) kütle spektrometrik görüntüleme (MSI) dir. Shotgun MS'te örnek kromatografik ayırma olmaksızın, doğrudan cihaza verilir. Kolon kullanılmaması önemli bir avantajdır. Diğer yöntemlere göre daha az zaman alan, daha kullanışlı ve daha tekrarlanabilir bir yöntemdir, çok fazla lipit türünü belirleyebilir. Ancak shotgun yöntemiyle düşük konsantrasyonlardaki lipit moleküllerinin analizi sınırlıdır ve lipit izomerlerini ayırt etmek zordur (44).

Lipidom pek çok farklı türdeki lipit moleküllerinden oluşur. Lipidomda çok sık rastlanan, aynı moleköl ağırlığına sahip ancak açık formülleri farklı olan 'izobarik türler'i ayırmak için tek başına MS yetersiz kalır. Doğru tanımlanabilmeleri için ardışık MS (tandem MS) sistemleri kullanılır. Ardışık MS sistemiyle, izobarik veya çok benzer kütlelere sahip lipit bileşiklerini analiz etmek mümkündür. Shotgun lipidomik analizlerde, genelde QTOF veya Orbitrap gibi hızlı tarama, yüksek çözünürlüklü MS kullanılır. İzobarik bileşikler, yüksek çözünürlüklü cihazlarla ayırt edilirken izomerik bileşikler, parçalanma (fragmentasyon), kromatografik ayırma ve iyon mobilite MS kullanılarak ayırt edilir. İyon mobilite bir gaz-fazı ayırım tekniği olup iyonların, yük, şekil ve boyutlarına göre ayırımını sağlar. İyonlar azot gibi bir gaz yoluyla, elektrik alanı altında göç ederken birbirinden ayrılır İyon mobilite MS, iyonları şekillerine göre ayırır ve farklı çift bağ konfigürasyonlarında ya da farklı sınıflardaki izobarik lipitleri ayırt etmede kullanılır(45). ESI ve MALDI MS örnekteki birden fazla bileşeni aynı anda analiz ederek, biyolojik dokudaki birçok lipit sınıfının profillenmesine olanak tanır ve shotgun lipidomiğin gelişimine katkı sağlamıştır.

Sıvı Kromatografi Tandem Kütle Spektrometresi Lipidomik uygulamalarda ESI yönteminin kullanılmasının nedeni sıvı kromatografi ile doğrudan ara yüz oluşturulması ve numune hazırlamanın basit olmasıdır. ESI yönteminde çözeltideki örneğin infüzyonu gerektiğinden, HPLC' ye kolay bir şekilde bağlanabilir. Elektrosprey iyonizasyon tandem kütle spektrometresi (ESI-MS/MS) yöntemi, lipitlerin hızlı ve hassas analizini gerçekleştirir.

MALDI yönteminde ise matriksin örnek ile kristallenmesi gerekir. Ayrıca örnekteki tuz ve deterjan varlığına daha toleranslıdır. MALDI moleköl

türlerinin dokular arasındaki uzaysal dağılımları hakkında bilgi edinmek için MS görüntüleme çok kullanılan tekniktir. Lipit analizinde genellikle ESI, atmosferik basınçlı kimyasal iyonizasyon (APCI) ve yüzey analizi için lazer bazlı MS yöntemleri kullanılır. Ayrıca lipidomik yöntemlerde yüksek çözünürlüklü olan Orbitrap, Fourier dönüşümlü iyon siklotron rezonans kütle spektrometresi (FT-ICR-MS) ve dört kutuplu uçuş zamanlı kütle spektrometresi (QTOF-MS) kullanılır (46).

Özellikle sıvı kromatografisi ve kütle spektrometresindeki teknolojik gelişmeler, lipitlerin hassas ve spesifik analizini sağlamaktadır. MS teknolojilerindeki ilerleme, lipitleri ve çeşitli hastalıklarda lipit etkisini anlamamızı sağlayan, lipidomik alanına yol açmıştır. Lipit profillerinin hem hedeflenmiş hem de hedeflenmemiş karşılaştırmalı analizleri, lipit hücre biyolojisinin incelenmesinde ve hastalıklar için yeni ilaç ve biyobelirteçlerin keşfedilmesinde özellikle önemlidir.

Veri işleme

Veri toplama sürecinden sonra en önemli adım ham veri işlemedir. LC-MS analizi, alıkonma zamanı, m/z değerini ve sinyal yoğunluğunu ölçmeyi sağlar. Veri işleme süreci birçok aşamadan geçer:

1. filtreleme
2. özellik saptama
3. sıralama
4. normalleştirme

Filtreleme yöntemi, gürültüyü veya taban çizgisini ortadan kaldırmak amacıyla ham sinyali işler. Özellik saptama, gerçek iyonların neden olduğu tüm sinyalleri tanımlamak ve yanlış pozitiflerin tespit edilmesini önlemek için yapılır. Sıralama yöntemi, çalışmalar arasındaki alıkonma zamanı farklılıklarını düzeltmek ve farklı örneklerden alınan verileri birleştirmek için gereklidir. Normalleştirme adımları ise ölçümler arasında veya numune hazırlama sırasında iyon yoğunluklarında istenmeyen sistematik yanlılığa neden olan faktörleri ortadan kaldırır.

Farklı peak-processing (pik işleme) yazılımlarının uygulanması, bir çalışmanın sonucu üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Dört olası yaklaşım vardır:

1. Cihaz satıcısının yazılımını kullanmak (MarkerLynx, MarkerView, Mass Profiler Professional, MassHunter/Genespring, MetQuest, SIEVE);

2. MS verilerinin çoğunu işleyebilen bağımsız geliştiricilerin özel yazılımlarını kullanmak (GeneData, Lipostar, LipidBlast, MSDIAL);
3. Açık erişim yazılımını kullanmak (XCMS, MZmine, MetAlign, IDEOM)
4. Kendi kodlarını geliştirmek (Matlab, R)

KLİNİK LİPIDOMİK

Genomik, transkriptomik, proteomik alanlarına benzer şekilde lipidomik de hızlı bir şekilde biyomedikal uygulamalara ve klinik araştırmalara konu olmaya doğru ilerlemiştir(1, 47). İşabetli kantifikasyon sağlayan gelişmiş yöntemlerin kullanıldığı lipidomik analizlere dayalı, tanısal biyobelirteç arayan klinik çalışmalar 15 yıldan fazla bir suredir yürütülmektedir. Günümüzde lipidomun tümünün kantitatif bir şekilde ortaya çıkarılması ve ayrıntılı ilişkilerin gösterilmesi henüz mümkün olmasa da hedeflenmiş lipidomik uygulamaları sayesinde belirli lipitlerin spesifik şartlar veya hastalıklarda gösterdikleri değişimler ortaya konabilmektedir (48, 49).

Lipitler ve hastalıklar

Kalıtısal metabolik hastalıkların tanısında hedefli lipidomik analizler uzun suredir kullanılmaktadır. Yağ asidi oksidasyonu ile ilgili doğuştan metabolik bozukluklar ve peroksizmal hastalıkların tanısı için kullanılan hedefli lipidomik analizler oldukça değerlidir (50). Nieman-Pick Tip C ve A/B hastalıkları, Smith-Lemli-Opitz sendromu gibi hastalıklarda hedefli oksisterol limleri tanısal yetkinlikte sonuçlar elde edilmektedir (51). Yine Fabry, Gaucher ve Krabbe hastalıkların tanısı, takibi ve tedavi izleminde lizosfingolipitlerin LC-MS ile hedefli lipidomik analizi çok değerlidir (52).

Diğer yandan gelişen teknoloji, lipidom kavramıyla ilgili farkındalığının artması ve lipidomik analiz yöntemlerinin yaygınlık kazanmasıyla beraber, klinik lipidomik çalışma sayısında önemli artış olmuştur. Bunun neticesinde de lipitlerle doğrudan veya dolaylı ilişki gösterdiği tespit edilen hastalıkların listesi gün geçtikçe uzamaktadır (53). Ateroskleroz, çeşitli kanserler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi küresel anlamda morbidite ve mortalite kaynağı olan hastalıkların (54-56) yanı sıra tanısı veya tedavisinde yeni gelişmelere ihtiyaç duyulan, ‘nadir’ hastalıklar da lipidomiğin ilgi alanında bulunmaktadır (57). Nasıl ki metabolizmanın bütün elemanları hastalıklarla değişim gösterebiliyorsa, lipidom da hastalık patofizyolojisine bağlı olarak çeşitli değişiklikler gösterebilmektedir (58). Dolayısıyla lipidomik analizler ile, özellikle çeşitli hastalıkların tanısında kullanılabilir yeni biyobelirteçlerin keşi mümkün olabilecektir (1, 5).

Kansere baktığımızda çeşitli lipitlerin over (59), prostat (60), larinks (61), pankreas (62) ve akciğer (63) kanserleri için tanısal özellik gösterebileceği veya mevcut tanı yaklaşımlarının isabetini artırabileceği gösterilmiştir. Diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz ve diğer kalp hastalıkları gibi kronik hastalıkların da tanısında veya prognozunu belirlemede lipitlerin analiz edilmesinin faydalı olabileceği raporlanmıştır (64-68). Bunların yanı sıra, nörolojik hastalıkların tanısında da lipidomik analizlerin rolü olabileceği ve seyrin belirlenmesine katkı sunabileceği düşünülmektedir (69).

Tanısal rolden ötesi

Lipidomik analizlerin kullanımına yalnızca tanısal açıdan yaklaşmak doğru değildir; çünkü tek amaç global lipidom analizi yaparak hastalık durumunda artan ve azalan lipitlerin tespit edilmesi değildir. Lipitlerin bu hastalıkların seyri, patofizyolojisi ve prognozu ile olan ilişkilerini tespit etmek de artık önemli bir hale gelmiştir (70). Örneğin, lipidomun çeşitli akciğer hastalıklarında (ağır pnömoni, pulmoner emboli ve kronik akciğer hastalıklarının alevlenme dönemi) görülen değişikliklerini ve bu değişimlerin lipitlerle ilişkisini inceleyen bir çalışmada lipidomik analizlerin bu hastalıklar için yeni biyomarker olarak kullanılabileceği ve terapötik potansiyel gösterebileceği savunulmuştur (71).

Klinik lipidomik uzun dönemde hastalık tanısında önemli bir çığır açacak görünmektedir. Hem temel hem de klinik biyokimya araştırmacıları, gelişmekte olan bu alanla ilgili yenilikleri takip etmek ve sağlık bilimleri alanındaki potansiyel katkısının farkında olmak zorundadır.

KAYNAKLAR

1. Lv J, Zhang L, Yan F, Wang X. Clinical lipidomics: a new way to diagnose human diseases. *Clin Transl Med.* 2018;7(1):12.
2. Liebisch G, Fahy E, Aoki J, Dennis EA, Durand T, Ejsing CS, et al. Update on LIPID MAPS classification, nomenclature, and shorthand notation for MS-derived lipid structures. *J Lipid Res.* 2020;61(12):1539-55.
3. Han X, Gross RW. Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: a bridge to lipidomics. *J Lipid Res.* 2003;44(6):1071-9.
4. Alves MA, Lamichhane S, Dickens A, McGlinchey A, Ribeiro HC, Sen P, et al. Systems biology approaches to study lipidomes in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2021;1866(2):158857.
5. Wei F, Lamichhane S, Oreřiř M, Hyötyläinen T. Lipidomes in health and disease: Analytical strategies and considerations. *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* 2019;120:115664.
6. McNamara JR, Warnick GR, Cooper GR. A brief history of lipid and lipoprotein measurements and their contribution to clinical chemistry. *Clinica Chimica Acta.* 2006;369(2):158-67.
7. Labrude P, Becq C. [Pharmacist and chemist Henri Braconnot]. *Rev Hist Pharm (Paris).* 2003;51(337):61-78.
8. Hood B. Alexander Borodin: multi-talented chemical pathologist. *Bulletin of the Royal College of Pathologists.* 2004(126.31-32).
9. Liebermann C, Cybulski G. Über Hygrin und Hygrinsäure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* 1895;28(1):578-85.
10. Myant NB. *The biology of cholesterol and related steroids: Butterworth-Heinemann;* 2014.
11. Kendall FE. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem.* 1952;195:357-66.
12. Fredrickson DS. Phenotyping. On reaching base camp (1950-1975). *Circulation.* 1993;87(4 Suppl):Iii1-15.
13. Mehta NJ, Khan IA. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. *Texas Heart Institute Journal.* 2002;29(3):164.
14. Frängsmyr T, Lindsten JE. *Physiology or medicine: 1981-1990: World Scientific Pub Co Inc;* 1993.
15. Olson RE. Discovery of the lipoproteins, their role in fat transport and their significance as risk factors. *The Journal of nutrition.* 1998;128(2):439S-43S.
16. Gorter E, Grendel F. on Bimolecular Layers of Lipoids on the Chromocytes of the Blood. *J Exp Med.* 1925;41(4):439-43.

17. Goldstein J, Brown M. Cholesterol, a century of research Howard Hughes. *Med Inst Bull.* 2003;16(3).
18. Lindgren FT, Elliott HA, Gofman JW. The ultracentrifugal characterization and isolation of human blood lipids and lipoproteins, with applications to the study of atherosclerosis. *The Journal of Physical Chemistry.* 1951;55(1):80-93.
19. Vartiainen I, Kanerva K, editors. *Arteriosclerosis and war-time.* *Annales medicinae internae Fenniae;* 1947.
20. The nobel prize. <https://www.nobelprize.org/> 2022 [Available from: <https://www.nobelprize.org/>].
21. Hannun YA, Loomis CR, Merrill AH, Jr., Bell RM. Sphingosine inhibition of protein kinase C activity and of phorbol dibutyrate binding in vitro and in human platelets. *J Biol Chem.* 1986;261(27):12604-9.
22. Ameer A, Enroth S, Johansson Å, Zaboli G, Igl W, Johansson AC, et al. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. *The American Journal of Human Genetics.* 2012;90(5):809-20.
23. Erny D, de Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature neuroscience.* 2015;18(7):965-77.
24. Melo T, Domingues P, Ferreira R, Milic I, Fedorova M, Santos SM, et al. Recent advances on mass spectrometry analysis of nitrated phospholipids. *Analytical chemistry.* 2016;88(5):2622-9.
25. Chew WS, Torta F, Ji S, Choi H, Begum H, Sim X, et al. Large-scale lipidomics identifies associations between plasma sphingolipids and T2DM incidence. *JCI insight.* 2019;4(13).
26. Akiyama H, Ide M, Nagatsuka Y, Sayano T, Nakanishi E, Uemura N, et al. Glucocerebrosidases catalyze a transgalactosylation reaction that yields a newly-identified brain sterol metabolite, galactosylated cholesterol. *Journal of Biological Chemistry.* 2020;295(16):5257-77.
27. Hannun YA, Obeid LM. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(2):139-50.
28. Lange M, Angelidou G, Ni Z, Criscuolo A, Schiller J, Blüher M, et al. AdipoAtlas: A reference lipidome for human white adipose tissue. *Cell Rep Med.* 2021;2(10):100407.
29. Holčapek M, Liebisch G, Ekroos K. Lipidomic Analysis. *Anal Chem.* 2018;90(7):4249-57.
30. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem.* 1957;226(1):497-509.

31. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol.* 1959;37(8):911-7.
32. Caprioli G, Giusti F, Ballini R, Sagratini G, Vila-Donat P, Vittori S, et al. Lipid nutritional value of legumes: Evaluation of different extraction methods and determination of fatty acid composition. *Food Chem.* 2016;192:965-71.
33. Matyash V, Liebisch G, Kurzchalia TV, Shevchenko A, Schwudke D. Lipid extraction by methyl-tert-butyl ether for high-throughput lipidomics. *J Lipid Res.* 2008;49(5):1137-46.
34. Sostare J, Di Guida R, Kirwan J, Chalal K, Palmer E, Dunn WB, et al. Comparison of modified Matyash method to conventional solvent systems for polar metabolite and lipid extractions. *Anal Chim Acta.* 2018;1037:301-15.
35. Ulmer CZ, Jones CM, Yost RA, Garrett TJ, Bowden JA. Optimization of Folch, Bligh-Dyer, and Matyash sample-to-extraction solvent ratios for human plasma-based lipidomics studies. *Anal Chim Acta.* 2018;1037:351-7.
36. Löfgren L, Forsberg GB, Ståhlman M. The BUMÉ method: a new rapid and simple chloroform-free method for total lipid extraction of animal tissue. *Sci Rep.* 2016;6:27688.
37. Medina J, van der Velpen V, Teav T, Guitton Y, Gallart-Ayala H, Ivanisevic J. Single-Step Extraction Coupled with Targeted HILIC-MS/MS Approach for Comprehensive Analysis of Human Plasma Lipidome and Polar Metabolome. *Metabolites.* 2020;10(12).
38. Apffel A, Zhao L, Sartain MJ. A Novel Solid Phase Extraction Sample Preparation Method for Lipidomic Analysis of Human Plasma Using Liquid Chromatography/Mass Spectrometry. *Metabolites.* 2021;11(5).
39. Touchstone JC. Thin-layer chromatographic procedures for lipid separation. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications.* 1995;671(1):169-95.
40. Pati S, Nie B, Arnold RD, Cummings BS. Extraction, chromatographic and mass spectrometric methods for lipid analysis. *Biomed Chromatogr.* 2016;30(5):695-709.
41. Cajka T, Fiehn O. Comprehensive analysis of lipids in biological systems by liquid chromatography-mass spectrometry. *Trends Analyt Chem.* 2014;61:192-206.
42. Mubiru E, Shrestha K, Papastergiadis A, De Meulenaer B. Improved gas chromatography-flame ionization detector analytical method for the analysis of epoxy fatty acids. *Journal of Chromatography A.* 2013;1318:217-25.

43. Awad H, Khamis MM, El-Anead A. Mass Spectrometry, Review of the Basics: Ionization. *Applied Spectroscopy Reviews*. 2015;50:158 - 75.
44. Han X, Gross RW. Shotgun lipidomics: multidimensional MS analysis of cellular lipidomes. *Expert Rev Proteomics*. 2005;2(2):253-64.
45. Spickett CM, Pitt AR. Oxidative lipidomics coming of age: advances in analysis of oxidized phospholipids in physiology and pathology. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(18):1646-66.
46. Fuchs B, Süß R, Schiller J. An update of MALDI-TOF mass spectrometry in lipid research. *Prog Lipid Res*. 2011;50(1):132.
47. Zhao YY, Cheng XL, Lin RC. Lipidomics applications for discovering biomarkers of diseases in clinical chemistry. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2014;313:1-26.
48. Mohammad NS, Nazli R, Zafar H, Fatima S. Effects of lipid based Multiple Micronutrients Supplement on the birth outcome of underweight pre-eclamptic women: A randomized clinical trial. *Pak J Med Sci*. 2022;38(1):219-26.
49. Hussain G, Anwar H, Rasul A, Imran A, Qasim M, Zafar S, et al. Lipids as biomarkers of brain disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(3):351-74.
50. Guerra IMS, Ferreira HB, Melo T, Rocha H, Moreira S, Diogo L, et al. Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation Disorders: From Disease to Lipidomic Studies-A Critical Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22).
51. Degtyareva AV, Proshlyakova TY, Gautier MS, Degtyarev DN, Kamenets EA, Baydakova GV, et al. Oxysterol/chitotriosidase based selective screening for Niemann-Pick type C in infantile cholestasis syndrome patients. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):123.
52. Polo G, Burlina AP, Ranieri E, Colucci F, Rubert L, Pascarella A, et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(12):1863-74.
53. Yang K, Han X. Lipidomics: Techniques, Applications, and Outcomes Related to Biomedical Sciences. *Trends Biochem Sci*. 2016;41(11):954-69.
54. Solati Z, Ravandi A. Lipidomics of Bioactive Lipids in Acute Coronary Syndromes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5).
55. Leishman E, Kunkler PE, Hurley JH, Miller S, Bradshaw HB. Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases : Acute and Chronic Mild Traumatic Brain Injury Differentially Changes Levels of Bioactive Lipids in the CNS Associated with Headache. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1161:193-217.
56. Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consen-

- sus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018;13(6):612-32.
57. Dunn TM, Tiffit CJ, Proia RL. A perilous path: the inborn errors of sphingolipid metabolism. *J Lipid Res*. 2019;60(3):475-83.
 58. Gowda GA, Zhang S, Gu H, Asiago V, Shanaiah N, Rafferty D. Metabolomics-based methods for early disease diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008;8(5):617-33.
 59. Buas ME, Drescher CW, Urban N, Li CI, Bettcher L, Hait NC, et al. Quantitative global lipidomics analysis of patients with ovarian cancer versus benign adnexal mass. *Sci Rep*. 2021;11(1):18156.
 60. Butler LM, Mah CY, Machiels J, Vincent AD, Irani S, Mutuku SM, et al. Lipidomic Profiling of Clinical Prostate Cancer Reveals Targetable Alterations in Membrane Lipid Composition. *Cancer Res*. 2021;81(19):4981-93.
 61. Yu B, Wang J. Lipidomics Identified Lyso-Phosphatidylcholine and Phosphatidylethanolamine as Potential Biomarkers for Diagnosis of Laryngeal Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:646779.
 62. Zhou D, Mu D, Cheng M, Dou Y, Zhang X, Feng Z, et al. Differences in lipidomics may be potential biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer. *Acta Cir Bras*. 2020;35(5):e202000508.
 63. Wang G, Qiu M, Xing X, Zhou J, Yao H, Li M, et al. Lung cancer scRNA-seq and lipidomics reveal aberrant lipid metabolism for early-stage diagnosis. *Sci Transl Med*. 2022;14(630):eabk2756.
 64. Kim EJ, Ramachandran R, Wierzbicki AS. Lipidomics in diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022;29(2):124-30.
 65. Kulkarni H, Meikle PJ, Mamtani M, Weir JM, Barlow CK, Jowett JB, et al. Plasma lipidomic profile signature of hypertension in Mexican American families: specific role of diacylglycerols. *Hypertension*. 2013;62(3):621-6.
 66. Stegemann C, Pechlaner R, Willeit P, Langley SR, Mangino M, Mayr U, et al. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. *Circulation*. 2014;129(18):1821-31.
 67. Soppert J, Lehrke M, Marx N, Jankowski J, Noels H. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;159:4-33.
 68. Samadi A, Sabuncuoglu S, Samadi M, Isikhan SY, Chirumbolo S, Peana M, et al. A Comprehensive Review on Oxysterols and Related Diseases. *Curr Med Chem*. 2021;28(1):110-36.
 69. Shamim A, Mahmood T, Ahsan F, Kumar A, Bagga P. Lipids: An insight into the neurodegenerative disorders. *Clinical Nutrition Experimental*. 2018;20:1-19.

70. Meikle TG, Huynh K, Giles C, Meikle PJ. Clinical lipidomics: realizing the potential of lipid profiling. *J Lipid Res.* 2021;62:100127.
71. Gao D, Zhang L, Song D, Lv J, Wang L, Zhou S, et al. Values of integration between lipidomics and clinical phenomes in patients with acute lung infection, pulmonary embolism, or acute exacerbation of chronic pulmonary diseases: a preliminary study. *J Transl Med.* 2019;17(1):162.

Kalsiyum İyonu ve Pompalarının Kas Kasılma/Gevşemesindeki Kritik İşlevleri

Ahmet Talha İnal¹

Z. Işık Solak Görmüş²

Raviye Özen Koca³

Hatice Solak⁴

Özet

Organizma, uyarılabilir dokular olan kasların kasılıp gevşemesi ile yaşamını sürdürülebilir. Kalsiyum (Ca^{2+}) iyonu kaslarda hem kasılma hem de gevşemede kilit rol oynar. Kas hücrelerinin kasılıp gevşemesi Ca^{2+} iyonunun hücre içi konsantrasyonunun düzenlenmesi ile sağlanabilir. Ca^{2+} iyon konsantrasyonu düzenlenmesi elektrokimyasal gradiyent ve membran iyon pompaları vasıtasıyla gerçekleştirilir. Diyastolik ve sistolik fonksiyon bozuklukları kalp kası kasılma ve gevşeme sorunlarını temsil eden yaygın bir durumdur. Bu nedenle, başta kalp kası ve tüm kaslarda kasılma ve gevşeme mekanizmaları ile bu mekanizmalarda Ca^{2+} iyonu rollerinin tüm açıklığıyla bilinmesi önemlidir. Bu bölümde, vücut homeostazisinin sağlanmasında önemli role sahip olan Ca^{2+} iyon ve pompalarının kas kasılma ve gevşemesi üzerindeki kilit rolleri ve Ca^{2+} iyon konsantrasyonlarının düzenlenmesi tartışılacaktır.

Giriş

Organizmada soluk alıp verme, kan dolaşımı varlığı ve damarlarda dolaşan kanla dokulara yeterli oksijen ve besinlerin taşınabilmesiyle yaşamın

- 1 Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Konya, <http://orcid.org/0000-0002-8730-9128>, e-mail: inalsamsun@gmail.com
- 2 Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Konya, <http://orcid.org/0000-0001-6762-6225>, e-mail: igormus@gmail.com
- 3 Arş. Gör. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Konya, <http://orcid.org/0000-0001-6295-5548>, e-mail: raviyeozen@gmail.com
- 4 Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Kütahya, <http://orcid.org/0000-0002-3554-3051>, E mail: hhaticesolak@gmail.com

varlığından bahsedilebilir. Yaşamsal faaliyetlerin sürdürülebilmesi ‘kas hücresi’ olarak ifade edilen hücrelerden oluşan iskelet kası, düz kas ve kalp kası dokularının kendi görev alanları çerçevesinde gerektiğinde ‘kasılma’ ve ‘gevşeme’ eylemleri ile mümkündür. Çünkü kas kasılması demek yaşam için gerekli güç enerjisinin açığa çıkması demektir. Bir sonraki kasılma için gerekli hazırlık ise gevşemeyle mümkün olur. İskelet kasları, yürüme, oturma, koşma, ayakta durma gibi fiziksel aktivite, egzersiz veya egzersiz aktivitesinin bir plan çerçevesinde yapılan hali ‘antrenman’ olarak ifade edilen vücut hareketlerini sağlar. Düz kaslar, vasküler yapılar, gastrointestinal sistem, genito-üriner sistem ve solunum sistemi organ duvarları gibi dokularda bulunurlar. Düz kaslar, yaşamın sürdürülmesi ve fiziksel aktivitenin sağlanmasında gerek dolaşım ve solunumun sağlanması için vasküler veya bronşiyal çap değişimi, gerekse besinlerin sindirilmesi veya atıkların atılmasında bağırsak veya üriner traktus yapılarında şekil değişikliği hareketi kabiliyetlerini sağlarlar. Kalp kası ise, tüm egzersiz ve hareket faaliyetlerinde kan dolaşımının sağlanması ve sürdürülmesinde işlev gören ‘kalp pompasını’ oluşturur. Kalbin kasılması sistol, gevşemesi diyastol olarak adlandırılmaktadır. Kalp, kendisine periferden gelen kanla diyastolde dolar ve sistol ile fizyolojik ölçülerde güçlü bir şekilde kasılarak kendisine gelen kanın tamamını periferde pompalar. Kalpte sağ atriyum ve sağ ventrikülden oluşan sağ kalp pompası kanı akciğerlere pompalarken, sol atriyum ve sol ventrikülden oluşan sol kalp pompası, kanı genel sistemik dolaşıma pompalar. Kalp, tüm vücudun oksijen ve besin ihtiyacını pompa gücüyle sürdürdüğü dolaşım vasıtasıyla sağlamaktadır. Dolayısıyla, kalp kasılıp gevşeme işlevleri sayesinde kendisine periferden gelen kanı alabilmekte ve yeniden periferde pompalayabilmektedir. Kas yapısında bir pompadan ibaret olan kalbin esas işlevi, dolaşımı tek yönlü yürüterek kanın tüm vücuda ivedilikle ulaşmasını sağlayabilmektir. Her üç kas grubunun da hem kasılma hem de gevşeme eylemlerinde Ca^{2+} iyonu varlığı ve konsantrasyonunun hassas düzenlenmesi ile enerji gerekliliği tartışılmaz gerçektir.

Buradan hareketle bu bölümde, Ca^{2+} iyonu ve membran pompalarının kas kasılma ve gevşemesi üzerindeki işlevleri ile kasılma ve gevşeme esnasında vücut bileşenlerinde Ca^{2+} iyon konsantrasyonunun düzenlenmesi tartışılacaktır.

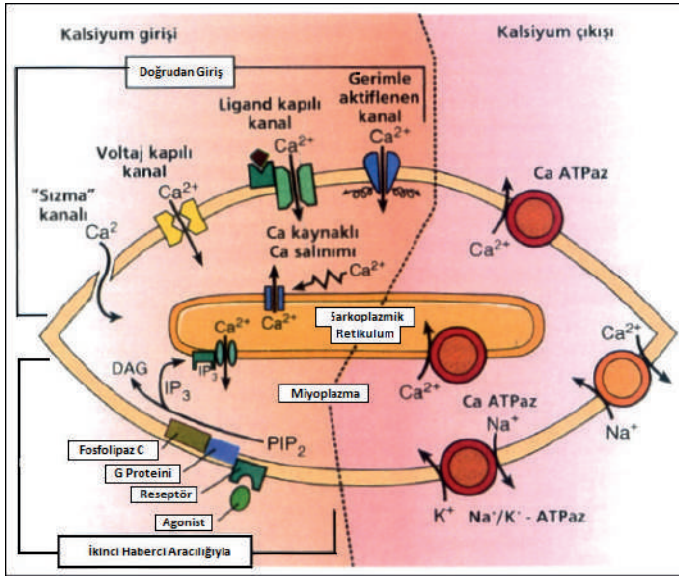
Kas Kasılmasının Genel Mekanizması

Kas dokuları, düz kas, iskelet ve kalp kası olmak üzere 3 çeşit kas hücresi grubundan meydana gelir. Tüm kas hücrelerinde kasılma eyleminin başlayabilmesi için, öncelikle hücre içi kalsiyum (Ca^{2+}) iyon konsantrasyonunda artışa ihtiyaç vardır. İskelet kası kasılması için hücre içi

Ca^{2+} depoları genellikle tek başına yeterliyken, kalp kası ve düz kas kasılması için hem hücre içi hem de hücre dışından gelecek Ca^{2+} iyonlarına ihtiyaç vardır. Yani, kalp kası ve düz kas grubunun kasılma gücü, hücre dışı sıvının Ca^{2+} konsantrasyonundan belirgin olarak etkilenir (1). Kasılma ve Ca^{2+} iyon akışını tetikleyecek olan depolarizasyon dalgası, iskelet ve kalp kasında T tübüleri aracılığıyla hücre içine yayılırken (2), düz kas depolarizasyon dalgası yayılması T tübülün karşılığı kaveol adlı membran çukurcukları vasıtasıyla gerçekleşir (3).

Kasılma için gerekli olan Ca^{2+} iyon serbestlenmesi kas tiplerinde farklılıklar gösterir. İskelet kasında görülen, T tübülerinde konumlanmış dihidropiridin reseptörleri ile sarkoplazmik retikulum (SR) zarında bulunan ve uyarıldığında SR Ca^{2+} iyon içeriğinin sitozole akışına izin veren ryanodin reseptörleri (RyR) arasındaki doğrudan etkileşim, kalp kası hücrelerinde görülmez. Bu olay kalp kası aksiyon potansiyelinin platolu oluşundan kaynaklanmaktadır. Kalp kası aksiyon potansiyeli platosu, dihidropiridin reseptörleri (L-tipi Ca^{2+} kanalları da denir) vasıtasıyla Ca^{2+} iyonunun hücre dışı sıvıdan hücre içine girişi ile meydana gelmektedir. Hücre dışından gelen bu Ca^{2+} tek başına kalp kası kasılmasını başlatmaya yeterli değildir. Kasılma için, SR tarafından Ca^{2+} serbestleme kanalları (RyR) aracılığıyla daha fazla Ca^{2+} iyonunun salınımına ihtiyaç vardır (4).

Ca^{2+} iyonu ile uyarılan bu çift yönlü Ca^{2+} akış mekanizması düz kas kasılması için de geçerlidir. Ancak her organ fiziksel boyut ve organizasyonları, farklı tipte uyaranlara verdiği cevaplar, inervasyon özellikleri ve işlevleri gibi nedenlerle diğer organlardan ayırt edilebilir nitelikte düz kas yapısı içerdiğinden, Ca^{2+} artışını birkaç farklı şekilde sağlayabilmektedir (3). Depolarizasyon, düz kas sarkolemmasındaki voltaj kapılı Ca^{2+} iyon kanallarını açar ve Ca^{2+} hücre içine akar. Böylece sitozolik Ca^{2+} iyon konsantrasyonu artar, bu da SR'den ilave Ca^{2+} salınımına neden olur. Ca^{2+} artışına 2 mekanizma daha katkıda bulunabilir. Sarkolemmada konumlu ligant kapılı Ca^{2+} kanalları ve SR zarında bulunan inositol trifosfat (IP3) kapılı Ca^{2+} salınım kanalları, çeşitli hormonlar ve nörotransmitterler aracılığıyla açılıp Ca^{2+} seviyelerini arttırabilir (5) (Şekil 1).



Şekil 1: Düz kas hücresinde başlıca Ca^{2+} giriş-çıkış yolları (6).

Hücre içerisinde konsantrasyonu artan Ca^{2+} , iskelet ve kalp kasında troponin C ile düz kasta ise onun yerini almış olan kalmodulin ile birleşir. Ca^{2+} -kalmodulin kompleksi miyozin hafif zincir kinaza bağlanıp onun inhibisyonunu ortadan kaldırırken, Ca^{2+} iyonunun troponin C'ye bağlanması, tropomiyozinin aktin-miyozin üzerindeki inhibitör etkisini sonlandırır. Böylelikle aktin-miyozin eşleşmesinin önü açılmış olur. Devamında, kayan filamentler modeline göre kasılma gerçekleşir (2). Buna göre; aktin-miyozin arasında çapraz köprüler kurulup ayrıldığında kalın ve ince filamentler birbiri üzerinden kayarak hareket ederler ve bunun neden olduğu çapraz köprü döngüsü sonucunda kas lifinde gerim meydana gelir (5).

Kas Gevşemesi Sırasında Kalsiyumun Sitozolden Birincil Aktif Taşınması

Metabolik enerjinin doğrudan kullanımı ile taşımının gerçekleştirilmesi birincil aktif taşınma mekanizması olarak tanımlanır. Metabolik enerjinin kaynağı mitokondrilerde sentezlenen ATP'dir. Birincil aktif taşımada konsantrasyon ya da elektriksel potansiyel gradientine karşı iyonları taşımak için doğrudan metabolik enerji kullanan integral membran proteinlerine iyon pompaları adı verilir. Çeşitli iyon pompaları taşımayı gerçekleştirmek için ATP'yi adenosin difosfata (ADP) hidrolize eder ve üçüncü fosfat bağında depolanmış olan enerjiyi kullanır. Bu özelliklerinden dolayı iyon pompaları ATPaz olarak da adlandırılır (6).

Ca^{2+} iyonları normal olarak vücuttaki tüm hücrelerin hücre içi sıvısında çok düşük konsantrasyonda tutulurlar, hücre içi konsantrasyonu hücre dışı sıvıdakinden 10.000 kez daha azdır. Bu, esas olarak iki primer aktif kalsiyum taşıma pompası ile gerçekleştirilir. Bunlardan biri, hücre zarındadır ve kalsiyumu hücreden dışarıya pompalar. Diğeri, kalsiyum iyonlarını kas hücresinde SR ve tüm diğer hücrelerde mitokondriler gibi bir veya birden fazla hücre içi veziküller organelin içine pompalar. Bu örneklerin her birinde, taşıyıcı proteinler zarın bir yüzünden diğer yüzüne uzanır ve aynı zamanda bu taşıyıcı proteinler sodyum taşıyıcı proteini gibi ATP'yi parçalama yeteneği olan bir ATPaz'dır. Bu proteinin farkı sodyum yerine kalsiyum bağlayan ileri derecede özgül bir bağlanma bölgesine sahip olmasıdır (7).

Plazma Membran Ca^{2+} -ATPaz (PMCA)

Plazma membranı kalsiyum ATPaz pompası, P-tipi ATPaz ailesinin bir üyesidir (8). Elektrokimyasal gradiyentin tersine hücre içinden dışına kalsiyum atılımını sağlayan, yüksek afiniteli, düşük kapasiteli bir kalsiyum pompasıdır. Ca^{2+} hücre dışına atılırken 2 hidrojen (H^+) ile yer değiştirir ve bu durum Na^+/H^+ değiş tokuşu gibi transport proteinleri ile kompanse edilir. PMCA pompasının bilinen spesifik bir inhibitörü yoktur. Lantanidler ve vanadatlar gibi non-spesifik P-tipi ATPaz blokörleri tarafından inhibe edilir (9). Karboksil terminaline kalmodulin bağlanması otoinhibisyonu ortadan kaldırarak Ca^{2+} afinitesini ve transportunu artırır (10). Ayrıca, Plazma membranı kalsiyum ATPaz pompasının protein kinaz A, protein kinaz G ve Ca^{2+} -kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) tarafından fosforilenmesi otoinhibisyonu azaltarak transportu kolaylaştırır (11).

Sarkoendoplazmik Retikulum Ca^{2+} -ATPaz (SERCA)

Hücreler tarafından kullanılan Ca^{2+} iyonunun büyük bir kısmı organel membranında bulunan taşıyıcılar ile kontrol edilmektedir (12, 13). SR membranında bulunan sarkoendoplazmik retikulum Ca^{2+} -ATPaz (SERCA), Ca^{2+} iyonlarını sitozolden SR'ye taşıyan bir pompadır. SERCA pompası, hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda tanımlanmış ve mayadan memeli sistemlerine kadar tüm canlı organizmalarda bulunan bir transmembran proteinidir (14). SERCA pompalarının iki işlevi vardır: sitozolik Ca^{2+} iyon konsantrasyonunu düşürerek kas gevşemesine neden olmak ve aynı zamanda kas kasılması için gerekli olan SR Ca^{2+} iyon deposunu geri kazandırmak (15). Ayrıca, hücre büyümesi ve farklılaşması da dâhil olmak üzere birçok hücrel işlevde rol oynarlar (16).

SERCA'lar, Plazma membranı kalsiyum ATPaz'lar ile aynı etki mekanizması ve membran yapısına sahiptirler (12, 13). Plazma membranı

kalsiyum ATPaz, Na⁺/K⁺-ATPaz, H⁺-ATPaz ve K⁺-ATPaz'ın da içinde bulunduğu P-tipi ATPaz ailesinin bir parçasıdır (17). Bir dimer olan Na⁺/K⁺-ATPaz'ın aksine, SERCA pompası tek bir polipeptittir ve hem endoplazmik retikulum hem de SR membranında konuşludur. P-tipi ATPaz'lar, ATP'nin hidrolizini iyonların biyolojik bir zar boyunca hareketine bağlar. SERCA pompası, Ca²⁺ iyonunu membran boyunca taşımak için ATP hidrolizinden elde edilen enerjii kullanır (14). Bir ATP molekülünün hidrolizi sonucunda iki Ca²⁺iyonunun sitoplâzmadan SR lümenine elektriksel taşınmayı katalize edilir. Ca²⁺ transportu tersinirdir. Uygun koşullar altında SR lümeninden salıverilen iki Ca²⁺iyonu için bir ATP molekülü meydana gelmektedir (18).

SERCA pompası, yüksek oranda korunmuş ancak farklı kromozomlarda lokalize olan SERCA1, 2 ve 3 olmak üzere üç gen tarafından kodlanır (14). Ancak, SERCA izoformları ve *splice* varyantlarının işlevleri farklıdır (19). SERCA izoform çeşitliliği, esas olarak karboksil (-COOH) terminalinde meydana gelen transkriptlerin alternatif bir şekilde eklenmesiyle çarpıcı biçimde arttırılmaktadır (14). Ekspresyonları dokuya özellikli olmakla beraber, yetişkinlerde ve gelişim süresince hormonlar, kontraktıl aktivite ve inervasyon ile ayrımsal olarak kontrol altındadır (20).

SERCA1 hızlı kasılan iskelet kasında eksprese edilir ve SERCA1a (994 aa) yetişkinlerdeki, SERCA1b (1011 aa) ise yeni doğandaki izoformdur (21). SERCA2 tarafından kodlanan SERCA2a (997 aa) esas olarak kalp ve yavaş kasılan iskelet kasında bulunurken (21), SERCA2b (1042 aa) kas ve kas dışı hücreler de dâhil olmak üzere tüm dokularda düşük seviyelerde eksprese edilen izoformdur (22).

SERCA2b SERCA2a'ya göre, Ca²⁺ iyonuna 2 kat daha fazla afinité gösterirken, 2 kat daha az enzim aktivitesi göstermektedir. SERCA 2, SR'nin Ca²⁺ iyon konsantrasyonunun düzenlenmesinde önemli yere sahiptir (22). SERCA2b bir housekeeping genidir ve düz kasta eksprese edilen major izoformdur (23). Yakın zamanda, kalp kasında üçüncü bir izoform olan SERCA2c (999 aa) de rapor edilmiştir (24). SERCA3 ise epitel ve endotel hücre tiplerinde bulunmaktadır (25). İzoformları birçok kas ve kas olmayan hücrede geniş bir dağılım göstermektedir (26). Ancak kasta minör bir form gibi görünmektedir (27, 28).

İnsanlarda, SERCA3'ün, birden fazla doku ve hücre tipinde ifade edilen mRNA düzeyinde 3a–3f (yaklaşık 999–1052 aa) olmak üzere altı izoformu kodladığı bilinmektedir (29). Epitel ve endotel hücrelerinin yanı sıra SERCA3 izoformları, hematopoiyetik hücre dizilerinde, trombositlerde ve fibroblastlarda da yüksek seviyelerde eksprese edilir (28,29).

SERCA izoformlarının dikkate değer bir özelliği, birincil yapılarının yüksek oranda korunmuş olmasıdır. SERCA2a proteini, SERCA1a proteini ile yaklaşık %84 özdeşdir ve SERCA3 proteini, SERCA1 veya SERCA2 molekülleri ile %75 özdeşdir. Bir başka ilginç özellik, tüm SERCA izoformlarının, Thapsia Targanica bitkisinden türetilen Thapsigarjin tarafından inhibe edilmesidir (30). Bununla birlikte, Thapsigarjin'in Na^+/K^+ ATPaz veya diğer plazma membranı ATPaz'ları üzerinde etkisi görülmemiştir (14).

Hücre içi Ca^{2+} iyon konsantrasyonunun düşürülmesi sırasında, Ca^{2+} iyonun SR'in içerisine yeniden sokulması, hücre zarı vasıtasıyla hücre dışına çıkarılmasından önde gelmektedir. Ca^{2+} iyonunun hücre içerisinden başka yerlere taşınma işlemleri arasındaki bağlantı canlıdan canlıya farklı olabilmektedir. Hücre içi Ca^{2+} iyonu, insanoglunda %70, kemirgen sıçan türlerinde ise %90 oranında SR eliyle azaltılır. Bu durumda SERCA işlevleri büyük oranda SR'deki Ca^{2+} iyon konsantrasyonundan etkilenir (31).

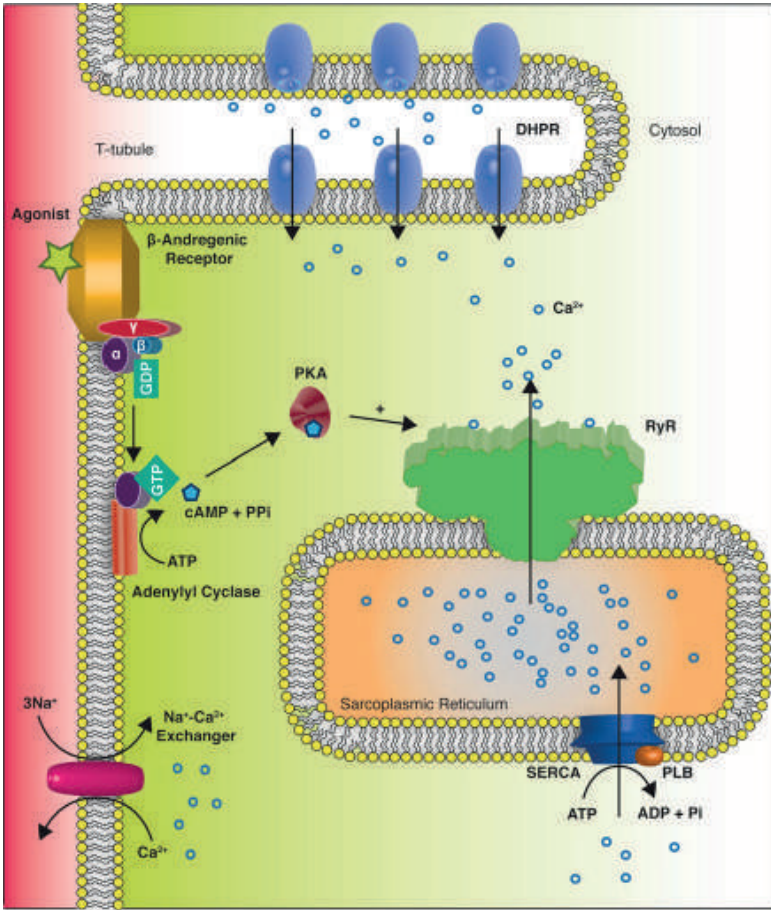
SERCA tarafından SR içerisine alınan Ca^{2+} , düşük afiniteli Ca^{2+} bağlayan proteinlerle (kalsekstrin, kalretikülin gibi) kompleks halinde depolanmaktadır (32). Bunun yanında SERCA inhibitörleri olan siklopiazonik asit ve diterbütil hidrokinon uygulanması da Ca^{2+} iyonunun aktif olarak SR içine pompalanmasını inhibe eder (33).

SERCA2a ve Fosfolambanın Aktivite Düzeni Kardiyak Fonksiyon İçin Kritiktir

Kalp kası hücrelerinde uyarılma-kasılma bağlantısını büyük oranda hücre içi Ca^{2+} taşıma mekanizmaları belirler. 0,3 saniyelik ventriküler kasılmayı kapsayan sistol ile 0,5 saniyelik ventriküler gevşemeyi kapsayan diyastolden oluşan 0,8 saniyelik bir tur kasılıp gevşeme sürecine 'kalp döngüsü' adı verilmektedir.

Diyastol süreci, ventriküllerin kan ile yeterli dolumu ve subendokardiyal alanın kanlanması açısından oldukça önemlidir. Sistolü takip eden gevşeme safhasının sağlıklı bir şekilde gerçekleşebilmesi için sitozoldeki Ca^{2+} iyonu konsantrasyonunun gecikmeden azaltılması gerekmektedir (34). Sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonunun azaltılması Ca^{2+} 'un hücre içerisinden taşınmasıyla mümkün olacaktır. Ca^{2+} iyonunun sitozolden uzaklaştırılması, hücre dışı sıvıya ve eş zamanlı olarak SR içine yeniden taşınmasıyla gerçekleşir (31). Kalpte SR tarafından Ca^{2+} iyonunun geri alınımı SERCA2a'ya bağlı olduğundan bu izoformun normal kardiyak gelişim ve kasılma-gevşeme döngüsü için kritik bir öneme sahip olduğu açıktır (14).

SERCA2a'nın Ca^{2+} üzerindeki etkisi doğrudan ve dolaylı iki etken ile düzenlenmektedir. Dolaylı etki, SERCA2a pompasıyla bitişik ve genelde defosforile yapıda bulunan fosfolamban ile sağlanmaktadır. Fosfolamban'ın bu yapısı pompanın Ca^{2+} iyonuna olan ilgisini engellemektedir (Şekil 2). Fosfolamban, β -mimetik uyarı ile cAMP bağımlı protein kinazın etkisiyle fosforile edilir. Böylece, inhibe haldeki SERCA2a'nın aktive olması sağlanarak pompanın Ca^{2+} iyonuna olan afinitesi arttırılmış olur (35). İnhibisyonu kaldırılan SERCA2a, sitozoldeki Ca^{2+} iyonlarını SR'ye pompalamakta ve sonuçta SR'daki Ca^{2+} iyon miktarı yükseltilir. Doğrudan etkili etkenin adı ise, CaMKIP'dir. CaMKII, SERCA2a'da bulunan serin 38'in fosforilasyonunu sağlayarak SERCA2a'nın aktifleşmesine neden olur. Sonuçta, Ca^{2+} iyonunun SR'a yeniden taşınması artar (25).



Şekil 2: β -adrenerjik uyarı ve cAMP bağımlı protein kinazın etkisiyle fosfolambanın (PLB) fosforilasyonu sağlanarak, SERCA üzerindeki inhibisyonu kaldırılmakta ve pompanın kalsiyuma olan afinitesi arttırılmaktadır (35).

Fosfolamban, ventriküler kasılma ve SERCA2a üzerinde ana regülatör etkiye sahip proteindir. Fosfolamban (52 aa), SR zarında bulunan bir reseptör proteindir ve başta kalp kası olmak üzere, vasküler endotel, düz kas ve yavaş kontrakte iskelet kaslarında yerleşiktir. Fosfolamban fosforillenmesinde serin 16, treonin ve protein kinazlar rol almaktadır (36).

SERCA2a'da bulunan sSerinerin 16'nın β -mimetik uyarıyla fosforile edilmesi ventriküler kasılmayı artırıcı etkiye sahiptir. Bu olay, fosfolamban işlevlerinin düzenlenmesinde kilit role sahiptir (37).

Fosfolamban'ın genetik kodu çıkarılmış SR'li kemirgenlerle yapılan bir çalışmada SERCA2a'nın Ca^{2+} afinitesinde ve SR içindeki Ca^{2+} iyon miktarında yükseliş olduğu gösterilmiştir. Dahası, L-tipi Ca^{2+} kanalları vasıtasıyla sitozole Ca^{2+} geçişinin belirgin olarak yükseldiği de tespit edilmiştir. Sonuç olarak, kalbin kasılma gücü ve hızıyla birlikte performansının da arttığı görülmektedir. Bu verilerden, Fosfolamban'ın β -mimetik uyarıların neden olduğu ventriküler kasılmada ana düzenleyici role sahip olduğu söylenebilir (38).

SR membranlarında daha çok Fosfolamban taşıyan transgenik hayvanlara ait kalp kası hücrelerinde yapısal olarak bir anormallik görülmediği, fakat bu hayvanlarda SERCA2a'nın Ca^{2+} a afinitesinin büyük oranda düştüğü gösterilmiştir. Kalp kası hücrelerinin kısalıp uzayabilme hızlarının düşük gösterildiği araştırma sonuçları, Fosfolamban'ın yetersiz olduğu çalışmaların sonuçlarıyla zıt kutuplardadır (39).

SERCA Pompası-Riyanodin Reseptörü İlişki

SERCA2a'nın fonksiyonu, sitozolden Ca^{2+} uzaklaştırılma gücü ve SR'daki Ca^{2+} iyon miktarını etkilemektedir (40). Sitozolik Ca^{2+} miktarı da SERCA2a işlevlerinde etkilidir (41). Kalp atım frekansı arttığında, diyastolde kalp kası hücre içerisinde Ca^{2+} miktarı artar. Artan Ca^{2+} miktarı ile CaMKII, Fosfolamban'ın fosforilasyonunu sağlar ve böylece SERCA2a üzerindeki inhibe edici etkisini ortadan kaldırır. Sonuçta SERCA2a'nın fonksiyonu arttırılır (42). Bu mekanizma ile sempatik uyarı sırasında kalp kası hücrelerinin gevşeme hızı ve SR Ca^{2+} iyon içeriği artmaktadır (40).

Bunun yanında, RyR SR'daki Ca^{2+} iyon miktarından büyük oranda etkilenmektedir (43). Relaksasyon süresince, fazla SERCA2a aktivitesinden dolayı artan Ca^{2+} iyon konsantrasyonuyla, RyR fazla Ca^{2+} iyon içeriğinin sitozole sızmasına neden olur (44). Sızıntının artışıyla SR'den Ca^{2+} kaybı artar, fakat aynı zamanda SERCA2a üzerinden Ca^{2+} iyonunun geri alımı da sağlandığından Ca^{2+} iyon konsantrasyonu kısmen dengelemiş olur (45). SERCA pompası ve RyR arasındaki dengenin değişmesi kalp kası

hücresi gevşeme hızını etkileyecektir (46). SERCA aktivitesi azaldığında, dinlenim halindeki Ca^{2+} iyon miktarlarının yerine konması için yeterli vakit bulunmadığı takdirde sitozolden Ca^{2+} gönderilmesi yavaşlayacak ve diyastol esnasında sitozolik Ca^{2+} iyon miktarı artacaktır. Bunun sonucunda da kalp kası hücrelerinin gevşeme hızı azalacaktır (31).

Kas Gevşemesi Sırasında Sitozolden Kalsiyumun İkincil Aktif Taşınması

Hücreler, bir solütü kendi konsantrasyon gradiyentine karşı taşımak için başka bir solütün konsantrasyon gradiyentinde depolanan enerjiyi kullanarak birkaç taşıyıcı mekanizma geliştirmiştir. Memelilerde, bu mekanizmaların çoğunda Na^+ iyonundan faydalanılır ve Na^+ gradiyentinden elde edilen enerji başka bir önemli solütün “gradiyente zıt yönde” taşınmasını gerçekleştirmek için kullanılır. Na^+ gradiyenti, $Na^+/K^+-ATPaz$ faaliyetiyle korunduğundan, bu taşıma sistemlerinin işlevi $Na^+/K^+-ATPaz$ 'ın işlevine ihtiyaç duyar. Sonuç olarak bu sistemler, taşıma için doğrudan enerji kullanmamalarına rağmen, sistemlerin işlevi, $Na^+/K^+-ATPaz$ pompasının yeterli düzeyde metabolik enerji sağlanmasına bağlıdır (6).

Bu sistemler, ikincil aktif taşıma mekanizmaları olarak adlandırılır. Metabolik inhibitörler ya da farmakolojik blokörler ile $Na^+/K^+-ATPaz$ pompasının devre dışı bırakılması, Na^+ gradiyentinin zamanla eşitlenmesine ve sonuç olarak bu taşıma sistemlerinin durmasına neden olur. Pasif taşıyıcı aracılı sistemlere benzer şekilde, ikincil aktif taşınma sistemleri de integral zar proteinleridir. Bu sistemler taşıdıkları solüte karşı özgülüğe sahiptir, doyumluk kinetiği ve yarışmalı inhibisyon gösterirler. Ancak, pasif taşıyıcı aracılı sistemler ile iki açıdan aralarında farklılık vardır. Birincisi, ikincil aktif taşınma sistemleri kendi elektrokimyasal gradiyenti yönünde hareket ederek enerji temin eden sürücü iyonun yokluğunda çalışamazlar. İkincisi ise, bu sistemler ile solüt kendi konsantrasyon veya elektrokimyasal gradiyentin zıt yönünde taşınır (6).

Farklı ikincil aktif taşıma sistemleri fonksiyonel olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Simport (birlikte taşınma) sistemlerinde taşınan solüt Na^+ iyonu ile aynı yöne taşınır. Antiport (değiş-tokuş) sistemlerinde ise Na^+ iyonu ve solüt ters yönlere doğru hareket eder (6). Na^+-Ca^{2+} zıt taşınması hemen hemen tüm hücre zarlarında görülür. Bu bazı hücrelerdeki Ca^{2+} iyonunun primer aktif taşınmasına ilavedir (7). Na^+-Ca^{2+} değişim sistemi, diğer Ca^{2+} pompaları gibi Ca^{2+} iyonunu hücre dışına çıkarır ve düşük sitozolik Ca^{2+} iyon konsantrasyonunun korunmasına yardım eder. Net bir yük hareketi olduğunda bu taşınma bir elektriksel sistemdir. Her döngüde 3 Na^+ iyonu hücre içine girer ve 1 Ca^{2+} iyonu dışarı atılır (6).

Sodyum-Kalsiyum Değişiricisi (Na^+ - Ca^{2+} Exchanger)

Ca^{2+} iyonunun hücre zarı vasıtasıyla hücre dışına çıkarılması önemli miktarda Na^+ - Ca^{2+} değişiricisi eliyle yapılmaktadır (47). Na^+ - Ca^{2+} değişiricisinin elektriksel olarak çalışmasından dolayı, büyük oranda zar potansiyelinden etkilenmektedir. Hiperpolarize haldeki istirahat zar potansiyeli Ca^{2+} iyonunun sitozolden çıkarılmasını artırırken, depolarize istirahat zar potansiyeli Ca^{2+} iyonunun çıkarılma hızının azalmasına veya çıkarılmanın durmasına bile sebep olmaktadır (31).

Na^+ - Ca^{2+} değişiricisinin işlevleri, Na^+ ve Ca^{2+} iyonlarının hücre içi miktarlarıyla da düzenlenir (48). Na^+ - Ca^{2+} değişiricisi ile sitozolden hücre dışına Ca^{2+} transfer edilirken, hücre içerisindeki Na^+ miktarında yükseliş oluşmaktadır (34). Buna karşılık hücre içi Na^+ miktarı ise, Na^+ / K^+ -ATPaz (baskın olarak $\alpha 2$ izoformu) tarafından Na^+ iyonunun aktif olarak hücre dışına pompalanmasıyla sürdürülmektedir (49). Na^+ - Ca^{2+} değişiricisi işlevi doğrudan ATP hidrolizinden etkilenmez, fakat Na^+ - Ca^{2+} değişiricisinin aktive olması Na^+ / K^+ -ATPaz tarafından himaye edildiği için Na^+ - Ca^{2+} değişiricisi ve Na^+ / K^+ -ATPaz, ATP tüketerek Ca^{2+} taşınmasını gerçekleştiren işlevsel bir ünite meydana getirmektedir (50). Mevcut ünitenin diyastol döneminde Ca^{2+} dengesindeki etkileri oldukça komplekstir. Na^+ - Ca^{2+} değişiricisinin ortaya koyduğu en üst düzey aktiviteyi, zardaki Na^+ - Ca^{2+} değişiricisi oranının yansıttığını var sayarsak, Na^+ - Ca^{2+} değişiricisi oranındaki yükseliş diyastolde sitozolik Ca^{2+} iyon miktarında düşmeye sebep olmaktadır (51). Aksine, bu transfer edici düzeyindeki düşüş Ca^{2+} iyon miktarında yükselişle de sonuçlanabilir (34). Fare ve domuz kalp kası hücresiyle yapılan bir çalışmada, Na^+ - Ca^{2+} değişiricisi blokajının hücre içi Ca^{2+} miktarını arttırdığı gösterilmiştir (52). Diyastolde, Na^+ - Ca^{2+} değişiricisinden doğrudan etkilenen hücre içi Ca^{2+} miktarının ayarlanması, yalnız Na^+ - Ca^{2+} değişiricisi sayısına değil, aynı zamanda zar potansiyeline ve sitozolik Na^+ iyon miktarına bağlıdır (53). Na^+ - Ca^{2+} değişiricisi miktarının değişmez olduğu anda, hücre içi Na^+ miktarının yükselişi hücre içi Ca^{2+} miktarının büyük oranda yükselmesine sebep olmaktadır. Zar potansiyelindeki yükselişin Na^+ miktarına oranla hücre içi Ca^{2+} miktarlarını oldukça fazla değiştirdiği gösterilmiştir (31).

Na^+ - Ca^{2+} değişiricisi faaliyetindeki bir düşüş, hücre içindeki Ca^{2+} iyonlarının çıkarılma hızının düşmesine sebep olacağından sitozolik Ca^{2+} seviyesi artacaktır (52). Ca^{2+} iyon miktarındaki yükseliş, SERCA'nın aktivite olmasına ve daha çok Ca^{2+} iyonunun SR'ye pompalanmasına neden olarak SR içerisinde Ca^{2+} konsantrasyonunu arttıracaktır (52). Aksine, hücre zarında bulunan Na^+ - Ca^{2+} değişiricisi miktarının artışına bağlı olarak, SERCA'nın

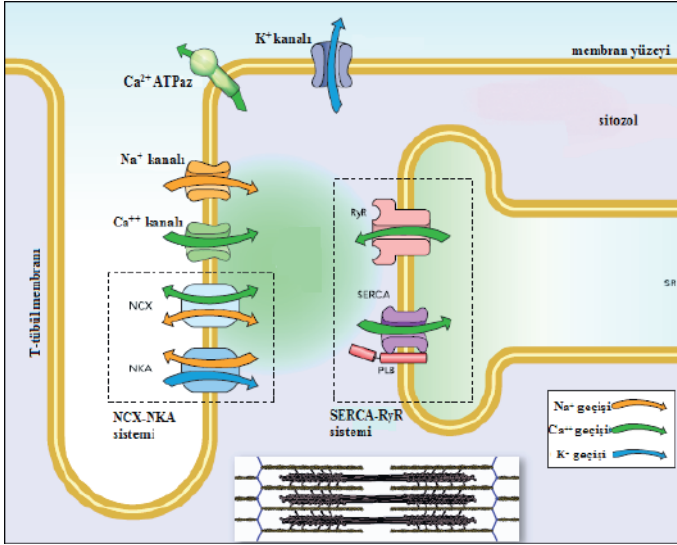
aktivitesindeki azalmayla birlikte SR Ca^{2+} düzeylerinin azaldığı, tavşan kalp kası hücrelerinde yapılmış bir araştırmada gösterilmiştir (51). Mevcut araştırmanın bulguları, azalmış hücre içi Ca^{2+} miktarları, SERCA2a işlevini ya doğrudan veya CaMKII aracılı Fosfolamban'ın fosforillenmesi vasıtasıyla düşürebilmektedir. Buradan, “ Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi ile Na^+/K^+ -ATPaz” ve “SERCA2a ile RyR” işleyiş yapılarının işlevsel bir şekilde birbirinden etkilendiği anlaşılmaktadır (31). Bu ilişkiler, kalp kası hücrelerinin diyastol süresince Ca^{2+} konsantrasyonunu devamlı olarak koruyabilmesi için hayati öneme sahiptir (34).

Kalsiyum'un Sarkoplazmik Retikuluma Geri Taşınması ve Hücre Dışına Çıkartılması

“ Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi ile Na^+/K^+ -ATPaz” ve “SERCA2a ile RyR” katılımıyla meydana gelmiş sistem, hücresel düzeyde Ca^{2+} miktarının düzenlenmesinde uyumlu olarak çalışmaktadır. Laboratuvar koşullarında istirahattaki hücrelerde sitozolik Ca^{2+} seviyelerinin sabit olduğu görülmüştür (54). Hücre istirahat durumundayken SR'den Ca^{2+} çıkmasıyla, Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi ve Na^+/K^+ -ATPaz'dan oluşmuş düzenleyici mekanizma, sitozoldeki serbest Ca^{2+} iyonlarını hücre içerisinden transfer edeceğinden dolayı, hücre içi Ca^{2+} miktarında kayda değer bir farklılık açığa çıkmayacaktır (34, 54). Ancak kalp kası hücreleri yüksek frekansta uyarıldığında, hücre içi Na^+ konsantrasyonu artacak (55) ve yeterli süre olmadığının için Na^+/K^+ -ATPaz ile hücre dışına yeterli düzeyde Na^+ taşınması sağlanamayacaktır (Şekil 3) (34).

Hücre içi Na^+ konsantrasyonunun artışı Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi aktivitesini azaltır ve bundan dolayı sitozolik Ca^{2+} miktarı artar. Böyle olunca, Ca^{2+} iyonunun SR tarafından uzaklaştırılması gerekecektir. Ancak zamanla SR'de Ca^{2+} iyon içeriğinin yükselmesinden dolayı RyR'den çıkan Ca^{2+} düzeyi de yükselmektedir. RyR'deki Ca^{2+} sızıntısı, Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi aracılığı ile Ca^{2+} iyonunun çıkarılmasından oldukça yüksek hızla gerçekteştiğinden, diyastol döneminde sitozolik Ca^{2+} miktarı yükselmektedir (34). Bu durum, kalp kası hücresi uzunluğunda kılma ile sonuçlanır (56). Dahası, diyastolde Ca^{2+} miktarının yükselişi CaMKII'de aktivasyona neden olur. Aktive olmuş CaMKII tarafından fosforile edilen Fosfolamban sayesinde aktive olan SERCA2a etkisiyle sitozolik Ca^{2+} miktarı düşürülmeye çalışılmaktadır. Bu şekilde, kalp atım frekansının yükseldiği durumlarda SERCA2a relaksasyonu tetikleyici etkiye sahiptir (42). Ca^{2+} iyonunun SR eliyle geri alınımı ve hücre zarı tarafından uzaklaştırılması hücre içi Na^+ ve Ca^{2+} miktarlarındaki farklılaşmayla ilgili olmakla birlikte, bu olay sistol ve diyastol süresince oldukça farklılık göstermektedir (31).

Na^+ iyonunun Ca^{2+} dengesi üzerindeki muhtemel etkilerini göstermek için kardiyak glikozitlerin kullanımı örnek gösterilebilir. Dijitalerin önemli etkilerinden birisi Na^+/K^+ -ATPaz inhibisyonudur (49). Na^+/K^+ -ATPaz'ın inhibe edilmesi, doğrudan olmayan şekilde Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi aktivasyonunu etkilemekte ve sitozolden Ca^{2+} iyonunun uzaklaştırılmasında SERCA2a'nın üstünlüğünü arttırmaktadır (57). Kalp atım frekansı yükseldiği zamanlarda SERCA2a'nın aktive olmasında açığa çıkabilecek bir düşüş ile diyastolde hücre içi Ca^{2+} iyon konsantrasyonu artacaktır (46). SERCA2a aktive durumda olmadığından dolayı SERCA2a ile Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi arasındaki rekabet azalacak ve kalp kası hücresinden net Ca^{2+} iyonu çıkarılması Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi eliyle sağlanacaktır. Böylece, SR'deki Ca^{2+} iyon içeriği düşecektir. Literatürde, SERCA2a gen ifadesi alınmış farelerden izole edilen kalp kası hücrelerindeki SR Ca^{2+} iyon içeriğinin azalmış olduğu gösterir çalışmalar da bulunmaktadır (58).



Şekil 3: "SERCA- Fosfolamban (PLB) ve Ryanodin Reseptörü" ile "Na⁺-Ca²⁺ Değiştiricisi ve Na⁺-K⁺ ATPaz"ın yapısal organizasyonu (34).

Dikkat çekici bir başka durum ise, literatürde eksilmiş SR Ca^{2+} miktarına rağmen SR'den Ca^{2+} sızıntısının devam ettiğini bildiren yayınlara da rastlanmaktadır (59). Sızmanın, diyastolde artmış Ca^{2+} miktarının doğrudan RyR'yi etkilemesi veya CaMKIP' nin aktive edilmesiyle reseptörlerin hassaslaşmasından ötürü meydana geldiği ifade edilmektedir. Birtakım araştırmada, Gen delesyonu etkisiyle SR'deki SERCA2a miktarlarının azalmasının ardından, Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi sayısında artış olduğu da

bildirilmiştir (31, 46). Diğer bir araştırmada ise, 4 hafta sonra SERCA2a'nın aktive olmasında %67 oranında düşüştüğü için dolayı Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi eliyle Ca^{2+} iyonunun sitozolden çıkarılmasının yaklaşık 2,5 kat oranında yükseldiği tespit edilmiştir (31). Bu olay, istirahatta Ca^{2+} miktarının devamlılığını sağlamada zorunlu bir durumdur (46).

Sonuç ve Öneriler

Ca^{2+} iyon konsantrasyonu hücre içi ortamda çok düşük seviyelerde tutulmak zorundadır. Özellikle, hayatın devamlılığı için lokomotif pompa olan kalbin doğru ritim ve yeterli güçte çalışabilmesi için hücre içi Ca^{2+} seviyenin dengede tutulması son derece önemli ve değerlidir. Dahası, hücre içinde Ca^{2+} iyonunun birikimi veya olması gereken sürede uzaklaştırılmayışı apoptozis mekanizmalarını da tetikleyebileceğinden dolayı, hücrel organizasyon bu işlevi yerine getirebilmek için çeşitli alternatifler geliştirmiştir. Özellikle, kasların uygun şekilde kasılıp gevşeyebilmeleri için Plazma Membran Ca^{2+} -ATPaz, Sarkoendoplazmik Retikulum Ca^{2+} -ATPaz ve Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi mekanizmaları beraberce ve uyum içinde çalışmalıdır. Örneğin çeşitli patofizyolojik nedenlerden dolayı plazma membranı veya organel membranları üzerindeki kalsiyum taşıyıcı kanallar bloke olabilir ve beraberinde çeşitli kardiyovasküler sistem hastalıklarını, miyopatileri meydana getirebilir. Kaslar gecikmeden kasılıp gevşemesi gereken yapılardır. O halde, kasılıp gevşeme dengesinde kilit rol oynayan Ca^{2+} iyonu ve onun konsantrasyonunun düzenlenmesinde etkin olan Plazma Membran Ca^{2+} -ATPaz, Sarkoendoplazmik Retikulum Ca^{2+} -ATPaz ve Na^+ - Ca^{2+} değiştiricisi, RyR reseptör gibi pompa proteinlerin işleyiş, ilişki ve patolojileri yapılacak yeni çalışmalarla ağığa kavuşturulursa, muhtemel kasılma ve gevşeme patolojilerinde doğru sonuca ulaşma kolaylaşacaktır.

Kaynaklar

1. Pınar L. Sinir ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgileri. Kas Fizyolojisi. Akademisyen Kitabevi 2016;2: 45-92.
2. Ganong WE. Ganong Tıbbi Fizyoloji Cilt 1. Çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Uyarılabilir Doku: Kas. Barış Kitabevi 1996;3:76-108.
3. Guyton AC, Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Çev. Ed. Yeğen BÇ. Zar Fizyolojisi, Sinir ve Kas. Düz Kasın Uyarılması ve Kasılması. Güneş Tıp Kitabevleri 2017;8:97-104.
4. Guyton AC, Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Çev. Ed. Yeğen BÇ. Kalp. Kalp Kası; Bir Pompa Olarak Kalp ve Kalp Kapaklarının İşlevi. Nobel Tıp Kitabevleri 2013;9: 101-10.
5. Costanzo LS. Fizyoloji. Çev. Ed. Öztürk L. Hücre Fizyolojisi. Düz Kas. Hipokrat Kitabevi 2018;1:40-4.
6. Rhoades RA, Bell DR. Tıbbi Fizyoloji Klinik Tıbbın Temelleri. Çev. Ed. Ağar E. Plazma Zarı, Zarda Taşınma ve Dinlenme Zar Potansiyeli. Solüt Taşıma Mekanizmaları. İstanbul Tıp Kitabevleri 2017;2:26-36.
7. Guyton AC, Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Çev. Ed. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ. Hücre zarında Maddelerin Taşınması. Zardan Maddelerin Aktif Taşınımı. Nobel Tıp Kitabevleri 2007;4:45-56.
8. Penniston JT, Enyedi A. Modulation of the plasma membrane Ca^{2+} pump. J Membr Biol 1998;165(2):101-9.
9. Carafoli E. Calcium pump of the plasma membrane. Physiol Rev 1991;71:129-153.
10. Marin J, Encabo A, Briones A, Garcia-Cohen EC, and Alonso MJ. Mechanisms involved in the cellular calcium homeostasis in vascular smooth muscle: calcium pumps. Life Sci 1999;64:279-303.
11. Wuytack F, Raeymaekers L. The Ca^{2+} -transport ATPases from the plasma membrane. J Bioenerg Biomembr 1992;24:285-300.
12. Lee CH, Poburko D, Kuo KH, Seow CY, and van Breemen C. Ca^{2+} oscillations, gradients, and homeostasis in vascular smooth muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H1571-83.
13. MacLennan DH, Abu-Abed M, and Kang C. Structure-function relationships in Ca^{2+} cycling proteins, J Mol Cell Cardiol 2002;34:897-918.
14. Periasamy M, Kalyanasundaram A. Serca Pump Isoforms: Their Role in Calcium Transport and Disease. Muscle Nerve 2007;35:430-42.
15. Rossi AE, Dirksen RT. Sarcoplasmic reticulum: the dynamic calcium governor of muscle. Muscle Nerve 2006;33:715-31.
16. Zwaal R, Van Baelen K, Groenen J, van Geel A, Rottiers V, Kaletta T, et al. The sarco-endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase is required for deve-

- lopment and muscle function in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem* 2001;276:43557-63.
17. Sweadner KJ, Donnet C. Structural similarities of Na,K-ATPase and SERCA, the Ca²⁺-ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Biochem J* 2001;356:685-704.
 18. Sumbilla C, Lewis D, Hammerschmidt T, and Inesi G. The slippage of the Ca²⁺ pump and its control by anions and curcumin in skeletal and cardiac sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2002;277:13900-6.
 19. MacLennan DH, Toyofuku T. Structure-function relationships in the Ca²⁺ pump of the sarcoplasmic reticulum. *Biochem Soc Trans* 1992;20:559-62.
 20. Martonosi AN, Pikula S. The network of calcium regulation in muscle. *Acta Biochim Pol* 2003;50:1-30.
 21. Misquitta CM, Mack DP, and Grover AK. Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ (SERCA)-pumps: link to heart beats and calcium waves, *Cell Calcium*, 1999;25:277-90.
 22. Vangheluwe P, Raeymaekers L, Dode L, and Wuytack F. Modulating sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺ ATPase 2 (SERCA2) activity: cell biological implications. *Cell Calcium* 2005;38:291-302.
 23. Wu KD, Bungard D, and Lytton J. Regulation of SERCA Ca²⁺ pump expression by cytoplasmic Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C843-51.
 24. Dally S, Bredoux R, Corvazier E, Andersen JP, Clausen JD, Dode L, et al. Ca²⁺-ATPases in non-failing and failing heart: evidence for a novel cardiac sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2 isoform (SERCA2c). *Biochem J* 2006;395:249-58.
 25. Frank KF, Erdmann E, Schwinger RHG. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase modulates cardiac contraction and relaxation. *Cardiovasc Res* 2003;57:20-7.
 26. Lompre AM. Sarcoplasmic reticulum in vascular cells in hypertension and during proliferation, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:553-7.
 27. Burk SE, Lytton J, MacLennan DH, Shull GE. cDNA cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of a third organellar Ca²⁺ pump. *J Biol Chem* 1989;264:18561-68.
 28. Wuytack F, Papp B, Verboomen H, Raeymaekers L, Dode L, Bobe R, et al. A sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 3-type Ca²⁺ pump is expressed in platelets, in lymphoid cells, and in mast cells. *J Biol Chem* 1994;269:1410-16.
 29. Bobe R, Bredoux R, Wuytack F, Quarck R, Kovács T, Papp B, et al. The rat platelet 97-kDa Ca²⁺ATPase isoform is the sarcoendoplasmic reticulum Ca²⁺ATPase 3 protein. *J Biol Chem* 1994;269:1417-24.

30. Xu C, Ma H, Inesi G, Al-Shawi MK, Toyoshima C. Specific structural requirements for the inhibitory effect of thapsigargin on the Ca²⁺ ATPase SERCA. *J Biol Chem* 2004;279:17973-79.
31. Louch EW, Stokke MK, Sjaastad I, Christensen G, Sejersted OM. No rest for the weary: diastolic calcium homeostasis in the normal and failing myocardium. *Physiology* 2012;27:308-23.
32. Martonosi AN. Animal electricity, Ca²⁺ and muscle contraction. A brief history of muscle research. *Acta Biochim Pol* 2000;47:493-516.
33. Öztetik E. A study of calcium release from rat liver microsomes by thapsigargin induction. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2012;59:135-140.
34. Koçaklı ve ark. Miyokardın Diyastolde Kalsiyum Homeostazı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2017;26(1):105-23.
35. Petegem VF, Lau K. Ryanodine Receptor (RyR). In: Choi S. (eds) *Encyclopedia of Signalling Molecules*. Springer, New York, 2012.
36. Movsesianz MA, Nishikawa M, Adelstein RS. Phosphorylation of phospholamban by calcium- activated, phospholipid-dependent protein kinase, stimulation of cardiac sarcoplasmic reticulum calcium uptake. *Biol Chem* 1984;259:8029-32.
37. Chu G, Lester JW, Young KB, Luo W, Zhai J, Kranias EG. A single site (Ser16) phosphorylation in phospholamban is sufficient in mediating its maximal cardiac responses to beta-agonists. *J Biol Chem* 2000;275:38938-43.
38. del Corso C, Ostrovskaya O, McAllister CE, Murray K, Hatton WJ, Gurney AM, Spencer NJ, and Wilson SM. Effects of aging on Ca²⁺ signaling in murine mesenteric arterial smooth muscle cells. *Mech Ageing Dev* 2006;127:315-23.
39. Delmas P, Brown DA. Junctional signaling microdomains: bridging the gap between the neuronal cell surface and Ca²⁺ stores. *Neuron* 2002;36:787-90.
40. McIvor ME, Orchard CH, Lakatta EG. Dissociation of changes in apparent myofibrillar Ca²⁺ sensitivity and twitch relaxation induced by adrenergic and cholinergic stimulation in isolated ferret cardiac muscle. *J Gen Physiol* 1988;92:509-29.
41. Hove-Madsen L, Bers DM. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake and thapsigargin sensitivity in permeabilized rabbit and rat ventricular myocytes. *Circ Res* 1993;73:820-8.
42. Picht E, DeSantiago J, Huke S, Kaetzel MA, Dedman JR, Bers DM. CaM-KII inhibition targeted to the sarcoplasmic reticulum inhibits frequency-dependent acceleration of relaxation and Ca²⁺ current facilitation. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42:196-205.

43. Lukyanenko V, Gyorke I, Gyorke S. Regulation of calcium release by calcium inside the sarcoplasmic reticulum in ventricular myocytes. *Pflügers Arch* 1996;432:1047-54.
44. Shannon TR, Ginsburg KS, Bers DM. Quantitative assessment of the SR Ca^{2+} leak-load relationship. *Circ Res* 2002;91:594-600.
45. Santiago DJ, Curran JW, Bers DM, Lederer WJ, Stern MD, Rios E, Shannon TR. Ca^{2+} sparks do not explain all ryanodine receptor-mediated SR Ca^{2+} leak in mouse ventricular myocytes. *Biophys J* 2010;98:2111-20.
46. Li L, Louch WE, Niederer SA, Andersson KB, Christensen G, Sejersted OM, Smith NP. Calcium dynamics in the ventricular myocytes of SERCA2 knockout mice: a modeling study. *Biophys J* 2011;100:322-31.
47. Wanichawan P, Louch WE, Hortemo KH, Austbo B, Lunde PK, Scott JD, Sejersted OM, Carlson CR. Full-length cardiac Na/Ca^{2+} exchanger 1 protein is not phosphorylated by protein kinase A. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300:C989-97.
48. Neco P, Rose B, Huynh N, Zhang R, Bridge JH, Philipson KD, Goldhaber JJ. Sodium-Calcium exchange is essential for effective triggering of calcium release in mouse heart. *Biophys J* 2010;99:755-64.
49. Swift F, Tovsrud N, Sjaastad I, Sejersted OM, Niggli E, Egger M. Functional coupling of alpha2- isoform Na^+/K^+ -ATPase and Ca^{2+} extrusion through the Na/Ca^{2+} -exchanger in cardiomyocytes. *Cell Calcium* 2010;48:54-60.
50. Takeshima H, Komazaki S, Nishi M, Iino M, Kangawa K. Junctophilins: a novel family of junctional membrane complex proteins. *Mol Cell* 2000;6:11-22.
51. Ranu HK, Terracciano CM, Davia K, Bernobich E, Chaudhri B, Robinson SE, Bin KZ, Hajjar RJ, MacLeod KT, Harding SE. Effects of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -exchanger overexpression on excitation-contraction coupling in adult rabbit ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:389-400.
52. Ozdemir S, Bito V, Holemans P, Vinet L, Mercadier JJ, Varro A, Sipido KR. Pharmacological inhibition of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange results in increased cellular Ca^{2+} load attributable to the predominance of forward mode block. *Circ Res* 2008;102:1398-1405.
53. Hilgemann DW. New insights into the molecular and cellular workings of the cardiac $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;287:C1167-72.
54. Trafford AW, Sibbring GC, Diaz ME, Eisner DA. The effects of low concentrations of caffeine on spontaneous Ca^{2+} release in isolated rat ventricular myocytes. *Cell Calcium* 2000;28:269-76.
55. Cohen CJ, Fozzard HA, Sheu SS. Increase in intracellular sodium ion activity during stimulation in mammalian cardiac muscle. *Circ Res* 1982;50:651-62.

56. Mørk HK, Sjaastad I, Sejersted OM, Louch WE. Slowing of cardiomyocyte Ca^{2+} release and contraction during heart failure progression in postinfarction mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296: H1069-79.
57. Sedej S, Heinzl FR, Walther S, Dybkova N, Wakula P, Groborz J, Gronau P, Maier LS, Vos MA, Lai FA, Napolitano C, Priori SG, Kockskamper J, Pieske B. Na^{+} -dependent SR Ca^{2+} overload induces arrhythmogenic events in Mouse cardiomyocytes with a human CPVT mutation. *Cardiovasc Res* 2010;87:50-9.
58. Stokke MK, Hougen K, Sjaastad I, Louch WE, Briston SJ, Enger UH, Andersson KB, Christensen G, Eisner DA, Sejersted OM, Trafford AW. Reduced SERCA2 abundance decreases the propensity for Ca^{2+} wave development in ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 2010;86:63-71.
59. Stokke MK, Briston SJ, Jolle GF, Manzoor I, Louch WE, Oyehaug L, Christensen G, Eisner DA, Trafford AW, Sejersted OM, Sjaastad I. Ca^{2+} wave probability is determined by the balance between SERCA2-dependent Ca^{2+} reuptake and threshold SR Ca^{2+} content. *Cardiovasc Res* 2011;90:503-12.

Regülatör B Hücreler ve Fonksiyonları

Mehmet Ali Karaselek¹

Özet

B hücreler immün sistemde enflamasyonu ve immün yanıtları düzenleyen hücrelerdir. B hücreleri tipik olarak antikor üretme, sekonder antijen sunan hücre ve çeşitli immün regülatör sitokinler üretme yetenekleriyle karakterize edilirler. Regülatör B hücre (Breg)'ler ise, enfeksiyon, alerji, otoimmün hastalıklar, transplantasyon ve kanser dahil olmak üzere birçok durumlarda önemli rol oynayan B hücre alt grubudur. Breg hücreler immün regülasyon fonksiyonlarını salgıladıkları sitokin ve diğer immün hücrelerle temas yoluyla gerçekleştirir (Wang ve ark. 2020). Bu çalışmada Breg hücrelerin fenotipi, fonksiyonu, immün sistemdeki görevleri, otoimmün ve alerjik hastalıkları ile kanserdeki rolleri tartışılacaktır.

Giriş

B hücreler immün sistemde enflamasyonu ve immün yanıtları düzenleyen hücrelerdir. B hücreleri tipik olarak antikor üretme, sekonder antijen sunan hücre ve çeşitli immün regülatör sitokinler üretme yetenekleriyle karakterize edilirler. Regülatör B hücre (Breg)'ler ise, enfeksiyon, alerji, otoimmün hastalıklar, transplantasyon ve kanser dahil olmak üzere birçok durumlarda önemli rol oynayan B hücre alt grubudur. Breg hücreler immün regülasyon fonksiyonlarını salgıladıkları sitokin ve diğer immün hücrelerle temas yoluyla gerçekleştirir (Wang ve ark. 2020). Bu çalışmada Breg hücrelerin fenotipi, fonksiyonu, immün sistemdeki görevleri, otoimmün ve alerjik hastalıkları ile kanserdeki rolleri tartışılacaktır.

B Hücre Gelişimi ve Majör B Hücre Tipleri

B hücreler ilk defa 1965 yılında Cooper ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Cooper ve ark. 1965). İnsanlarda B hücreleri, kemik iliğindeki (BM)

1 Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Konya, ORCID: 0000-0003-3201-8945

hematopoietik kök hücrelerden (HSC) köken alır. Gelişimsel süreç içsel bir programı izlese de büyüme faktörleri ve sitokin kaynağı olan BM stroma hücreleri ile B hücresi öncülleri arasındaki yakın temas farklılaşma/hayatta kalma açısından kritik öneme sahiptir. BM stroma hücreleri mezenkimal kök hücreler ve osteoblastlar ile HSC ve B hücresi öncülerinin bulunduğu özel nişler içeren endotel hücrelerini barındırır. Yani bölgede bulunan adezyon molekülleri ve integrinler stroma hücreleri ile HSC ve B hücre öncülleri arasındaki etkileşimleri kuvvetlendirerek bu hücrelerin kendini yenilemesini ve farklılaşmasını kolaylaştırır (Eibel ve ark. 2014).

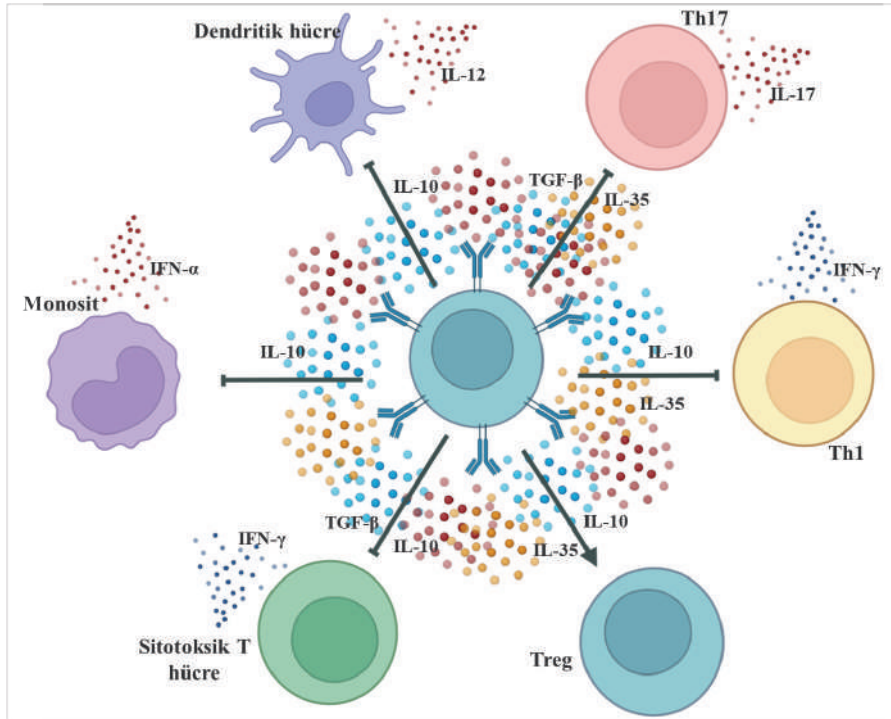
Kemik iliği kökenli B hücreleri immatür aşamadan matür aşamaya geçişte bir dizi farklılaşma aşamasını (pre-B, pro-B, transisyonel B) takip eder (Ghia ve ark. 1998). Plazma hücrelerine farklılaşma sırasında aktive B hücrelerinde standart B hücre markırları olan CD19, yüzey immünoglobulin (Ig), Pax5 downregüle iken etkin protein katlanması için gerekli olan IRF4, Blimp-1, XBPI transkripsiyon faktör ekspresyonları upregüledir (Fairfax ve ark. 2008). Bu süreçte, B hücreleri, yüksek proliferasyon ve efektör bölgelere göç ile karakterize edilen bir ara plazmablast aşamasından geçerek olgun B hücreler haline gelirler (Nutt ve ark. 2015). Eksprese ettikleri bu yüzey belirteçlerine göre de B hücre farklılaşma aşamaları belirlenir.

B hücreleri, plazmositlere farklılaşma ve antikor üretme yetenekleri ile karakterize edilmiştir. Antikorlar, konakçıyı enfeksiyonlara karşı korumada önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte, otoreaktif B hücrelerinin oluşumu, konakçıya zararlı etkileri olan otoantikorlar gelişimini neden olur. Ek olarak, B hücreleri, antikor üretiminin ötesinde otoimmün hastalıkların patogeneğinde kritik bir rol oynar (Matsushita 2019). Shlomchik ve ark. ilk olarak sistemik bir lupus eritematozus (SLE) fare modelinde B hücrelerinin antikor üretiminin yanında başka bir rolünün olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu sonuçlar, B hücrelerinin, antijen sunan hücre işlevi, T-B hücresi etkileşimleri ile patojenik CD4+ T hücresi aktivasyonunu teşvik ederek otoimmünite gelişimine neden olabileceğini göstermektedir (Shlomchik ve ark. 1994). B hücreler bu özellikleri nedeniyle, otoimmün hastalıkları teşvik edici bir role sahip olup çok çeşitli otoimmün bozukluklarda potansiyel terapötik hedeflerdir. Örneğin, anti-CD20 antikoru ile B hücrelerin depleksiyonunun, idiyopatik otoimmün trombositopeni, anti-nötrofil sitoplazmik antikorla ilişkili vaskülit, romatoid artrit ve multipl skleroz gibi hastalıkların tedavisinde de öngörülemeyen önemli bir etkinliğe sebep olduğu gösterilmiştir (Matsushita 2019). Anti-CD20 antikoru olan rituximab ile B hücresi depleksiyon tedavisinin, SLE'li bazı hastalarda dramatik bir etkiye sahip olduğu bildirilmesine karşın SLE'li hastalarda rituksimabın faz III denemeleri sonlanım noktalarına ulaşamamıştır (Merrill ve ark.

2010). Bu etkisizlik, yalnızca efektör B hücrelerinin değil, aynı zamanda Breg hücrelerinin de depleyonu sonucu oluştuğunu düşündürmektedir. Efektör B hücreler immün yanıtları düzenlerken, Breg hücreler immün yanıtların inhibisyonuna neden olur (Wang ve ark. 2020). Breg hücreler salgıladıkları anti-enflamatuvar sitokinler aracılığıyla otoimmün hastalıkların önlenmesinde koruyucu bir görev üstlenmektedir.

Regülatör B Hücreler (Breg)

İmmatüre ve matüre B hücreleri ile plazmablastlar, antijen tanıma veya farklı uyarılara yanıt olarak Breg hücrelerine farklılaşabilirler (Jansen ve ark. 2021). İmmün yanıtların negatif düzenleyicisi olan “regülatör B hücreleri”, B hücreleri alt grubunun yeni bir bileşeni olarak kabul edilmiştir. Breg hücreleri, basit hipersensive yanıtlarından kompleks sistemik otoimmün hastalıklara kadar birçok süreçte önemli bir rol oynamaktadır (Matsushita 2019; Neu ve Dittel 2021). Yapılan çalışmalarda düzenleyici fonksiyonlara sahip farklı B hücresi alt kümeleri bununla birlikte, B hücre alt kümeleri fenotipik özellikleri ve eksprese ettikleri baskılayıcı sitokinlerde farklılıklar bulunmaktadır (Jansen ve ark. 2021). Genel olarak, Breg hücreler tarafından üretilen interlökin (IL)-10, transforming büyüme faktörü (TGF)- β ve IL-35 olmak üzere üç baskılayıcı sitokin tanımlanmakla birlikte CD1d ve PD-L1 gibi yüzey moleküllerini de eksprese ettikleri bildirilmiştir (Catalán ve ark. 2021). Breg hücre sınıflamasında hem fikir olunmuş bir durum olmamakla birlikte, genel olarak salgıladıkları sitokinlere göre IL-10⁺Breg, IL-35⁺Breg ve TGF- β ⁺Breg olmak üzere üç grupta gruplandırılmaktadır (Mizoguchi ve Bhan 2006; Shen ve Fillatreau 2015; Baba ve ark. 2020; Jansen ve ark. 2021). Breg hücreler salgıladıkları sitokinler aracılığıyla diğer immün sistem hücreleri üzerine etki ederek regülatör fonksiyonlarını yerine getirmektedirler (Rosser ve Mauri 2015) (Şekil 1).



Şekil 1. Breg hücrelerinin fonksiyonel özellikleri (Rosser ve Mauri (2015)'nin çalışmasından uyarlanmıştır)

IL-10 Salgılayan Regülatör B Hücreler (IL-10⁺Breg)

IL-10, antijen sunumunu etkili bir şekilde baskılayan ve zayıflatılmış immün yanıtlara yol açan güçlü bir anti-enflamatuvar sitokindir (Ouyang ve O'Garra 2019). IL-10 üreten Breg (IL-10⁺Breg) hücreleri, üstlendikleri kritik işlevlerden dolayı immün yanıtları düzenleyen ana B hücre alt kümesi olarak kabul edilmektedir. IL-10 eksikliği olan farelerde yapılan çalışmalar, B hücresi eksikliği olan hayvanlara çok benzeyen ciddi, iyileşmeyen otoimmün ensefalomyelit (EAE) fenotipinin geliştiğini ortaya koymuştur (Bettelli ve ark. 1998). Wolf ve ark. EAE fenotipinin iyileşmesi için B hücresinin gerekliliğini göstermişlerdir (Wolf ve ark. 1996). İlave olarak Fillatreau ve ark., B hücre kaynaklı IL-10'un EAE'nin negatif düzenlemesinde önemli bir rol oynadığını rapor etmişlerdir (Fillatreau ve ark. 2002).

İnsanlarda Breg periferik kan B hücrelerinin <math><1\%</math>ini temsil eder. İnsan IL-10⁺Breg hücreleri, CD19⁺CD24^{high}CD27⁺ (bellek) veya CD19⁺CD24^{high}CD38^{high} (immatüre) fenotipinde olup T hücreler tarafından üretilen tümör nekrosis faktör (TNF)- α / interferon (IFN)- γ üretimini inhibe

eder ve monosit fonksiyonlarını düzenler (Matsushita 2019). Ayrıca, çeşitli otoimmün hastalıkları olan hastalarda IL-10⁺Breg hücrelerinin baskılayıcı kapasitesinin azaldığı veya bulunmadığı da rapor edilmiştir (Matsushita ve ark. 2016). Başka bir çalışmada IL-10⁺Breg hücrelerin yardımcı T (Th) hücre 2 ve Th17 aracılı enflamasyonu baskıladıkları, Treg/efektör T hücre oranını arttırdıkları ve efektör T hücrelerinin apoptozunu indükledikleri gösterilmiştir (Brosseau ve ark. 2018). Bu nedenle, IL-10⁺Breg hücreleri, immün yanıtları baskılamada birincil öneme sahip Breg alt grubudur.

IL-35 Salgılayan Düzenleyici B Hücreler (IL-35⁺Breg)

IL-35, Ebi3 ve IL-12p35 heterodimerlerinden oluşan IL-12 sitokin ailesinin bir üyesidir. Önceki çalışmalarda IL-35 üretiminin yalnızca Treg hücreleri tarafından salgılandığı düşünülmeye karşın, farelerde yapılan çalışmalarda B hücreleri tarafından da IL-35 üretiminin olduğu ve immün regülasyona katkı sağladığı gösterildi. Ek olarak, B hücre kaynaklı IL-35'in, EAE'yi ve otoimmün üveiti baskıladığı da rapor edilmiştir. IL-10, CD138^{high} plazma hücreleri tarafından da üretilmekle birlikte, B hücreleri ya IL-10 ya da IL-35 üretir (Shen ve ark. 2014). IL-35⁺Breg'in fenotipik özellikleri konusunda net bir durum olmamakla birlikte farelerde yapılan çalışmalarda IL-35 salgılayan hücrelerin CD138⁺PD-L1⁺IgA⁺ fenotipinde olduğunu bildirmiştir (Wang ve ark. 2014; Yu ve ark. 2018; Catalán ve ark. 2021). Bu bilgiler ışığında, IL-10 ve IL-35'in farklı plazma hücre alt kümeleri tarafından üretildiğini IL-10 ve IL-35'in immün sistemde paralel olarak işlev gördüğü düşünülmektedir (Matsushita 2019). IL-35⁺Breg hücreler tarafından salgılanan IL-35, immün baskılayıcı mekanizmalarını, IL-35 reseptörü tarafından sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT)1/STAT3 yolak aktivasyonu yoluyla gerçekleştirir. IL-35⁺Breg hücreler makrofajların antijen sunma fonksiyonunu, T ve B hücrelerin enflamatuvar özelliklerini negatif yönde düzenlerken Treg hücrelerin ekspansiyonu da pozitif yönde düzenlemektedir (Wang ve ark. 2014).

TGF-β Salgılayan Düzenleyici B Hücreler (TGF-β⁺Breg)

TGF-β, pleiotropik özelliğe sahip olan bir sitokin olup, self tolerans ve otoimmünitede önem rol oynamaktadır (Li ve ark. 2006; Matsushita 2019). TGF-β, CD4⁺ T hücrelerinin Treg hücrelerine farklılaşması ve olgunlaşmamış dendritik hücrelerin tolerojenik dendritik hücrelere dönüşmesini sağlar. TGF-β'nın ana kaynağı Treg hücreler olmasına karşın, B hücrelerin de TGF-β ürettiği gösterilmiştir. Natarajan ve ark. yaptığı çalışmada, B hücrelerinin negatif regülasyonunun IL-10'a bağlı olmamasına karşın TGF-β'ya bağımlı olduğu rapor edilmiştir. İlave olarak aynı çalışmada

TGF- β ⁺Breg hücrelerinin, CD5'i eksprese ettiği ve CD4⁺ T hücrelerini Treg hücrelerine farklılaşmasını uyardığı da gösterilmiştir (Natarajan ve ark. 2012). TGF β ⁺Breg hücrelerin fenotipi kesin olarak tanımlanmamakla birlikte farelerdeki çalışmalarda CD5⁺ veya CD25^{hi}CD69^{hi} B hücre popülasyonlarında; insanlarda yapılan çalışmalarda transisyonel B hücre alt grubunda tanımlanmıştır (Natarajan ve ark. 2012; Wang ve ark. 2015). Farelerde yapılan bir çalışmada TGF- β ⁺Breg hücrelerinin gıda alerjisi kaynaklı bağırsaklarda oluşan inflamasyonu da baskıladığı bildirilmiştir (Liu ve ark. 2013). Ayrıca farelerde TGF- β ⁺Breg hücrelerinin transplantasyonda Treg hücre oluşumunu indüklediği ve greft toleransını desteklediği de gösterilmiştir (Lee ve ark. 2014). TGF- β ⁺Breg hücrelerinin alerji ve kanser de önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Lee-Chang ve ark. 2013; Wang ve ark. 2015). TGF- β ⁺ Breg'lerin CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinde anerjiyi tetiklediği de bildirilmiştir. Spesifik olarak B hücrelerinde TGF- β eksikliği olan transgenik farelerde yapılmış bir çalışmada, kontrole kıyasla daha hızlı EAE geliştirdiği bildirilmiştir (Bjarnadóttir ve ark. 2016). TGF- β ⁺Breg hücreleri ile ilgili veriler literatürde sınırlı olmakla birlikte, şu anki bilgiler Treg oluşumuna önemli katkı sağladığını düşündürmektedir.

Breg Hücreler ve Otoimmün Hastalıklar

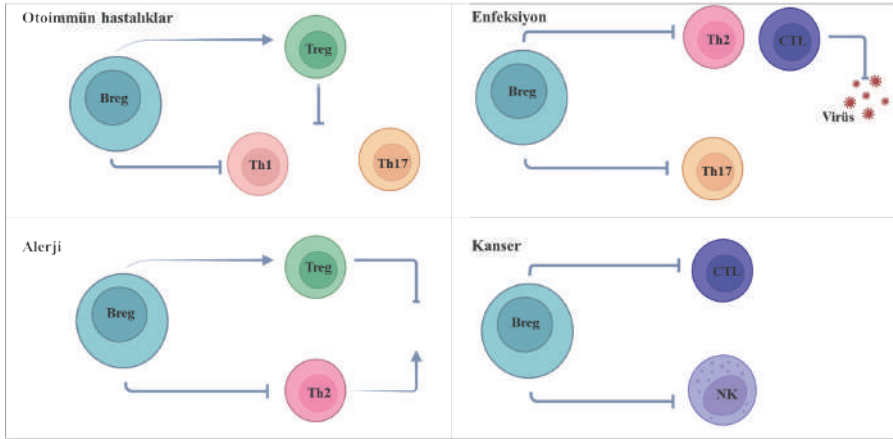
Breg hücrelerin birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı mekanizma Şekil 2'de özetlenmiştir (Jansen ve ark. 2021). Multipl skleroz (MS) fare modelinde yapılan bir çalışmada B hücrelerin olası EAE gelişiminde baskılayıcı rolü olduğunun gösterilmesi üzerine, B hücrelerin otoimmün hastalıklarda koruyucu bir rolünün olabileceği düşünülmüştür (Wolf ve ark. 1996). 1996 yılında yapılan bu çalışmadan sonra Breg ve otoimmün hastalıkları içeren birçok çalışma yayınlanmıştır.

MS'li fare modelinde yapılan bir çalışmada IL-10⁺Breg hücrelerinin yokluğunun, proinflamatuvar tip 1 immün yanıtıza neden olduğu ve hastalık durumunda hiçbir gerileme olmadığı rapor edilmiştir (Fillatreau ve ark. 2002). Benzer şekilde başka bir çalışmada, CD19 eksikliği olan farelerde, EAE'nin şiddetinin arttığı ve iyileşme süresinin uzadığını gösterilmiştir (Matsushita ve ark. 2016). MS hastalarındaki insan çalışmalarında, Breg hücrelerinin frekanslarının değişip değişmediği net olarak belirlenmemiş olup bir çalışmada normal düzeyde Breg hücrelerinin olduğu başka bir çalışmada Breg hücrelerinin azaldığı rapor edilmiştir (Hirotani ve ark. 2010; Michel ve ark. 2014). Şu anki bilgiler ışığında MS hastalığında Breg hücrelerinin uyarılmasının terapötik olarak olumlu etkilere neden olabileceği düşünülmektedir (Jansen ve ark. 2021).

Romatoid artrit (RA) ve SLE patogeneğinde Breg hücrelerin rolünün olabileceği düşünülmekte olup, RA hastalarında Breg hücre sayısının azaldığı ve baskılama yeteneklerinin bozulduğu gösterilmiştir (Ummarino 2017; Ma ve ark. 2019). RA hastalarında, $CD19^+CD24^{hi}CD38^{hi}$ Breg hücrelerinin T hücrelerini Treg veya Th17 yönünde farklılaşma yeteneğinin azaldığı bildirilmiştir (Flores-Borja ve ark. 2013). $IL-35^+$ Breg ve $IL-10^+$ Breg hücre yüzdesinin, SLE hastalarında sağlıklı kontrollere göre azaldığı, SLE hastalığının aktivitesi ile $IL-35^+$ Breg hücreleri arasında ters bir korelasyon olduğu ve $IL-10^+$ Breg hücrelerinin yüksek olduğu hastaların hafif klinikte olduğu rapor edilmiştir (Burlock ve ark. 2018; Ye ve ark. 2019).

Breg Hücreler ve Alerjik Hastalıkları

Astım, alerjik rinit, gıda alerjisi ve atopik dermatit gibi başlıca kronik alerjik hastalıklarda Breg frekansları sağlıklı bireylere göre farklılık göstermektedir (Jansen ve ark. 2021). Astım ve atopik dermatit hastalarında, $CD19^+CD24^{hi}CD27^+$ Breg hücrelerinin mutlak sayı ile frekanslarının azaldığı ve azalmanın hastalık şiddeti ile korele olduğu, alerjik rinitli hastalarda ise $CD19^+CD24^{hi}CD27^+$ Breg hücre frekanslarının arttığı bildirilmiştir (Luo ve ark. 2018; Wirz ve ark. 2019; Yoshihara ve ark. 2019).

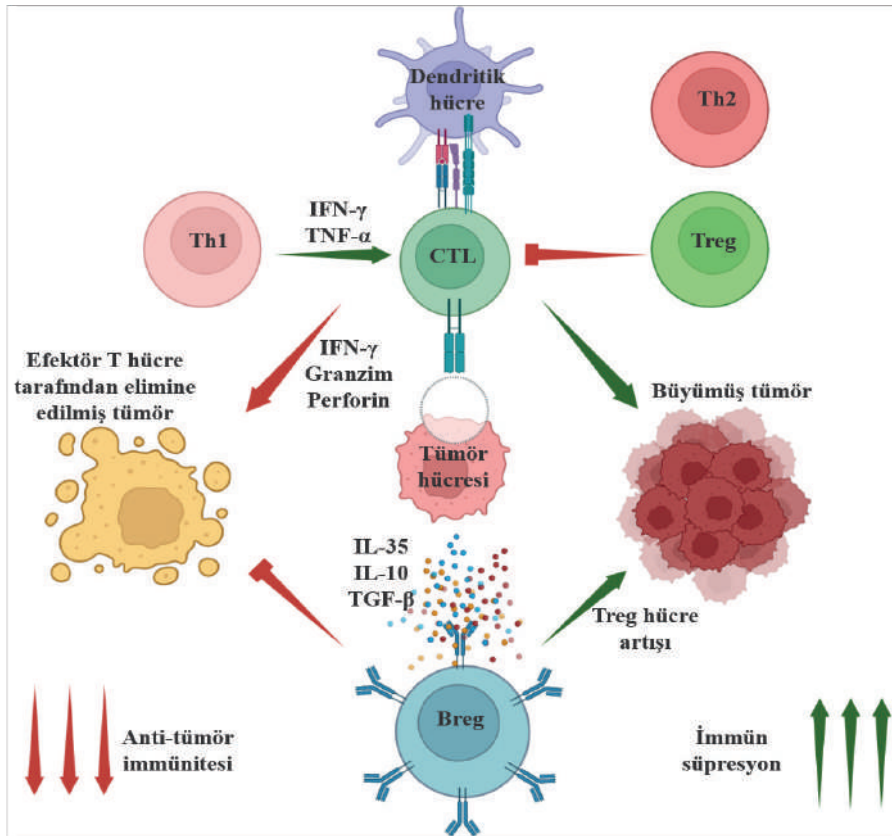


Şekil 2. Breg hücrelerinin fonksiyonel özellikleri (CTL: Sitotoksik T hücre, NK: Doğal öldürücü hücre (Jansen ve ark. (2021)'nin çalışmasından uyarlanmıştır)

Breg Hücreler ve Kanser

İmmün sistem hücreleri, tümörler tarafından türetilen faktörlere maruz kalmasından dolayı, tümör büyümesini doğrudan teşvik etme, anjiyogenezi ve enflamatuvar hücreleri artırma ve metastazı teşvik etme dahil olmak

üzere birçok yönden kanserin büyümesine katkıda bulunabilir. Bu olayların gerçekleşmesi aktive immün yanıtları baskılayan tümör mikro çevresinden salgılanan faktörlere bağlıdır (Michaud ve ark. 2021). Bu senaryoda, makrofajların, Treg ve Breg hücrelerinin tümör hücreleri tarafından tolerojenik fonksiyonları ortadan kaldırılır ve bu olay sistemik immüno-supresyonla sonuçlanıp kanser gelişimi desteklenir (Sica ve Massarotti 2017). Breg hücrelerin anti-tümör Kanser tedavisine karşı immünoterapötik yaklaşımlar genel olarak T hücre kaynaklı tedavilere odaklanmıştır. Bununla birlikte artan kanıtlar, B hücrelerinin kanser immünomodülasyonunda önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. B hücrelerin hem anti hem de pro tümör etkilerinin olduğu da açıktır (Şekil 3). Ancak kanser tipi ve tümör mikroçevresi ile B hücre alt grupları arasındaki dengenin belirlenmesi önem arz etmektedir (Michaud ve ark. 2021). Son çalışmalar, kanser immünoterapisinde Breg hücrelerinin hedeflenmesinin faydalı olabileceğini düşündürse de hala anlaşılması gereken çok şey bulunmaktadır.



Şekil 3. Breg hücrelerinin kanserdeki rolü (Michaud ve ark. (2021)'nin çalışmasından uyarlanmıştır)

Sonuç

Son yıllarda Breg hücreler, otoimmün hastalıklar, alerji, enfeksiyon hastalıkları ve kanserde yoğun olarak araştırılsa da halen bu hücreler ile ilgili hem fonksiyonları hem de fenotipin de keşfedilmeyi bekleyen durumların olduğu kanısındayız.

Kaynaklar

- Wang, L., Fu, Y., & Chu, Y. (2020). Regulatory B Cells. *Advances in experimental medicine and biology*, 1254, 87–103. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1_8
- Cooper MD, Peterson RD, Good RA (1965). Delineation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken. *Nature* 205:143–146. <https://doi.org/10.1038/205143a0>
- Eibel, H., Kraus, H., Sic, H., Kienzler, A. K., & Rizzi, M. (2014). B cell biology: an overview. *Current allergy and asthma reports*, 14(5), 434. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0434-8>
- Ghia, P., ten Boekel, E., Rolink, A. G., & Melchers, F. (1998). B-cell development: a comparison between mouse and man. *Immunology today*, 19(10), 480–485. [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(98\)01330-9](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(98)01330-9)
- Matsushita T. (2019). Regulatory and effector B cells: Friends or foes?. *Journal of dermatological science*, 93(1), 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.11.008>
- Shlomchik, M. J., Madaio, M. P., Ni, D., Trounstein, M., & Huszar, D. (1994). The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. *The Journal of experimental medicine*, 180(4), 1295–1306. <https://doi.org/10.1084/jem.180.4.1295>
- Merrill, J. T., Neuwelt, C. M., Wallace, D. J., Shanahan, J. C., Latinis, K. M., Oates, J. C., Utset, T. O., Gordon, C., Isenberg, D. A., Hsieh, H. J., Zhang, D., & Brunetta, P. G. (2010). Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis and rheumatism*, 62(1), 222–233. <https://doi.org/10.1002/art.27233>
- Fairfax, K. A., Kallies, A., Nutt, S. L., & Tarlinton, D. M. (2008). Plasma cell development: from B-cell subsets to long-term survival niches. *Seminars in immunology*, 20(1), 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.12.002>
- Nutt, S. L., Hodgkin, P. D., Tarlinton, D. M., & Corcoran, L. M. (2015). The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nature reviews. Immunology*, 15(3), 160–171. <https://doi.org/10.1038/nri3795>
- Neu, S. D., & Dittel, B. N. (2021). Characterization of Definitive Regulatory B Cell Subsets by Cell Surface Phenotype, Function and Context. *Frontiers in immunology*, 12, 787464. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.787464>
- Shen, P., & Fillatreau, S. (2015). Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nature reviews. Immunology*, 15(7), 441–451. <https://doi.org/10.1038/nri3857>

- Mizoguchi, A., & Bhan, A. K. (2006). A case for regulatory B cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *176*(2), 705–710. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.2.705>
- Baba, Y., Saito, Y., & Kotetsu, Y. (2020). Heterogeneous subsets of B-lineage regulatory cells (Breg cells). *International immunology*, *32*(3), 155–162. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz068>
- Ouyang, W., & O'Garra, A. (2019). IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity*, *50*(4), 871–891. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.020>
- Betтели, E., Das, M. P., Howard, E. D., Weiner, H. L., Sobel, R. A., & Kuchroo, V. K. (1998). IL-10 is critical in the regulation of autoimmune encephalomyelitis as demonstrated by studies of IL-10- and IL-4-deficient and transgenic mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *161*(7), 3299–3306.
- Wolf, S. D., Dittel, B. N., Hardardottir, F., & Janeway, C. A., Jr (1996). Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice. *The Journal of experimental medicine*, *184*(6), 2271–2278. <https://doi.org/10.1084/jem.184.6.2271>
- Fillatreau, S., Sweeney, C. H., McGeachy, M. J., Gray, D., & Anderton, S. M. (2002). B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nature immunology*, *3*(10), 944–950. <https://doi.org/10.1038/ni833>
- Matsushita, T., Hamaguchi, Y., Hasegawa, M., Takehara, K., & Fujimoto, M. (2016). Decreased levels of regulatory B cells in patients with systemic sclerosis: association with autoantibody production and disease activity. *Rheumatology (Oxford, England)*, *55*(2), 263–267. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev331>
- Jansen, K., Cevhertas, L., Ma, S., Satitsuksanoa, P., Akdis, M., & van de Veen, W. (2021). Regulatory B cells, A to Z. *Allergy*, *76*(9), 2699–2715. <https://doi.org/10.1111/all.14763>
- Brosseau, C., Durand, M., Colas, L., Durand, E., Foureau, A., Cheminant, M. A., Bouchaud, G., Castan, L., Klein, M., Magnan, A., & Brouard, S. (2018). CD9+ Regulatory B Cells Induce T Cell Apoptosis via IL-10 and Are Reduced in Severe Asthmatic Patients. *Frontiers in immunology*, *9*, 3034. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03034>
- Shen, P., Roch, T., Lampropoulou, V., O'Connor, R. A., Stervbo, U., Hilgenberg, E., Ries, S., Dang, V. D., Jaimes, Y., Daridon, C., Li, R., Jouneau, L., Boudinot, P., Wilantri, S., Sakwa, I., Miyazaki, Y., Leech, M. D., McPherson, R. C., Wirtz, S., Neurath, M., ... Fillatreau, S. (2014). IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature*, *507*(7492), 366–370. <https://doi.org/10.1038/nature12979>

- Wang, R. X., Yu, C. R., Dambuza, I. M., Mahdi, R. M., Dolinska, M. B., Sergeev, Y. V., Wingfield, P. T., Kim, S. H., & Egwuagu, C. E. (2014). Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease. *Nature medicine*, 20(6), 633–641. <https://doi.org/10.1038/nm.3554>
- Yu, C. R., Choi, J. K., Uche, A. N., & Egwuagu, C. E. (2018). Production of IL-35 by Bregs is mediated through binding of BATF-IRF-4-IRF-8 complex to *il12a* and *ebi3* promoter elements. *Journal of leukocyte biology*, 104(6), 1147–1157. <https://doi.org/10.1002/JLB.3A0218-071RRR>
- Li, M. O., Wan, Y. Y., Sanjabi, S., Robertson, A. K., & Flavell, R. A. (2006). Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annual review of immunology*, 24, 99–146. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737>
- Natarajan, P., Singh, A., McNamara, J. T., Secor, E. R., Jr, Guernsey, L. A., Thrall, R. S., & Schramm, C. M. (2012). Regulatory B cells from hilar lymph nodes of tolerant mice in a murine model of allergic airway disease are CD5+, express TGF- β , and co-localize with CD4+Foxp3+ T cells. *Mucosal immunology*, 5(6), 691–701. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.42>
- Liu, Z. Q., Wu, Y., Song, J. P., Liu, X., Liu, Z., Zheng, P. Y., & Yang, P. C. (2013). Tolerogenic CX3CR1+ B cells suppress food allergy-induced intestinal inflammation in mice. *Allergy*, 68(10), 1241–1248. <https://doi.org/10.1111/all.12218>
- Lee, K. M., Stott, R. T., Zhao, G., SooHoo, J., Xiong, W., Lian, M. M., Fitzgerald, L., Shi, S., Akrawi, E., Lei, J., Deng, S., Yeh, H., Markmann, J. F., & Kim, J. I. (2014). TGF- β -producing regulatory B cells induce regulatory T cells and promote transplantation tolerance. *European journal of immunology*, 44(6), 1728–1736. <https://doi.org/10.1002/eji.201344062>
- Wang, W. W., Yuan, X. L., Chen, H., Xie, G. H., Ma, Y. H., Zheng, Y. X., Zhou, Y. L., & Shen, L. S. (2015). CD19+CD24hiCD38hiBregs involved in downregulate helper T cells and upregulate regulatory T cells in gastric cancer. *Oncotarget*, 6(32), 33486–33499. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5588>
- Lee-Chang, C., Bodogai, M., Martin-Montalvo, A., Wejksza, K., Sanghvi, M., Moaddel, R., de Cabo, R., & Biragyn, A. (2013). Inhibition of breast cancer metastasis by resveratrol-mediated inactivation of tumor-evoked regulatory B cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 191(8), 4141–4151. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300606>
- Bjarnadóttir, K., Benkhoucha, M., Merkler, D., Weber, M. S., Payne, N. L., Bernard, C. C. A., Molnarfi, N., & Lalive, P. H. (2016). B cell-derived transforming growth factor- β 1 expression limits the induction phase of autoimmune neuroinflammation. *Scientific reports*, 6, 34594. <https://doi.org/10.1038/srep34594>

- Michel, L., Chesneau, M., Manceau, P., Genty, A., Garcia, A., Salou, M., Elong Ngono, A., Pallier, A., Jacq-Foucher, M., Lefrère, F., Wiertlewski, S., Soullillou, J. P., Degauque, N., Laplaud, D. A., & Brouard, S. (2014). Unaltered regulatory B-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, *155*(2), 198–208. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.09.011>
- Hirovani, M., Niino, M., Fukazawa, T., Kikuchi, S., Yabe, I., Hamada, S., Tajima, Y., & Sasaki, H. (2010). Decreased IL-10 production mediated by Toll-like receptor 9 in B cells in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, *221*(1-2), 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.02.012>
- Ummarino D. (2017). Rheumatoid arthritis: Defective IL-10-producing B_{reg} cells. *Nature reviews. Rheumatology*, *13*(3), 132. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.10>
- Flores-Borja, F., Bosma, A., Ng, D., Reddy, V., Ehrenstein, M. R., Isenberg, D. A., & Mauri, C. (2013). CD19+CD24hiCD38hi B cells maintain regulatory T cells while limiting TH1 and TH17 differentiation. *Science translational medicine*, *5*(173), 173ra23. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005407>
- Ma, K., Du, W., Wang, X., Yuan, S., Cai, X., Liu, D., Li, J., & Lu, L. (2019). Multiple Functions of B Cells in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *International journal of molecular sciences*, *20*(23), 6021. <https://doi.org/10.3390/ijms20236021>
- Ye, Z., Jiang, Y., Sun, D., Zhong, W., Zhao, L., & Jiang, Z. (2019). The Plasma Interleukin (IL)-35 Level and Frequency of Circulating IL-35⁺ Regulatory B Cells are Decreased in a Cohort of Chinese Patients with New-onset Systemic Lupus Erythematosus. *Scientific reports*, *9*(1), 13210. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49748-z>
- Burlock, B., Richardson, G., García-Rodríguez, S., Guerrero, S., Zubiaur, M., & Sancho, J. (2018). The Role of CD38 on the Function of Regulatory B Cells in a Murine Model of Lupus. *International journal of molecular sciences*, *19*(10), 2906. <https://doi.org/10.3390/ijms19102906>
- Wirz, O. F., Głobińska, A., Ochsner, U., van de Veen, W., Eller, E., Christiansen, E. S., Halcken, S., Nielsen, C., Bindslev-Jensen, C., Antó, J. M., Bousquet, J., Akdis, C. A., & Akdis, M. (2019). Comparison of regulatory B cells in asthma and allergic rhinitis. *Allergy*, *74*(4), 815–818. <https://doi.org/10.1111/all.13672>
- Luo, J., Guo, H., Liu, Z., Peng, T., Hu, X., Han, M., Yang, X., Zhou, X., & Li, H. (2018). Analysis of Peripheral B Cell Subsets in Patients With Allergic Rhinitis. *Allergy, asthma & immunology research*, *10*(3), 236–243. <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.3.236>
- Yoshihara, Y., Ishiujji, Y., Yoshizaki, A., Kurita, M., Hayashi, M., Ishiji, T., Nakagawa, H., Asahina, A., & Yanaba, K. (2019). IL-10-Producing Re-

- gulatory B Cells Are Decreased in Patients with Atopic Dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*, 139(2), 475–478. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.016>
- Rosser, E. C., & Mauri, C. (2015). Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity*, 42(4), 607–612. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.005>
- Catalán, D., Mansilla, M. A., Ferrier, A., Soto, L., Oleinika, K., Aguilón, J. C., & Aravena, O. (2021). Immunosuppressive Mechanisms of Regulatory B Cells. *Frontiers in immunology*, 12, 611795. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.611795>
- Michaud, D., Steward, C. R., Mirlekar, B., & Pylayeva-Gupta, Y. (2021). Regulatory B cells in cancer. *Immunological reviews*, 299(1), 74–92. <https://doi.org/10.1111/imr.12939>
- Sica, A., & Massarotti, M. (2017). Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 85, 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.010>

Tıp Tarihinde Dört Humor ☺

Mustafa Hayırlıdağ¹

Özet

Tıp Tarihinde yaşanan gelişmeler geçmişini anlayarak geleceğe yönelmedir. Tıbbi gelişmelerin serüvenini incelemek ve gelişim seyirleri hakkında bilgi sahibi olmak, aynı zamanda günümüzle kıyaslama fırsatı verdiği gibi yeni gelişmelere de çığır açmaktadır. Bu açıdan geçmiş medeniyetlerin tıbbi katkılarını incelemek anlamlıdır. Bu katkılardan belki de en önemlisi ve birçok medeniyetin katkı sunarak sahiplendiği Humoral Patoloji teorisi de dediğimiz Dört Humor teorisidir. Çıkışı Antik Yunan medeniyetine kadar dayanan bu teori Osmanlı Devleti dahil pek çok medeniyetin tıbbında yer almıştır. Empedokles tarafından ortaya konulan bu dört unsur teorisi Aristoteles (M.Ö. 384-322) tarafından da benimsenmiş ve sistematik hale getirilmiştir. Benimsenen bu teori yüzyıllarca hastalık-sağlık dengesinde kabul görüp uygulamaya dönük yolları geliştirilmiştir. Bu teori sadece Batı dünyasında kalmamış pek çok coğrafya ve medeniyetleri etkilemiştir. İslam dünyasında da önem verilen Dört Humor teorisi birçok yeniliğe kapı aralamıştır. Tıbbi gelişmelerin de hızlandığı Rönesans sonrasına kadar tıptan felsefeye kadar birçok düşüncecinin temelinde rol oynamıştır. Dört Humor Türk dünyasında da daha çok anasır-ı Erbaa ya da ahlat-ı Erbaa olarak isimlendirilmiştir.

Tıp Tarihinin Gelişim Süreci

Tıp Tarihi; insanlık tarihi ile yaşıt olan, gelişim seyri her medeniyette ortaklıkları ve farklılıklarıyla birleştirildiğinde bütünlük arz edebilen, çoğu zaman kümülatif şekilde gelişim göstermiş olan, aynı zamanda da içinde bulunduğu medeniyetlerin düşünce yapısından etkilenerek dinamik olarak yazımına devam edilen bir disiplindir.

İnsanların kendilerini iyileştirmeleri, ağrı-acılarını gidermeleri, sakatlıklarını düzeltmeye çalışmaları hatta “ameliyat” adını verdiğimiz bazı girişimlerle doku ve organlar üzerinde değişiklikler yapmaları gibi sağlıkla

1 Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0002-4686-5101, m_hayirli@hotmail.com

ilgili tüm faaliyetler tarih içerisinde gelişim göstermiştir. Bu anlamda tıpla ilgili bilgiler bir gelişim ve değişim süreci bir başka ifade ile evrimsel bir yenilenme oluşturur. Bu evrimsel yenilenmede tıp anlayışının değişmesini ve bu değişim içerisinde farklılaşan tedavi uygulamalarını görebilmekteyiz. İlkel insanın tıbbi uygulamalarından günümüzün modern insanının uygulamaları arasındaki söz konusu bu süreç tıbbi bilginin gelişimini oluşturmaktadır (Aydın; 2006).

Tıbbın gelişiminde; insanların yaşadıkları coğrafyalar, bitki örtüleri, kullandıkları alet edevatlar etkili olduğu kadar, düşünsel yapıları, mitler, büyüsel yaklaşımlar, ampirik tedavi uygulamaları ve ortaya attıkları teoriler etkili olmuştur. Tıbbın gelişimine ilk uygarlıklardan başlayarak her topluluk bir katkı sunmuştur. Orta Çağ Avrupası gibi tıbbi gelişmenin yavaşladığı dönemler daha sonra sorgulanmış, özgür düşünce ortamına tekrar kavuşulmasıyla gelişim süreci yeniden ivme kazanmıştır. Tıbbi bilginin ve uygulamaların gelişiminde bazen isimler bazen medeniyetler öncülük yapmıştır. Antikçağlarda etkili olan büyü-sihir tıbbi ve sinyatür teorisi, yerini Mezopotamya tıbbında yapılan uygulamalara bırakmıştır. Karaciğere atfedilen önemle öne çıkan Mezopotamya tıbbında büyüsel tıbbın yanında ampirik tıp da etkili olmuştur. Hint tıbbi, geleneksel Çin Tıbbi gibi uygarlıkların tıp anlayışlarında modern tıba katkı sağlayacak pek çok ipuçları bulunmaktadır. Rinoplastinin temelleri, nabız noktalarının önemi ve akupunkturla tedavi bunlardan birkaçıdır. Antik Mısır ve Antik Yunan tıbbında ise bazı uygulamalar yetkinlikleriyle insanlığı o dönem itibariyle hayrete sevk etmiştir. Kalbe verilen önem, insan vücudunu ve organları muhafaza bunlar arasında yer almaktadır. Tıbbın felsefesini de oluşturan Hipokrat'ın tıba moderniteye giden yolda en önemli kırılmayı yaşatarak onu bilimsel mecraya doğru itmesi antik Yunan medeniyetinin katkılarıyla olmuştur.

Modern ve bilimsel tıbbın tam olarak hâkim olduğu 19. yüzyıl ve sonrasına gelinceye kadar, İslam tıbbi özellikle 12-13. yüzyıla kadar bu gelişime bayraktarlık etmişlerdir. Huneyn bin İshak, Razi, İbn Sina gibi isimlerin öne çıktığı bu asırda Antik Mısır ve antik Yunan medeniyetlerine ait birçok tıbbi eserler tercüme edilmiş bilim insanları kendi birikimlerini de katarak pek çok yeni eserleri insanlığın hizmetine sunmuşlardır. 13.yüzyıldan sonra latent evrede bekleyen Avrupa tıbbi ise kendi iç reformlarını tamamlama sürecinden geçerek, bilim dünyasına katkı sunmaya başlamışlardır. İslam tıbbındaki felsefenin bu dönüşümde yüzyıllarca önemli katkıları olmuştur. Avrupa tıbbında Andreas Veselalius, Claude Bernard, Louis Pasteur, Robert Koch gibi pek çok önemli isim yetişmiştir. Günümüz modern tıbbına bu isimlerin ve nicelerinin katkıları sayesinde gelinmiştir.

Tıbbın gelişim sürecinde içgüdüsel tıptan bilimselliğe doğru bir geçiş izlenmiştir. Bu zaman zarfında tıp felsefesi de şekillenmiştir. Filozofların dünyaya bakış açıları ve onu açıklama yöntemleri tıpta da kendisine yer bulmuştur. Tıp tarihinde tıbbın felsefeyle en çok birlikte anıldığı dönem antik Yunan medeniyeti dönemi olmuştur. M.Ö 6. ve 5. yüzyıllara düşen bir devirdir. Yunan felsefesinin doğduğu bu dönemde akılcı ve mantıklı yaklaşım etkili olmuştur. Yunan filozofları gözlem ve deneyimleri ile geliştirdikleri bilgilerini, eleştirel düşünceyle uygulamaya aktarmaya çalışmışlardır. Kendi felsefi görüşleri paralelinde tıbbı da açıklamaya çalışan özellikle ilk dönem Yunan filozofları, evrenin özünü bazı maddeler aracılığıyla açıklarken makrokozmostan, mikrokozmosa yani evrenden insana geçerek insan organizmasını aydınlatma işine girişmişlerdir. Mitolojiye karşı çıkan ve felsefi söylemlerle dünyayı açıklayan filozoflardan bazıları tıp konusunda da akıl yürütücü olmuşlardır. Bazılarının hekimlik de yaptığı bu filozoflar kendi dünya görüşleri doğrultusunda insan organizması ile birlikte tıbbi tanı ve tedavilere de açıklama getirmişlerdir (Gökberk, 1980).

Dört Unsurun Ortaya Çıkışı

Dört unsur kavramının ortaya atıldığı dönem antik Yunan dönemi olarak adlandırılan dönemdir. Bu dönemde antikçağ Yunan Felsefesinde üzerinde çok fazla durulan inceleme konularından biri de varlık problemidir. Doğa filozofları olarak adlandırılan filozofların sorduğu ilk soru “evrenin ana maddesi nedir?” olmuş ve bu soruya cevap aramışlardır. Bu dönemde filozoflar doğada çokluk olduğunu gözlemleyerek bu çokluğu birliğe indirgeyerek anlamaya çalışmışlardır. Bu nedenle antikçağ Yunan Felsefesi ilk dönemde “arkhe” sorunuyla ilgilenmişler ve varlıkların kendisinden oluştuğu ilk maddeyi belirlemeye çalışmışlardır (Bravo, 2007).

Varlıkların kendisinden oluştuğu ilk maddenin ne olduğu konusunda ortaya atılan ilk görüş M.Ö. 6. yüzyılda yaşayan Thales (M.Ö. 639-544) tarafından ortaya konulmuştur. Thales’e göre arkhe, sudur. Çünkü su değişkendir ve farklı şekillere dönüşebilir (Magee, 2000). Thales’den sonra yaşayan Anaximenes (M.Ö. 570-500) ise ilk maddenin hava olduğunu savunmuştur. Çünkü hava sudan daha ince ve apeiron olarak adlandırılan sonsuzluktan ise daha gerçekçidir. Herakleitos (M.Ö. 540-480) ise bunun ateş olduğunu ileri sürmüştür. Herakleitos aynı zamanda tüm varlığın diyalektik bir değişim içinde olduğu görüşünü ortaya atmıştır. M.Ö. 5. yüzyılın ilk yarısında yaşamış olan Empedokles ise Peri Physeos (Tabiat Üzerine) adlı eserinde kendisinden önceki filozofların görüşlerini birleştirmiş ve varlığı oluşturan ilk madde olarak ortaya konan su, hava ve ateş maddelerine toprağı da ekleyerek tek bir madde yerine dört farklı madde olduğunu görüşünü

ortaya koymuştur. Empedokles'e göre bu dört maddenin farklı oranlarda birleşip bir araya gelmesiyle diğer varlıklar oluşmaktadır. Empedokles, diğer filozoflardan farklı olarak bu dört maddenin farklı oranlarda birleşip ayrılmasını sağlayan nedenin sevgi ve nefret olduğu fikrini ortaya koymuştur (Bayat, 2010).

Dört Unsurun Gelişimi

Empedokles tarafından ortaya konulan bu dört unsur teorisi Aristoteles (M.Ö. 384-322) tarafından da benimsenmiş ve sistematik hale getirilmiştir. Benimsenen bu teori yüzyıllarca hastalık-sağlık dengesinde kabul görüp uygulamaya dönük yolları geliştirilmiştir. Bu teori sadece Batı dünyasında kalmayarak pek çok coğrafya ve medeniyetleri etkilemiştir. İslam dünyasında da önem verilen Dört Humor teorisi birçok yeniliğe kapı aralamıştır. Tıbbi gelişmelerin de hızlandığı Rönesans sonrasına kadar tıptan felsefeye kadar birçok düşüncenin temelinde rol oynamıştır. Dört Humor Türk dünyasında da daha çok anasır-ı Erbaa ya da ahlat-ı Erbaa olarak isimlendirilmiştir.

Aristoteles tarafından sistemleştirilen bu dört unsur teorisine göre evren “ay üstü alem” ve “ay altı alem” olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Aristoteles'e göre ay üstü alem sonsuzluk olarak nitelendirilmiş ve burada bir bozulmanın olmadığı, burada tek bir unsurun olduğu bununsa esir maddesi olduğu ifade edilmiştir. Ay altı alem ise bozulmanın olduğu ve birden fazla unsurun bulunduğu bir yerdir. Ay altı alem olarak adlandırdığı bu bölümde Empedokles tarafından ortaya atılan hava, su, toprak ve ateş bulunmaktadır. Bu dört unsur tüm varlıkların yapısında değişik şekillerde bulunmaktadır (Çağlar Abiha, 2018). Bu dört unsurun hareketleri onların doğa üzerinde bulunduğu yere göre olmaktadır. Bu dört unsurdan toprak ortada, toprağın etrafında ise su, suyun üzerinde ise hava tabakası bulunmaktadır. Ateş ise gökyüzüne yani evrenin dışına doğru hareket etmektedir. Bu dört unsurun sıcak-soğuk-kuru ve yaş olmak üzere dört özelliği bulunmaktadır ve unsurlardaki bu özellikler sayesinde bir unsur diğerine dönüşebilmektedir (Karataş, 2014).

Antik Yunan döneminde ortaya atılan ve Aristoteles tarafından sistematik bir hale getirilen arkhe ve dört unsur kavramı Süryanilerin başta olmak üzere diğer etnik ve dinsel topluluklar tarafından Doğu'ya dolayısıyla İslam dünyasına aktarılmıştır (Doru, 2012). Aristoteles'in ay altı alem ve ay üstü alem olarak sistemleştirdiği dört unsur kavramı İslam dünyasında anasır-ı Erbaa anlayışını oluşturmuştur. İslam felsefesinde bu konu ilk olarak, meşşai filozoflardan El-Kındi tarafından dile getirilmiştir (Karataş, 2014). El-Kındi haricinde Farabî, İbn-i Rüşd, Cabir bin Hayyân, Nazzâm ve Gazâlî, İbnü'l

Arabî gibi düşünürler anasır-ı Erbaa kavramı hakkındaki görüşlerini ortaya koymuşlardır. Antik Yunan döneminde Aristoteles tarafından sistemleştirilen dört unsur kavramı, İslam dünyasında ise Felsefeci ve hekim olan İbn-i Sina tarafından son şekli verilmiştir. İbn-i Sina El-Kanun fi't-Tıbb kitabında “unsurlar” başlığı altında bu dört unsur (anasır-ı Erbaa) kavramını ayrıntılı olarak açıklamıştır. İbn-i Sina’ya göre dört unsur şu şekilde dile getirilmiştir;

“Unsurlar, insan ve diğer canlıların cisimlerinin ilk (temel) öğeleridir. Onlar o kadar basit cevherlerdir ki alt bölümlere ayrılmaları mümkün olmaz. Onların birleşip, şekillenmeleriyle doğadaki çeşitli cinste şekiller ortaya çıkar. Hekim, Tabiatın bu unsurlarının sadece dört tane olduğunu kabul etmek zorundadır. Bunlardan ikisi ağır ve ikisi hafiftir. Hafif olanlar hava ve ateştir; toprak ve su ağırdır.”

Toprak, doğal yer olarak diğer elementlerin merkezinde yer alan basit bir cevherdir. Bu durumda, o, doğasının özelliğine bağlı olarak dingin olur. Ancak, onu doğal yerinden ayırdıklarında, tekrar asli yerine döner. Bundan dolayı, ona mutlak ağır derler. Doğal olarak toprak, soğuk ve kurudur; çünkü doğal durumda ve dışarıdan herhangi bir müdahale yapılmadığında, nu kaliteler kolayca idrak edilebilir. Doğada, toprak, objenin sağlam, dingin, ve dayanıklı olmasını sağlar.

Su, doğal halinde, yeri çevrelenmiş olan basit bir cevherdir ve sırasıyla hava ve diğer, doğal halde olan unsurlarla çevrelenmiştir. Bu onun nisbi ağırlığının açıklamasıdır. Doğal halinde, su soğuk ve nemlidir; dışarıdan herhangi bir müdahale olmadığında o, kesin bir soğukluk ve nemlilik gösterir. Suyun nemliliği, onun doğal halinde ve mizacında kolayca dağılabilen ve birçok şekilde bir araya gelip, birikebilen bir duruma sahip olduğunu, ancak bu şekilleri korumaya muktedir olmadığını ifade etmektedir. Böylece su, yaradılıştaki bileşiklerin şekillenmesinde ve kısımların kendi zıt karakterlerine uygun olarak kalıplanmasında ve yayılmasında gereklidir. Bunun sebebi, zorlukla yeni şekiller kabul edebilen ve aynı şekilde zorlukla, parçalarından ayrılabilen kuru bir cisimden farklı olarak, suyun kolayca farklı şekillerde parçalara ayrılabilir ve yine kolayca yenilerini kabul edebilir olmasıdır. Ancak, nemli bir şeyle birleşen bir kuru cisim insan kolayca yayabilir ve neminden dolayı, yeni şekiller verebilir, fakat nemli bir cisim, kuru bir cisimle karıştırılırsa, o kendi denge ve sürekliliğini korur. Böylece kuru bir cisim, nemli olmasından dolayı, dağılmaz ve şeklini kaybetmez ve nemli bir cisim de kuruluşundan dolayı akamaz

Hava, (doğal olarak) suyun üstünde ve ateşin altında yer alan bir cevherdir. Bu onun nisbi hafifliğini açıklamaktadır. Onun mizacı sıcak ve nemlidir. Yaradılıştaki, havanın gayesi, nüfuz edilebilirliğini, hafifliğini ve inceliğini maddeye vermek ve cisimlere yukarıya doğru yükselebilmeye kabiliyetini sağlamaktır.

Ateş, doğal yeri, bütün diğerlerinin üstünde olan bir cevherdir. Böylece o, doğada bütün dağulmlardan serbest olan evren bölgesinde yerleşmiştir. Ateşin mizacı sıcak ve kurudur. O, şeylerin çeşitli hallerinin yaratılması için şarttır, çünkü o olgunlaşmayı, hafifliği ve nüfuz edilebilirliği sağlar (Kahya, 1995).

Dört Unsurun Hastalıklar ve Mizaçla İlişkilendirilmesi

Gerek Yunan felsefesinde gerekse İslam felsefesinde “Büyük evren” olarak adlandırılan evrene karşı, evrenin bir minyatürü olarak görülen insan da “küçük evren” olarak algılanmıştır. Dolayısıyla büyük evreni oluşturan bu dört unsurun, küçük evren olarak görülen insanın oluşumunda da bir yapı taşı görevi gördüğü düşüncesi hakimdir. Evreni oluşturan anasır-1 Erbaa kavramına karşı insanı oluşturan dört maddeye de dört hılt (ahlat-1 Erbaa) adı verilmiştir. Dört sıvı anlamına gelen ahlat-1 Erbaa (dört hılt), “Antikçağ ve Ortaçağ”da insanın biyolojik, ahlâkî ve psikolojik fonksiyonlarını etkilediği kabul edilen dört sıvı madde” olarak tanımlanmaktadır. İnsan sağlığını, psikolojisini ve ahlakını etkilediği düşünülen bu dört sıvı insan bedeninde bulunan kan, safra, sevda ve balgamdır. (Erdemir, 1999). Dört unsur teorisinin gelişimine paralel olarak, bu teorinin sağlık alanına yansımaları olarak ortaya çıkan bu dört hılt (ahlat-1 Erbaa) veya humoral patoloji teorisi ortaya çıkmıştır. Dört hılt kavramı antik Yunan döneminden Rönesansa kadar doğuda ve batıda yaklaşık 2000 yıl boyunca hekimler tarafından benimsenmiş, hastalıkların oluşumu ve tedavisi ile ilgili paradigmlar bu teoriye göre şekillenmiştir. Dört hılt (ahlat-1 Erbaa) teorisine göre kişinin sağlığı kan, safra, sevda ve balgamdan oluşan bu dört sıvının dengesine bağlıdır. Bu dört sıvı arasındaki dengenin artması ya da azalmasına bağlı hastalıklar oluşmaktadır. Bu dört sıvıdan bazıları bazı şartlara göre bir diğerine dönüşebilmekte, bazıları ise dönüşmemektedir. Balgam kana, kan safraya, kan balgama dönüşmesine rağmen safra hiç birine dönüşmemektedir (Bayat, 2010).

Sağlığı ve hastalığı oluşturan bu dört sıvının özellikleri ve nasıl oluştukları İbn-i Sina'nın “El-Kanun fi't-tıbb” kitabının hıltlar bölümünde ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır. Bu kitaba göre;

Hılt, besinlerin sindirimi sonucu ortaya çıkan bir cevherdir. Bu cevher (hılt) normal ve anormal olarak ikiye ayrılmaktadır. Normal olan hılt, vücut tarafından emilme özelliğine sahiptir ve dokuların yeniden şekillenmesi, eskiyen-yırtılan vücut kısımlarının tamiri için gerekli bir maddedir. Anormal hıltın ise emilme özelliği yoktur ve bundan dolayı vücuttan dışarıya atılmaktadır.

Kitapta sıvılar, birinci derece ve ikinci derece sıvılar olarak da ayrılmıştır. Buna göre birinci sıvılar; kan, sarı safra, sevda (kara safra) ve balgamdır.

İkinci sıvılar ise uygun değişimler sonrası dokulara girmiş olan temel sıvılar ve fazlalık sıvılar olarak ikiye ayrılmıştır.

Birinci derece sıvılar;

Kan, bu dört hılt içinde en iyisi olarak görölmektedir, mizaç olarak ise sıcak ve nemlidir. Et, yumurta gibi iyi gıdalardan oluşan kanın fazlalığında vücut ağırlaşması, uyku, gerinme, esneme, ağızda acılık, burun kanaması, kan alınacak yerlerde kaşınma, ciltte kızarıklık ve sivilceler gibi hastalıklara neden olabilir.

Balgam, mizacı soğuk ve nemlidir. Vücutta bulunduğu bir organ yoktur, tüm organların balgama ihtiyacı vardır ve kanın içinde taşınmaktadır. Kan içinde taşınmasının nedeni olarak açlık gibi durumlarda mide ve karaciğerden besin sağlanamadığı acil durumlarda kolayca temin edilebilecek şekilde dokulara yakın olmasıdır. Soğuk ve nemli bir mizacı olduğundan dolayı vücutta sürtünme ve hareket ile oluşan sıcaklıktan ortaya çıkan kuruluşun soğumasını ve nemlenmesini sağlamaktadır.

Sarı safra, parlak kırmızı renktedir, hafif ve sıcaktır. Karaciğerde oluşuktan sonra iki kısma ayrılır. Bir kısmı kana gider, diğeri safra kesesine girer. Kana giden safra organların beslenmesini sağlar, kanın ince damarlardan geçebilmesi için kanı hafifletir ve inceltir. Safra kesesine giden kısım ise safra kesesinin beslenmesini sağlar, vücudu kirlenmekten korur, bağırsakların sümüksü maddeden korunmasını sağlar, bağırsakların dışarı atma görevini yerine getirebilmesi için bağırsak kaslarını harekete geçirmektedir. İçeriğinin değişmesine bağlı olarak anormal safra haline dönüşen sarı safranın bir türü ise bakır pası yeşili rengine dönüşmekte ve bir zehir olarak her şeyi öldürebilmektedir.

Sevda (kara safra), normal kanın bir tortusu şeklinde ifade edilmektedir. Karaciğerde oluşuktan sonra iki kısma ayrılır, bir kısmı kana giderken bir kısmı da dalağa gider. Kana giden kısım kemik gibi organları besler, kanı güçlendirir ve harekete geçirir, Dalağa giden kara safra ise dalağı besler ve vücudu işe yaramayan fazlalıklardan temizler (Kahya, 1995).

Vücudun ihtiyacı olan bu hıltlar beslenme ile sağlanmaktadır. Beslenme ile yenilip içilen gıdalar, vücuttaki hazmettirici (hâzıma) ve besleyici (gâziye) kuvvetleri aracılığıyla, et, kemik ve kana dönüşmektedir. Gıdalar çiğneme esnasında ağız ısısı ile pişer(sindirime uğrar), yapısı ve mizacı değişir. Gıda mideye ulaştığında midedeki sıcaklıkla kaynayana kadar pişer ve keymus haline gelir. Keymus mideden sonra karaciğere gider, kalanlar ise idrar ve dışkı olarak atılmak üzere bağırsaklara gider. Karaciğere giden keymus burada da pişer ve kana dönüşür. Pişme aşamasında keymusun üzerinde bir

köpük birikir, kuru artıklar ise dibine çöker. Keymusun üzerindeki köpük sarı safraya, dibine çöken kuru artıklar ise kara safraya (sevda) dönüşür. Karaciğerde gerçekleşen bu pişme işlemi esnasında yeterince pişmeyen kısım ise balgamı oluşturur. Oluşan bu balgam kan aracılığıyla vücuda gönderilir ve bu aşamada vücudun doğal ısıyla pişmeye devam eder. Hıtların bu oluşumu esnasında insanda hayvani ruhu besleyen nemli bir buhar oluşur. Büyüme kuvveti olarak bilinen namiye kuvveti kandan gerekli besinleri alarak ete, katı kısımlar ise kemiğe dönüşür. Tüm bu oluşumlar esnasında ortaya çıkan salya, sümük, gözyaşı gibi sıvılar ise vücuttan atılmaktadır (Bayat, 2010).

Ahlat-ı Erbaa teorisine göre bu dört sıvının vücut içinde belirli bir dengede bulunması sağlığı, dengenin bozulmasına neden olacak şekilde birleşmeleri, azalıp artmaları ise hastalıklara neden olabilmektedir. Vücut “vis medicatrix nature” olarak adlandırılan “doğanın iyileştirici gücü” sayesinde kendi içinde az olanı pişirip olgunlaştırarak veya zararlı olanı eriterek vücut dengesini korumaya çalışmaktadır. Bu özelliğe rağmen hasta olduğu düşünülen organın tedavisi için dört hıtlın özelliğini taşıyan hıtlar kullanılmıştır. Vücuttaki her organın sıcaklığı, soğukluğu, yaş ve kuruluşu farklı olduğundan hastalanan organı tanımlayan özelliğin tam tersi özellikleri taşıyan ilaç, sıvı ve gıdalarla tedavi edilmeye çalışılmıştır. Bu yiyecek ve gıdalar kuvvetli, yaş, kuru, serinletici, ısıtıcı, barsak boşaltıcı, kabız yapıcı özelliklerine göre kabızlık veren, yumuşatıcı, dokuya nüfuz edici, uyuşturucu, açıcı/geçirtici gibi isimlerle sınıflandırılmış ve etki güçlerine göre de derecelendirilmiştir. Hıtlarla mizaçlar ilişkilendirilmiştir. Evrenin oluşumunda ve kişinin sağlığında temel bileşen olan bu dört unsur ve dört hılt kavramı kişinin mizacının oluşumunda da önemli bir role sahiptir. Kuru ve soğuk özelliği olan toprak ve onun vücuttaki karşılığı olan sevda (kara safra) sevdavi (melankonik, karamsar) mizacı, Soğuk ve yaş özelliği olan su ve onun vücuttaki karşılığı olan balgam, balgami, (sakin, tembel) mizacı, Yaş ve sıcak özelliği olan hava ve onun vücuttaki karşılığı olan kan, demevi (sıcakkanlı) mizacı, Sıcak ve kuru özelliği olan ateş ve onun vücuttaki karşılığı olan sarı safra, safravi (sinirli, öfkeli) mizacı oluşturmaktadır (Bayat, 2010).

Besinlerin özellikleri ile beraber insan vücuduna farklı mevsimlerde farklı tesirleri olduğunu savunan İbn Sina ve önde gelen tabipler insanın tabiatını “hılt” adı verdikleri dört ana gruba ayırmıştır. Dört hıtlın her insanda bir diğerinden farklı içerikte bir araya gelerek kişiye özel oluşturduğu hususi dengeye, hılt dengesinden kaynaklanan ruhsal, bedensel, zihinsel tüm özelliklerinin fevki toplamına mizaç denmiştir (Rahman, 1997). Ateş, hava, toprak ve su, dört ana unsur anlamına gelen anasır-ı erbaa şeklinde adlandırılmış, dört elementin insan bedenindeki karşılığı kabul edilen dört

sıvıya da ahlal-ı erbaa, dört hılt adı verilmiştir. Bu sıvılar; ateş (sarı safra) sıcak ve kuru, toprak (sevda) soğuk ve kuru, su (balgam) soğuk ve nemli, hava (kan) sıcak ve nemli besinler şeklinde kategorize edilmiştir. Teoriye göre her insanda baskın olan bir sıvı dört mizaçtan üst ana mizacı oluşturmuştur, Ahlat-ı erbaa prensibine göre dört temel mizaç; demevi (kan), safravi (ateş), balgami (su) ve sevdavi (toprak) mizaçtır (İbn-i Sina, 2017).

Dört unsurun yansımaları sadece hastalıklar ve mizaçla ilişkilendirilmekle kalmamıştır. Tedavi anlamında da eksik ya da fazla sıvı dengesini etkileyen durumlar araştırılmıştır. Aynı zamanda sıvı dengesinin kişilik özelliklerine etkisi üzerinde de durulduğu için hastalıklarla mücadelede bu kavram anahtar rol oynamıştır. Gerek Yunan felsefesinde gerekse de İslam tıbbında bazı hastalık ve mizaç özelliklerinin müzikle tedavi yöntemleri araştırılmıştır. Burada da dört hılt yol gösterici olmuştur. Eski Grek müziğindeki dört unsur nazariyesinin Ortaçağ İslâm dünyası müziğindeki ilk yansımalarından birini El Kindî'nin (796-874) ve İhvânü's-Safâ'nın mûsikî risâlelerinde görmek mümkündür. Benzer şekilde Osmanlı döneminde dört unsur nazariyesinin etkilerine XV. yüzyıla âit en eski Türkçe müzik kitaplarından itibâren rastlamak mümkündür (Can, 2002). Osmanlı Devlet'inde ayrıca müzikle tedavi bazı Darüşşifalarda uygulanmış, mizaca göre müzikle şifa yoluna gidilmiştir. Akustiğin ve suyun mizaçlar üzerindeki dinlendirici etkisinden yararlanılmıştır (Hayırlıdağ, 2021).

Sonuç

Dört unsur (anasır-ı erbaa) kavramı yaklaşık 2500 yıl önce antik Yunan döneminde varlığın oluşumu ile ilgili ortaya atılan sorular ve bu sorulara getirilmeye çalışılan cevapların bir birikimi olarak ortaya çıkmıştır. Aristoteles tarafından sistematik bir hale dönüştürülen, çeviriler yoluyla Ortaçağ İslâm dünyasına geçen ve başta El-Kindî olmak üzere dönemin İslam filozofları tarafından İslam coğrafyasında yayılma imkanı bulan Anasır-ı Erbaa kavramı ve bu kavramın insan vücuduna uyarlanması sonucu oluşan ahlal-ı Erbaa kavramları çok uzun yıllar felsefe ve tıp alanı başta olmak üzere müzik, astronomi gibi bilim ve sanat dallarında etkisini göstermiştir.

Dört Humor, Anasır-ı Erbaa ya da ahlal-ı Erbaa kavramları Hipokrat, Galen ve İbn-i Sina gibi tıp tarihinin büyük hekimlerinin eserlerindeki temel hastalık paradigmasını oluşturmuş ve 17. yüzyıla kadar bu eserler doğu ve batı tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur. Dört Humor teorisi özellikle antik çağ medeniyetlerinden modern tıbbın fitilinin ateşlendiği 18. yüzyıla gelinceye kadar düşünüldüğünde tıbbın bu moderniteye kavuşma yolculuğunda temel paradigma değişimlerinden birini oluşturmuştur.

Güncel tıpta yaygın olarak kullanılan Homeostazi kavramını dört unsurla (ahlat-ı Erbaa) ilişkilendirmek mümkün olabilir. Homeostazide gerek hücresel gerekse de sistemsel anlamda bir denge ya da dengeye ulaşma vardır. Bu dengeyi sağlama, eksiği yerine koyma fazlayı atma ya da dönüştürme mantığı dört humorun da genel kaidesiyle uyusmaktadır. Vücut iç dengesini sağlayan dinamikler ve hastalıklar üzerine düşünüldüğünde yapılan ve yapılacak olan araştırmalarla bu daha net algılanabilecektir. Tarihsel bağlamda alt yapısı yeterince dolu ve doygun olan bu kavramın günümüz deneysel ve modern tıp gereçleriyle de incelenip doğru bir yargıya kavuşacağı muhakkaktır.

Kaynakça

- Aydın, Erdem. 2006, Dünya ve Türk Tıp Tarihi, Güneş Kitabevi, Ankara.
- Bayat, Ali Haydar. 2010, Tıp Tarihi. İstanbul. s.124-129.
- Bravo, Işıl Bayar Bravo, İ. B. "Antikçağda Varlık Ve Bilgi Problemleri Üstüne". FLSF Felsefe ve Sosyal Bilimler Dergisi (2007): 43-58.
- Bryan Magee. Felsefenin Öyküsü, Dost Kitabevi. 2000. s.12-18.
- Can, M. C. (2002). Eski Grek Dört Unsur Nazariyesi ve Türkçe Müzik Yazmalarında Etkisi. Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi, 22 (2).
- Çağlar Abiha, B. (2018). Mitolojiden İnsana Dört Unsur Üzerine Bir İnceleme. BENGİ Dünya Yörük-Türkmen Araştırmaları Dergisi, 2018 (1), 38-56.
- Doru M. Nesim. 2012. "Grek ve İslam Etkileri Işığında Süryanilerde Felsefi Düşüncenin Gelişimi", Kaygı: Uludağ Üniversitesi Felsefe Dergisi. sayı. 19. s.123.
- Erdemir, Ayşegül Demirhan. "Ahlat-ı Erbaa".Türkiye Diyanet Vakfı İslâm Ansiklopedisi, Ankara 1999, c.2,s. 24.
- Gökberk, Macit. 1980, Felsefe Tarihi, 4.basım, Remzi Kitabevi, İstanbul.
- Hayırlıdağ, M. (2021). Gevher Nesibe Sultan Dartışşifası. Kültür Araştırmaları Dergisi , (10) , 219-232.
- İbn-i Sina. El-Kanun fi't-Tıbb. (Çeviren: Esin Kahya). Atatürk Kültür Merkezi. Ankara. 1995.
- İbn-i Sina. (2017) El-Kânûn Fi't-Tıbb Üçüncü Kitap, (Çeviren: Kahya, E.), Atatürk Kültür Merkezi Yayınları, Ankara.
- Karataş, İbrahim Ethem. 2014. "Erzurumlu İbrahim Hakkı'nın Marifetname'sinde Anasırı-ı Erbaa (Dört Unsur) Görüşü", Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, Sayı 33, s.104-122.
- Rahman, F. (1997). İbn-i Sînâ, Klasik İslam Filozofları ve Düşünceleri, (Çeviren: Bilen, O.) İnsan Yayınları, İstanbul.

Is Zinc Deficiency Related to Thyroid Dysfunction?

Nazlı Nur Aslan Çin¹

Hülya Yardımcı²

Abstract

Thyroid hormones an important role in the development and maintenance of nearly all tissues. Thyroid disorders affect almost all endocrine glands, such as the pituitary gland. Thyroid disorders are increasingly common endocrine abnormalities in all groups in the community. Normal thyroid status depends on the presence of many trace elements to continue the synthesis and metabolism of thyroid hormones. Some trace elements such as zinc (Zn) and copper (Cu) have important roles in regulating biological processes, maintaining normal thyroid function and preventing thyroid diseases. Zn, tetraiodothyronine (T₄) acts as the cofactor of the enzyme involved in the conversion of triiodothyronine (T₃). Moreover, Zn plays a role in the conversion of pre-prothyrotropin-releasing hormone (TRH). Thyroglobulin (Tg) and thyroid peroxidase (TPO) are two important thyroid-specific proteins and regulate the information transfer process from tissue-specific DNA to RNA in thyroid hormone. In this information transfer process, transcription binding factors containing zinc bound to cysteine are involved. Besides, the increase of thyroid binding proteins increases serum thyroxine levels and Zn is also affected by this increase. In the studies conducted that different results have been determined regarding the effect of zinc on TSH, T₃ and T₄. The aim of this review is to evaluate whether zinc deficiency has an effect on thyroid dysfunction in accordance with current literature.

-
- 1 Assist. Prof.; Karadeniz Technical University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara/TURKEY, ORCID: 0000-0002-4458-8817, nazlinuraslan@ktu.edu.tr
 - 2 Assoc. Prof.; Ankara University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara/TURKEY, ORCID: 0000-0002-2664-4176, hulyardimci@gmail.com

1. INTRODUCTION

Triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4) are produced and secreted by the follicular cells of the thyroid, an endocrine gland. The homeostasis of the organism is maintained in large part by these hormones. They regulate lipid and glucose metabolism and allow metabolic adaptations to change in energy intake. Besides, these hormones regulate basal metabolism, thermogenesis, and oxidative metabolism (Duntas and Biondi, 2013; Carmona et al. 2014). Thyroid dysfunction affects all tissues in the body because these hormone receptors are located at several tissues that depend on appropriate cell function activities. Furthermore, adequate levels of these hormones are required inside the cell for the target tissues to function normally (Fernández-Real. et al. 2013; Biondi 2010). T_4 is the primary hormone produced by the thyroid gland. Yet, because thyroid hormones have a strong affinity for nuclear receptors, T_3 is biologically more active. Therefore, cell transformation is required by deiodinases from T_4 to T_3 to ensure the functional effectiveness of thyroid hormones (Marsili et al. 2011; Mahan et al. 2012).

Several trace elements are needed to maintain the synthesis and metabolism of thyroid hormones (Alvarez et al. 2015). The trace elements such as zinc (Zn) and copper (Cu) have important roles in regulating biological processes, maintaining normal thyroid function, and preventing thyroid diseases (Maret 2017). Zn acts as the cofactor of the enzyme involved in the conversion of T_4 to T_3 . Moreover, The transformation of pre-thyrotropin-releasing hormone involves zinc (TRH) (Baltaci et al. 2013). Thyroglobulin (Tg) and thyroid peroxidase (TPO) are two important thyroid-specific proteins and regulate the information transfer process from tissue-specific DNA to RNA in thyroid hormone. During the information transfer process, transcription binding factors containing zinc bound to cysteine. Besides, the increase of thyroid binding proteins increases serum thyroxine levels, as well as the Zn (Brandao-Net et al. 2016; Alvarez et al. 2015). It was reported that zinc levels of hypothyroid patients were decreased and hyperthyroid patients were increased compared to healthy individuals (Hanif et al. 2018). However, another study found no significant relationship between zinc levels and thyroid hormones in hypothyroidism and hyperthyroidism patients (Razei et al. 2019). Contradictory results were obtained in studies evaluating the effect of zinc on TSH, T_3 , and T_4 (Unnikrishnan and Menon 2011; Kolpak et al. 2015). This review aims to assess whether zinc deficiency has an impact on thyroid dysfunction in accordance with current literature.

2. THE PHYSIOLOGICAL AND METABOLIC ROLE OF ZINC

Zinc is the second most abundant transition metal in living organisms, as well as one of the most crucial trace elements for energy metabolism (Chasapis et al.2012). It serves as a cofactor for over 300 metalloenzymes involved in carbohydrate, lipid, and protein metabolism, including carbonic anhydrase, alcohol dehydrogenase, and alkaline phosphatase. Furthermore, zinc is a necessary component of zinc finger proteins, which control DNA transcription. (Franklin et al. 2011). The immune system, antioxidant activity, sensorineural function, structural stability of membranes, transcription, and endocrine function of polynucleotides-particularly thyroid hormone metabolism—are all dependent on zinc for proper operation (Hambidge et al. 2010). A healthy adult has 2-3 g of zinc in his body, and about 60% of it is in muscles, 20-30% in bone, 5% in liver, and 1.6% in the brain. However, dermal and follicular deposited Zinc is about 6% and is not involved in the metabolic processes of the body (Plum et al. 2010).

Only a small portion (about 0.5%) of total zinc is found in the blood circulation. Approximately 80% of blood Zinc is kept in erythrocytes and 16% in the plasma (Chasapis et al. 2012). Besides, 50% of intracellular zinc is in the cytoplasm, 30-40% in the nucleus, and 10% in the plasma membrane (Kambe et al. 2014).

Zinc homeostasis is governed by adaptive mechanisms that regulate mineral absorption as well as excretion. Zinc can be absorbed through simple diffusion, which depends on carrier proteins and concentration (Kambe et al. 2014). Zinc absorption occurs primarily in the proximal small intestine and is regulated by enterocyte carriers. Furthermore, the efficiency of absorption is affected by the luminal concentration of the mineral, as higher absorption rates occur when the amount of zinc in the diet is low (Hunt et al. 2008). The gut cell metallothionein is in charge of the homeostatic regulation of zinc absorption. Several factors, including glucocorticoids and high dietary zinc intake, can affect the gene expression of metallothionein. A cysteine-rich intestinal protein (CRIP) is another protein in the intestinal mucosa that acts as a zinc intracellular carrier and increases absorption rate in cases of deficiency. Zinc is absorbed into the circulation through the basolateral membrane of enterocytes. Thereafter, it binds to proteins and is transported to the liver where it is distributed to various target tissues. Zinc excretion occurs through kidneys, skin, epidermal shedding, and feces (Wang and Zhou, 2010).

The cellular homeostasis of zinc is achieved through complex regulation mechanisms via zinc carriers and metallothionein, which are essential for the absorption, distribution, storage, and flow proteins (Kambe et al. 2013). The SLC39 family, also known as ZIP (Zrt and Irt-like proteins), raises the cytoplasmic zinc concentration by extracting it from the extracellular medium or releasing it from vesicles. Zinc can perform physiological functions in plasma by controlling zinc flow from the cytoplasm to intracellular vesicles or extracellular space via the SLC30 family of ion carriers or ZnTs (Zinc carriers) (Zhao et al. 2013).

The daily zinc intake recommendation is the estimated amount of minerals required to replenish the zinc lost in the body (Hunt et al. 2008). The recommended dietary intake (Recommended Dietary Allowance - RDA) for Zn is 11 mg/day and 8 mg/day for males and females, respectively. The recommended zinc intake during pregnancy and lactation is 11 mg/day and 12 mg/day. The average rate of zinc and fetal tissue accumulation increases progressively in pregnant women, and it is necessary to increase the daily dietary zinc intake, as there is no change observed to balance the intestinal excretion of this mineral (IOM, 2001). Zinc is commonly found in animal foods such as meat, poultry, fish, liver, and seafood which are rich in proteins. Also, beans, soy, and whole grain products are excellent sources of this mineral in the diet (Cesar et al. 2005).

There is no agreement on which indicators are best for determining a population's zinc status. Nevertheless, this evaluation is carried out by measuring various biochemical indicators (Wieringa et al. 2015). Plasma zinc measurement is a widely used biomarker in population screening. This biochemical indicator better reflects the body's zinc status as it is instantly affected by hormonal changes and nutrient intake (Gibson et al. 2008). The measurement of erythrocyte zinc concentration does not reflect the recent level alterations due to the long half-life of erythrocytes. Therefore, it is used as a biochemical indicator to evaluate the previous state of zinc in the body (Santos et al. 2005). However, several factors like infection, inflammation, hemolysis, stress, and homeostasis may change the plasma zinc level which may lead to false determinations. Moreover, the amount of zinc in erythrocytes showed instability in a population study, hence, lead to misinterpretation of the results due to these factors (Pereira et al. 2009).

Recently, there is no universally accepted method to determine the amount of zinc required in an adequate and balanced diet to deeply enlighten the possible relationships between this trace element and chronic diseases. Nevertheless, future developments in genome and proteome analysis

technology may improve our understanding of cellular zinc homeostasis and lead to the identification of new markers for the assessment of zinc.

3. ZINC AND THYROID METABOLISM

Although the effect of zinc on thyroid metabolism is not fully explained, it is thought to affect thyroid metabolism through the synthesis and functioning of thyroid hormones (Civitareale et al. 1994; Mahmoodianfard et al. 2015). There are two important proteins specific to the thyroid. These proteins are thyroglobulin (Tg) and thyroperoxidase. Tg is the precursor of T_3 and T_4 and, thyroperoxidase is the enzyme that catalyzes iodine to Tg. These two proteins regulate the process of information transfer from tissue-specific DNA to RNA in the thyroid hormone (Dumont et al. 1992). There are zinc-related transcription binding factors (TTF1-TTF2) required for gene replacement in the thyroid hormone (Civitareale et al. 1994). TTF 2 is required for Tg and thyroperoxidase proteins and contains Zn. Zn uptake alters the binding of TTF 2 to RNA. Besides, TPO and Tg activity decrease due to decreased TTF2 activity (Lang et al. 1992).

Zn functions as a regulator of thyroid hormone metabolism and is necessary for TRH synthesis. It binds to T_3 nuclear receptor and mediates gene transcription. Zinc can also affect TSH synthesis in the anterior pituitary. Furthermore, it serves as a crucial transcription factor for the expression of proteins linked to the production of thyroid hormones. (Baltacı et al. 2013; Nishiyama et al. 1994). It has binding sites for Thyroglobulin and thyroperoxidase genes' transcription factors, particularly thyroid transcription factors 1 and 2 (TTF-1 and TTF-2) have crucial roles in gene transcription. TTF 2 is a zinc finger protein that binds to DNA and regulates the redox status of the cell (Civitareale et al. 1994).

T_3 and T_4 are hormones secreted by the thyroid gland that are crucial for preserving cell homeostasis (Severo et al. 2019). The increase of thyroid binding proteins increases serum thyroxine levels, and zinc, as well (Hartoma ve ark., 1979). The T_3 is formed by the deiodination of T_4 (Mahmoodianfard et al. 2015). Deiodinase enzymes (D1-D2-D3) contain three selenoproteins and are involved in the conversion of T_4 to T_3 . Zinc functions as the cofactor of the deiodinase enzyme (Marsili et al. 2011; Larsen and Zavacki, 2012). Chen et al. (1998) reported that hepatic type I deiodinase enzyme activities decrease in obese and weak rats fed with a zinc-rich diet. Similarly, in another study, it was stated that the conversion of serum T_4 to T_3 was decreased in rats fed with a zinc-deficient diet (Fujimoto et al. 1986). Conversely, there are also studies that found increased or similar hepatic deiodinase activities

after zinc supplementation (Eybl et al. 2008; Dhawan et al. 2007). Zinc is the cofactor of type II deiodinase, the most active enzyme for the conversion of T_4 to T_3 in humans (Brandão-Neto et al. 2006; Nishiyama et al. 1994; Fujimoto et al. 1986).

Zn is also involved in the TRH conversion of preprothyrotropin-releasing hormone (Mahmoodianfard et al. 2015). TRH secreted from the hypothalamus stimulates the release of TSH in the anterior pituitary and is also involved in T_3 production (Wada King 1986). Morley et al. (1980), found lower T_3 and T_4 levels in zinc-deficient rats compared to those fed with the appropriate amount of zinc (Morley et al. 1980). Ertek et al. stated a positive correlation between serum zinc concentrations and free T_3 in euthyroid participants, and also found a positive correlation between TSH and serum zinc levels in women with normal thyroid function, nodular goiter and autoimmune thyroid (Ertek et al. 2013). In contrast, Brandão-Neto et al. (2006) reported that single-dose oral zinc intake in healthy men did not affect TSH concentrations (Brandão-Neto et al. 2006). A study from Iran included 110 thyroid patients and found a significant decrease in zinc levels of hypothyroid patients compared to healthy individuals. It was determined that there was a relationship between diminished zinc levels and decreased thyroid functions due to the delayed TRH synthesis, decreased T_3 , T_4 and TSH levels,, and insufficient conversion of T_4 to T_3 (Rezaei et al. 2019). Similarly, Marques et al. (2010) showed that seven cyclists with low zinc values aged between 24-40 years had a negative relationship between zinc supplement and T_4 , but positive between T_3 (Marques et al. 2010). That was explained by the increased activity of type I diotironin 5-P deiodinase which is responsible for the conversion of T_4 and T_3 . However, zinc supplementation did not cause any significant impact on TSH, T_3 , and T_4 values. Moreover, cessation of the zinc supplementation was shown to be positively correlated with the plasma zinc level. In summary, zinc was reported to take place in thyrotropin-releasing hormone synthesis, anterior pituitary, TSH synthesis, T_3 production, and inhibition of deiodinases (Ertek et al. 2010; Raynério Costa and Marreiro, 2006).

The role of zinc finger proteins in mediating site-specific binding to target response elements and receptor dimerization at thyroid hormone receptors has been demonstrated. As a result, thyroid hormone receptor mutations that impair zinc finger function may affect receptor dimerization or DNA binding capacity. (Nagaya et al. 1996). A seven-year-old boy with a zinc finger protein 764 (ZNF764) mutation was found to have higher serum TSH levels and mRNA expression against lower thyroid hormones compared to normal individuals. However, he had thyroid hormone

receptors that were sufficiently expressed. Therefore, According to a report, the interaction of the thyroid hormone receptor coactivators required for the start of the transcriptional activity of zinc finger proteins can account for this resistance to thyroid hormones (Nagaya et al. 1996).

Zinc also protects against cadmium-induced thyroid dysfunction by lowering metal concentrations, maintaining gland weight, and restoring thyroid hormone concentrations to normal levels following an ethanol-rich meal (Baltacı et al. 2004; Pathak et al. 2011). The Zn supplementation in overweight and obese women with hypothyroidism increases serum free T_3 levels (Mahmoodianfard et al. 2015). Since thyroid hormones are closely related to metabolism, T_4 levels decrease when zinc intake is insufficient. However, another study with patients with hypothyroidism and hyperthyroidism, no significant relationship between zinc levels and thyroid hormones was detected (Mahmoodianfard et al. 2015). Błazewicz et al (2010) found that patients with nodular goiter (41.83 ± 7.19 mg / g) had lower serum zinc levels than the control group (101.30 ± 10.90 mg / g) (Błazewicz et al. 2010). It was also reported that serum zinc levels were decreased, and excessive urine excretion was observed in goiter patients (Kandhro et al. 2009). Besides, zinc may also take place in maintaining the volume and shape of the thyroid gland (Ertek et al. 2010; Hammouda et al. 2008). An animal study on mice revealed that zinc deficiency caused to significant structural changes in cells that provide cell apoptosis in follicular cells of the thyroid gland (Ruz et al. 1999). It is well-known that zinc is an important cofactor of superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity, it is also crucial to maintain antioxidant balance in the thyroid gland (Ertek et al. 2010; Galazyn-Sidorczuk et al. 2012).

4. CONCLUSION

Zinc is crucial for human health. Its insufficiency is more common particularly excessive grain consuming populations. It has crucial roles in various metabolic reactions, especially in thyroid hormone metabolism. However, the interactions of zinc with thyroid hormones are not exactly explained. Therefore, Future research should clarify the mechanisms by which zinc regulates the metabolism of thyroid hormones and its significance in the management of diseases linked to thyroid gland dysfunction.

References

- Alvarez-Salas, E., Alcántara-Alonso, V., Matamoros-Trejo, G., Vargas, M. A., Morales-Mulia, M., and De Gortari, P. (2015). Mediobasal hypothalamic and adenohipophyseal TRH-degrading enzyme (PPII) is down-regulated by zinc deficiency. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *46*, 115-124.
- Baltaci, A.K., & Belviranlı, M. (2013a). Serum levels of calcium, selenium, magnesium, phosphorus, chromium, copper and iron—their relation to zinc in rats with induced hypothyroidism. *Acta Clinica Croatica*, *52* (2.), 151-156.
- Baltaci, A. K., Mogulkoc, R., and Belviranlı, M. (2013b). L-thyroxine-induced hyperthyroidism affects elements and zinc in rats. *Bratislavske lekarske listy*, *114* (3), 125-128.
- Biondi, B. (2010). Thyroid and obesity: An intriguing relationship. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *95*, 3614.
- Błażewicz, A., Dolliver, W., Sivsammie, S., Deol, A., Randhawa, R., Orlicz-Szcześna, G., and Błażewicz, R. (2010). Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography. *Journal of Chromatography B*, *878* (1), 34-38.
- Brandão-Neto, J., Saturnino, A. C. R. D., Leite, L. D., de Medeiros Rocha, É. D., Marcos, C. M. P., da Silva, C. A. B., and da Cunha Medeiros, A. (2006). Lack of acute zinc effect on thyrotropin-releasing hormone-stimulated thyroid-stimulating hormone secretion during oral zinc tolerance test in healthy men. *Nutrition Research*, *26* (10), 493-496.
- Carmona, Y. V., Coria, M. J., Oliveros, L. B., and Gimenez, M. S. (2014). Hypothyroidism and oxidative stress: differential effect on the heart of virgin and pregnant rats. *Hormone and Metabolic Research*, *46*(01), 14-20.
- Cesar, T. B., Wada, S. R., and Borges, R. G. (2005). Zinco plasmático e estado nutricional em idosos. *Revista de Nutrição*, *18* (3), 357-365.
- Chasapis, C. T., Loutsidou, A. C., Spiliopoulou, C. A., and Stefanidou, M. E. (2012). Zinc and human health: an update. *Archives of Toxicology*, *86* (4), 521-534.
- Chen, M. D., Lin, P. Y., and Lin, W. H. (1998). Zinc supplementation on serum levels and hepatic conversion of thyroid hormones in obese (ob/ob) mice. *Biological Trace Element Research*, *61* (1), 89-96.
- Civitareale, D., Saiardi, A., and Falasca, P. (1994). Purification and characterization of thyroid transcription factor 2. *Biochemical Journal*, *304* (3), 981-985.

- Dhawan, D., Singh Baweja, M., and Dani, V. (2007). Zinc sulphate following the administration of iodine-131 on the regulation of thyroid function, in rats. *Hell J Nucl Med*, 10 (3), 167-71.
- Duntas, L. H., and Biondi, B. (2013). The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid*, 23 (6), 646-653.
- Ertek, S., Cicero, A. F., Caglar, O., and Erdogan, G. (2010). Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones*, 9 (3), 263-268.
- Eybl, V., Kotyzová, D., Sýkora, J., Topolčan, O., Pikner, R., Mihaljevič, M., and Glattre, E. (2007). Effects of selenium and tellurium on the activity of selenoenzymes glutathione peroxidase and type I iodothyronine deiodinase, trace element thyroid level, and thyroid hormone status in rats. *Biological Trace Element Research*, 117 (1-3), 105-114.
- Fernández-Real, J. M., Corella, D., Goumidi, L., Mercader, J. M., Valdés, S., Martínez, G. R., and Gonzalez, M. M. (2013). Thyroid hormone receptor alpha gene variants increase the risk of developing obesity and show gene–diet interactions. *International Journal of Obesity*, 37(11), 1499- 1505.
- Franklin, R. B., Levy, B. A., Zou, J., Hanna, N., Desouki, M. M., Bagasra, O., and Costello, L. C. (2012). ZIP14 zinc transporter downregulation and zinc depletion in the development and progression of hepatocellular cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 43 (2), 249-257.
- Fujimoto, S., Indo, Y., Higashi, A., Matsuda, I., Kashiwabara, N., and Nakashima, I. (1986). Conversion of thyroxine into tri-iodothyronine in zinc deficient rat liver. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 5 (5), 799-805.
- Galażyn-Sidorczuk, M., Brzóska, M. M., Rogalska, J., Roszczenko, A., and Jurczuk, M. (2012). Effect of zinc supplementation on glutathione peroxidase activity and selenium concentration in the serum, liver and kidney of rats chronically exposed to cadmium. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26 (1), 46-52.
- Gibson, R. S., Hess, S. Y., Hotz, C., and Brown, K. H. (2008). Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *British Journal of Nutrition*, 99 (S3), S14-S23.
- Hambidge, K. M., Miller, L. V., Westcott, J. E., Sheng, X., and Krebs, N. F. (2010). Zinc bioavailability and homeostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91 (5), 1478S-1483S.
- Hammouda, F., Messaoudi, I., El Hani, J., Baati, T., Saïd, K., and Kerkeni, A. (2008). Reversal of cadmium-induced thyroid dysfunction by selenium,

- zinc, or their combination in rat. *Biological trace element research*, 126 (1-3), 194.
- Hanif, S., Ilyas, A., and Shah, M. H. (2018). Statistical evaluation of trace metals, TSH and T₄ in blood serum of thyroid disease patients in comparison with controls. *Biological trace element research*, 183 (1), 58-70.
- Hartoma, R., Sotaniemi, E. A., and Määttänen, J. (1979). Effect of zinc on some biochemical indices of metabolism. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 23(4), 294-300.
- Hunt, J. R., Beiseigel, J. M., and Johnson, L. K. (2008). Adaptation in human zinc absorption as influenced by dietary zinc and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(5), 1336-1345.
- Institute of Medicine. (2001). *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, DC, USA.
- Kambe, T., Hashimoto, A., and Fujimoto, S. (2014). Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71 (17), 3281-3295.
- Kandhro, G. A., Kazi, T. G., Afridi, H. I., Kazi, N., Baig, J. A., Arain, M. B., and Syed, N. (2009). Effect of zinc supplementation on the zinc level in serum and urine and their relation to thyroid hormone profile in male and female goitrous patients. *Clinical Nutrition*, 28 (2), 162-168.
- Kolpak, E. P., Kabrits, S. A., and Bubalo, V. (2015). The follicle function and thyroid gland cancer. *Biology and Medicine*, 7 (1), 1-6.
- Lang, J. M., Dreger, Z. A., and Drickamer, H. G. (1992). High-pressure studies of photoluminescence and thermoluminescence of copper and chloride doped zinc sulfide phosphors using laser selection excitation. *The Journal of Physical Chemistry*, 96 (1), 85-89.
- Larsen, P. R., and Zavacki, A. M. (2012). Role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *European Thyroid Journal*, 1 (4), 232-242.
- Mahan, L. K., Escott-Stump, S., and Raymond, J. L. (2012). *Krause alimentos, nutrição e dietoterapia* 13 edition 1227 pp., Elsevier. Rio de Janeiro, Brasil.
- Mahmoodianfard, S., Vafa, M., Golgiri, F., Khoshniat, M., Gohari, M., Solati, Z., and Djalali, M. (2015). Effects of zinc and selenium supplementation on thyroid function in overweight and obese hypothyroid female patients: a randomized double-blind controlled trial. *Journal of the American College of Nutrition*, 34 (5), 391-399.
- Maret, W. (2017). Zinc in cellular regulation: The nature and significance of “zinc signals”. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2285.

- Marques, L. F. J., Donangelo, C. M., Franco, J. G., Pires, L., Luna, A. S., Casimiro-Lopes, G., and Koury, J. C. (2011). Plasma zinc, copper, and serum thyroid hormones and insulin levels after zinc supplementation followed by placebo in competitive athletes. *Biological Trace Element Research*, 142 (3), 415-423.
- Marsili, A., Zavacki, A. M., Harney, J. W., and Larsen, P. R. (2011). Physiological role and regulation of iodothyronine deiodinases: a 2011 update. *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(5), 395-407.
- Morley, J. E., Gordon, J., and Hershman, J. M. (1980). Zinc deficiency, chronic starvation, and hypothalamic-pituitary-thyroid function. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 33 (8), 1767-1770.
- Nagaya, T., Kopp, P., Kitajima, K., Jameson, J. L., and Seo, H. (1996). Second zinc finger mutants of thyroid hormone receptor selectively preserve DNA binding and heterodimerization but eliminate transcriptional activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 222 (2), 524-530.
- Nishiyama, S., Futagoishi-Suginohara, Y., Matsukura, M., Nakamura, T., Higashi, A., Shinohara, M., and Matsuda, I. (1994). Zinc supplementation alters thyroid hormone metabolism in disabled patients with zinc deficiency. *Journal of the American College of Nutrition*, 13 (1), 62-67.
- Pereira, T. C., and Hessel, G. (2009). Deficiência de zinco em crianças e adolescentes com doenças hepáticas crônicas. *Revista Paulista de Pediatria*, 27 (3), 322-328.
- Plum, L.M., Rink, L., and Haase, H. (2010). The Essential toxin: Impact of Zinc on Human Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7 (4), 1342-1365.
- Raynério Costa, M., and Marreiro, D. D. N. (2006). Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. *Revista de Nutrição*, 19(4), 501-510.
- Rezaei, M., Javadmoosavi, S. Y., Mansouri, B., Azadi, N. A., Mehrpour, O., and Nakhaee, S. (2019). Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environmental Science and Pollution Research*, 26 (35), 35787-35796.
- Ruz, M., Codoceo, J., Galgani, J., Munoz, L., Gras, N., Muzzo, S., and Bosco, C. (1999). Single and multiple selenium-zinc-iodine deficiencies affect rat thyroid metabolism and ultrastructure. *The Journal of Nutrition*, 129 (1), 174-180.
- Santos, H. G. D., Sardinha, F. A. A., and Colli, C. (2005). Zinco eritrocitário (validação de um método de análise) e zinco dietético na avaliação do

- estado nutricional de mulheres adultas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 41 (2), 205-213.
- Severo, J. S., Morais, J. B. S., de Freitas, T. E. C., Andrade, A. L. P., Feitosa, M. M., Fontenelle, L. C., and do Nascimento Marreiro, D. (2019). The role of zinc in thyroid hormones metabolism. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 89, 80-88.
- Unnikrishnan, A. G., and Menon, U. V. (2011). Thyroid disorders in India: An epidemiological perspective. *Indian journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(Suppl2), S78.
- Wang, X., and Zhou, B. (2010). Dietary zinc absorption: a play of Zips and ZnTs in the gut. *IUBMB Life*, 62(3), 176-182.
- Wieringa, F. T., Dijkhuizen, M. A., Fiorentino, M., Lailou, A., and Berger, J. (2015). Determination of zinc status in humans: which indicator should we use?. *Nutrients*, 7(5), 3252-3263.
- Zhao, L., Xia, Z., and Wang, F. (2014). Zebrafish in the sea of mineral (iron, zinc, and copper) metabolism. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 33.

Doku Biyokimyası

Yusuf Öztürk¹

Hüseyin Fatih Gül²

Özet

Bitkilerin, hayvanların ve insanların organları, aynı kökten gelen, birbirleriyle çok yakın ilişkiler içinde olan, aynı şekil ve yapıya sahip, aynı işlevi yerine getiren hücrelerin bir araya gelmesinden oluşan ‘dokulardan’ oluşur. Hücre bölünmesi doku oluşumu ile sonuçlanır. Tek hücreli organizmalarda bölünen hücreler, yeni bir birey oluşturmak için birbirlerinden bölünürler. Çok hücreli organizmalarda ise bölünen hücreler, plazmodezma (plazmatik köprüler) gibi madde ve uyarıların geçişini sağlayan geçitler gibi bileşenlerle birleşerek birbirlerinden ayrılmayıp dokuları oluştururlar. Organlar, çeşitli dokuların füzyonunun yanı sıra belirli işlev ve süreçlerin bir sonucu olarak gelişir. Her organ, temel görevini yapan doku ve bu dokunun normal çalışması için gerekli olan diğer dokulardan oluşur. Rejenerasyon, dokuların başka bir özelliğidir. Bu sayede herhangi bir nedenle doku kaybı olursa, kaybedilen dokuyu telafi etmek için yeni doku oluşturulur. Sağlıklı bir vücutta, taze oluşturulmuş hücreler yaşlanmaya ve hasarlı hücrelere karşı koyar. Fizyolojik yenilenme bu duruma verilen addır. İnsan vücudu dört farklı doku türünden oluşur: epitel, bağ ve destek, kas ve sinir. Bu dokuların biyokimyasal yapısı ve işleyişi bu bölümde anlatılmıştır.

DOKULAR

İnsan vücudunda yaklaşık olarak 200 farklı cins hücre mevcuttur. Bu hücreler çeşitli işlevleri üstlenmek üzere kendi aralarında gruplara ayrılırlar.

Bir ya da daha fazla fonksiyon gerçekleştirmek için organize olmuş hücre gruplarına doku (tissue) denilir. Dokular intersellüler materyal ile kaplanmış özelleşmiş hücre gruplarıdır.

1 Ardahan Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0002-1476-0524, yusufozturk@ardahan.edu.tr

2 Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.B.D, ORCID: 0000-0002-9828-1298, fth_2323@hotmail.com

İntersellüler matriks, amorf ve fibröz intersellüler maddelerden meydana gelir. Bir araya gelen bu dokular organları oluşturur.

Çeşitli vücut organlarının genel görünümündeki, yapısal düzenlerindeki ve fizyolojik özelliklerindeki farklılıklara rağmen organları oluşturan dokular dört temel grup halinde sınıflandırılmıştır.

- Epitel Dokusu: Vücut yüzeyini örter ve vücut boşluklarını doldurur
- Bağ Dokuları: Diğer üç ana dokunun altında yer alır ve onları destekler
- Kas Dokusu: Kasılabilen hücrelerden meydana gelir ve hareket sağlar
- Sinir Dokusu: Vücudun kontrolü için vücuda dışarıdan ve içeriden gelen bilgiyi alır, taşır ve birleştirip düzene sokar (Eşrefoğlu,2009)

BAĞ VE DESTEK DOKUSU

Bağ dokusu, memeli dokuları içindeki hücrelerin arasında bulunan ve onlara destek sağlayan kompleks bir yapıdır.

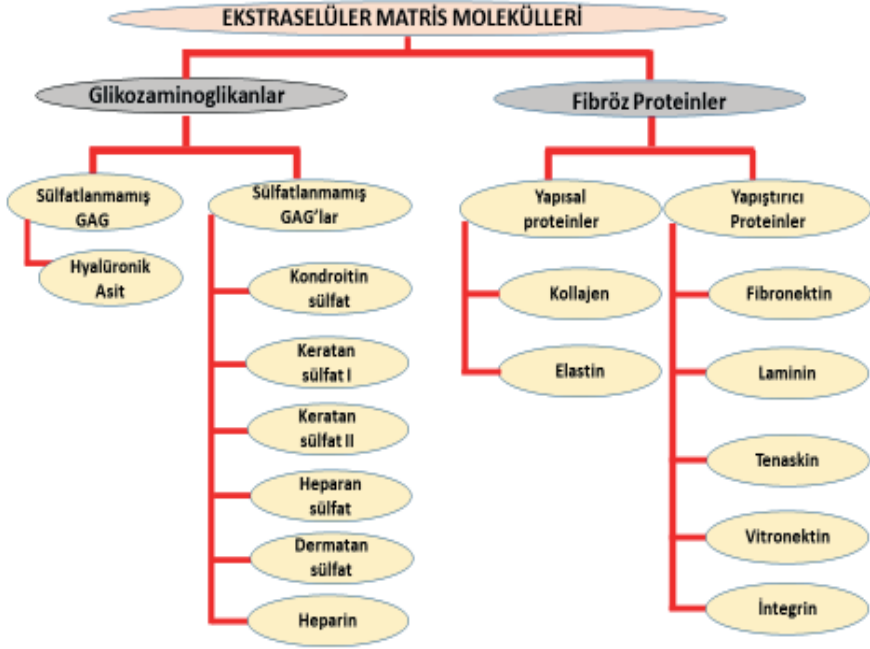
Kemik, kıkırdak, tendonlar, fibröz, deri, damar duvarında dağılım alanı gösteren bağ dokusunun hücrelerinden meydana gelen yapıya hücre dışı (ekstrasellüler) matriks; ECM adı verilir.

Bu yapı hücre tabakası altında ince bir destek tabakası oluşturur (Konukoğlu,2016).

ECM Görevleri

- ✓ Birçok hücreyi sarar.
- ✓ Bağ dokusunun özelliği ve işleyişi büyük çoğunlukta burada belirlenir.
- ✓ Hücreler arasındaki boşlukları doldurarak hücrelerin birbirlerine bağlanmasına yardımcı olur
- ✓ İskelet dokusuna dayanıklılık ve sertlik verir
- ✓ Hücrelerin çoğalmasını düzenler

ECM; Proteinler, proteoglikanlardan ve bir dizi glikoprotein yapıları moleküllerden oluşur (Konukoğlu,2016).



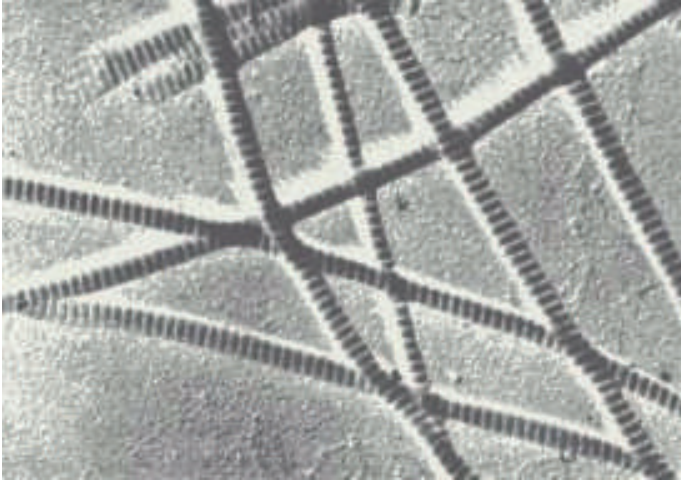
ECM Proteinleri

Kollajen

Kaynatıldığı zaman jelatin veren bağ dokusu proteini olarak tanımlanmıştır. Total vücut proteininin %30'unu, vücut ağırlığının %6'sını oluşturur. Kollajen, glikoprotein yapısında olup polipeptidlerin birleşmesi sonucunda 28 farklı kollajen tipi elde edilmiştir.

Kollajen molekülleri prolin, lizin ve glisin amino asitlerini ihtiva eder. Mekanik etkilere karşı dayanıklıdır fakat esneme özelliği yoktur (Onat,2006).

Kıkırdak, kemik ve deride yer alan kollajen hücre dışında fonksiyon gösteren proteinlerdendir (Konukoğlu,2016).



Deriden elde edilen kollajen lifleri (Konukoğlu,2016)

Kollajen Tipleri

Kollajen polipeptidlerinin birleşmesi sonucunda farklı kollajen tipleri meydana gelmiştir. Tüm vücut kollajenleri arasında en büyük kısmı %70 ile Tip 1, 2 ve 3 kollajenleri oluşturmaktadır.

Kollajen Tipi	Kollajen Doku Dağılımı
<i>Fibril Oluşturan Kollajenler</i>	
Tip I	Deri, kemik, damar, kornea, tendon
Tip II	Kıkırdak, intervertebral disk
Tip III	Damar, fetal deri
<i>Ağ Oluşturan Kollajenler</i>	
Tip IV	Böbrek ve akciğerlerdeki membranlar
Tip V	Skuamöz epitelin altında
<i>Fibrille İlişkili Kollajenler</i>	
Tip IX	Kıkırdak
Tip XII	Tendon, ligaman diğer dokular

Kollajen Tipleri (Konukoğlu,2016)

Kollajen Sentezi

Kollajenin öncü molekülleri fibroblastlarda, osteoblastlarda ve kondroblastlarda bulunur ve daha sonra ekstrasellüler matrikse salınır. Kollajen hücre içerisine ve hücre dışında meydana gelen proteinlerinde oluşan yapısal değişiklikler neticesinde fibriller yapıyı kazanır. Bundan dolayı sentezi hücre içi ve hücre dışı olarak iki şekilde gerçekleşir (Paşaoğlu H,2017)

Hücre içi

Kollajenin yapısındaki α polipeptit zincirleri ribozomlarda preprokollajen şeklinde sentez edilir. Pre yapısı yapısı endoplazmik retikulum içerisine polipeptit zincirinin geçişinde sinyal peptidi gibi davranış sergiler ve ER içine girince bu sinyal peptidi yıkıma uğrayarak prokollajen meydana gelir. Prokollajende, polipeptid zincirinin iki tarafında yer alan N ve C terminal propeptid olarak isimlendirilen bölge, tekrarlayan yapı bulundurmayan nonkollajenöz yapısındadır. Prokollajen, endoplazmik retikuluma ve daha sonradan geçtiği golgi cisimciğinde bazı değişiklikler gösterir (Nelson L,2016). Bu değişiklikler;

Prolin ve lizin rezidülerinin hidroksilaz enzimleriyle hidroksilasyonu,

Glikoliz ve galaktozil transferaz enzimleriyle hidroksilizin rezidülerinin glikolizasyonu

Oksidaz e disülfid izomeraz enzimleriyle sistein rezidüleri arasında disülfid köprülerinin meydana gelmesi.

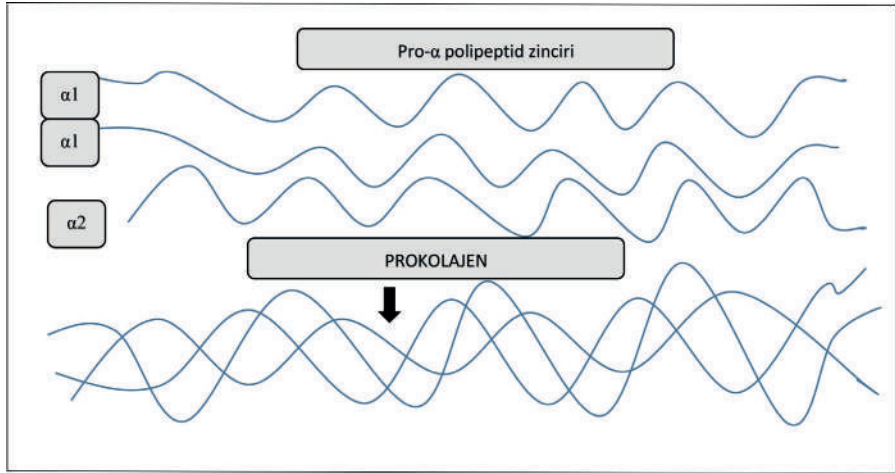
Bu değişiklikler neticesinde üç prokollajen moleküllü bir araya gelerek triple helix yapısını oluşturur. Prokollajenler arasında karboksi terminal ucundan başlayarak disülfid bağlarının oluşması triple helix yapımında önem arz eder. Fakat triple helix yapısının sağlamlığını kolaylaştıran önemli bağlar glisin ve prolin arasında oluşan hidrojen bağlarıdır (Paşaoğlu H,2017).

Hücre dışı

Prokollajen yapısında olan triple helix, salgı keseciklerinden hücre dışına salgılanır. ECM'deki spesifik prokollajen peptidazlar aracılığıyla N ve C terminal propeptid yapıları yıkılır ve peptit zincirinin uçlarında telopeptid adı verilen kısa nonkollajenöz yapılar kalır. Böylelikle tropokollajen olarak adlandırılan olgunlaşmış kollajen moleküllü elde edilmiş olur (Harvey R,2014).

ECM'de oluşan tropokollajenler üzerinde bazı değişiklikler meydana gelir. Moleküllerin üzerindeki lizil ve hidroksilizil rezidülerinde lizil oksidaz enzimiyle oluşan bu değişiklikler, tropokollajen molekülleri arasında kovalent

çapraz bağ oluşumuna yol açar. Bu bağlar sayesinde öncelikle kollajen fibrilleri, daha sonra kollajen fiberleri oluşur (Paşaoğlu H,2017).



Hücre içerisinde kollajen sentezi (Paşaoğlu H,2017)

Kollajen Metabolizma Hastalıkları

Kollajen sentezinde kullanılan enzimlerin ve kofaktörlerin eksikliğinde kollajen yapısı bozulur. Kollajen yenilenme sayısı büyüme ve gelişme çağında hızlı, erişkinlik dönemindeyse oldukça yavaştır. Genellikle kemik tutulumuna neden olan hastalık durumlarında kollajen yıkımı artar. Otoimmün bazı hastalıklarda ise vücudun kendine karşı oluşturduğu inflamasyon nedeniyle kollajen yapısında bozulmalar gerçekleşir (Gürdöl F,2019)

Kollajen tipi	Kollajen Bozuklukları	Etkilenen Dokular
Tip I	Osteogenesis imperfecta Ehlers-Danlos Sendromu Osteoporoz	Kemik,dermiş,tendon,ligament
Tip II	Kondroplaziler Osteoartrit	Kıkırdak,vitreus
Tip III	Ehlers-Danlos Sendromu	Dermiş,kan damarları,barsak
Tip IV	Alport Sendromu	Bazal membran
Tip V	Ehlers-Danlos Sendromu	Kemik,dermiş,kornea,plasenta
Tip VII	Epidermolizis Bulloza	Dermiş,mesane

Kollajen bozuklukları ve doku dağılımı (Paşaoğlu H,2017)

Elastin

Elastinin bağ dokusundaki görevi esneklik sağlamaktır. Elastin, ligamanlarda, geniş damarların duvarlarında, ses tellerinde, deride, tendonlarda, akciğerlerde yer alır. Elastin lifleri normal uzunluklarının birkaç katına kadar uzayabilir ve germe kuvveti ortadan kaldırılınca tekrar eski haline döner (Yeo G.C,2015).

Elastinin spesifik yeri kıkırdak dokusudur.

- Çözünmeyen protein polimerlerinden meydana gelir.
- Elastin başlıca glisin, alanin ve valin gibi mikro aminoasit kalıntılarından oluşur.
- Kollajene benzeyen yönü glisin ve alaninden zengin olmasıdır.
- Elastinde hidrosiprolin çok az miktarda bulunurken, hidrosilizin ise hiç bulunmaz
- Elastin ayrıca karbonhidrat içermez. Bu elastini kollajenden ayıran önemli farklardan biridir.

Elastin Sentezi

Tropoelastinler elastik liflerin temel yapı üniteleridir. Fazla uzayıp kısalmalarından dolayı kollajenin aksine lastiğimsi bir yapıdadır.

Tropoelastin bir polipeptid zincirinden meydana gelir ve nonpolar amino asitleri ihtiva eder.

Olgun elastin, elastin polipeptid zincirlerini bir ağına bağlayan kovalan çapraz bağlar içerir.

Tropoelastindeki lizin yan zincirleri lizil oksidaz enzimiyle birlikte allizin kalıntılarını meydana getirir.

Daha sonra üç ayrı elastinden gelen allizil kalıntısı ve farklı bir elastinden gelen lizin kalıntıları kovalent bağ yaparak desmozini oluşturur.

Elastini parçalayan enzim elastaz enzimidir (Yeo G.C,2015).

α 1- Antitripsin ve Elastin Yıkımı

Kan ve diğer vücut sıvıları α 1- Antitripsin proteinini içerir. Bu proteinler proteolitik enzimlerin inhibe edilmesini sağlar. α 1- Antitripsin , nötrifil elastazını inhibe ederek, alveoler duvar elastininin yıkılımına engel olur. α 1- Antitripsin eksikliğinde amfizem ve ileri vakalarda siroza yol açabilir (Konukoğlu,2016).

Proteoglikanlar

Proteoglikanlar, kovalent bağlı glikozaminoglikanlar içeren peptid zincirlerinden oluşur. Yapılarında % 95 karbonhidrat, % 5 oranında protein bulunur. Hyalüronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat I ve II, heparin, heparan sülfat ve dermatan sülfat olmak üzere yedi çeşit glikozaminoglikan (GAG) vardır (Wang H,2017).

Yüksek miktarda polianyon ve hidroksil içermelerinden dolayı fazla miktarda su ve katyonu bağlarlar.

ECM Glikoproteinleri

Fibronektin

ECM için adhesif glikoproteinlerdendir. Plazmada çözünür formda yer alır.

Yapısında disülfid bağıyla bağlanmış benzer iki polipeptid zincir vardır.

Bağ dokusunda bulunan fibroblastlar tarafından sentez edilir. Ayrıca, yara iyileşmesi, homeostaz metastaz, ve doku gelişiminin kontrolünde görev alır (Wolanska KI,2015).

Fibrinojen ve kollajenin makrofajlara bağlanması ve fibroblastların fibrin pıhtılarının retraksiyonunu düzenler (Konukoğlu,2016).

Laminin

Laminin, temel zarların önemli glikoprotein bileşeni, iyi bir yapışma molekülü olarak tanınır. Epitel hücrelerinin tutanmasını sağlar ve 3 zincirden meydana gelir (Konukoğlu, 2016).

Laminin hücre yüzey reseptörlerine ve diğer matris proteinlerine bağlanarak ECM oluşumuna dahil olur.

Hücrenin adezyonundan, hareketinden ve farklılaşmasından sorumludur (Kalaycı T,2018).

Fibrillin

Fibroblastlar tarafından sentezlenen ve ECM'ye salınan bir glikoproteindir.

Aortada, lenste, periostta yer alır ve esnek liflerle ilişkilidir.

Fibrillin sentezinin bozulmasına yol açan bir mutasyonla ilişkili olup genel olarak 15. kromozomdaki FBN-1 genindeki hasar Marfan sendromu adı verilen kardiyovasküler bir hastalığa neden olur (Thomson J,2019).

Trombospondin

Trombospondin (TSP) trombositler, megakaryositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, fibroblastlar, pnömositler, makrofajlar, monositler ve tümör hücreleri tarafından salgılanan adhesiv özellik gösteren bir tür glikoproteindir (Batman A,2015).

TSP'nin tümör metastazında çok önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Düz kas hücrelerinin çoğalmasında görev alır (Konukoğlu,2016).

Vitronektin

Vitronektin, serum, hücre dışı matris ve kemikte bol bulunan hemopexin ailesinin bir glikoproteindir. Trombositlerin ECM'ye tutunmasını sağlayarak hemostazda rol alır (Capone C,2016).

İntegrinler

Vitronektin reseptörü olan integrin, 5 alt birimden oluşan bir heteromerdir. Bu alt birimler 2 tane α ve 3 β tane şeklindedir. Bu polipeptid zincirleri birbirine disülfid bağlarıyla bağlanmıştır. ECM'den gelen uyarıların hücre içerisine iletilmesinden ve moleküllerin ECM'ye tutunmasında görev alır (Albert B,2015).

Kollajene, fibronektin, vitronektin ve laminine bağlanan integrinler, trombositlerin kümeleşmesi ve yaraların iyileşmesi için de gereklidir (Konukoğlu,2016).

KAS BİYOKİMYASI

Kas dokusu kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştüren ve kasılma yapabilen bir dokudur. Vücut kütesinin yaklaşık %40'ını oluşturan kaslar vücut yakıtlarının ve ATP'nin tüketicisi konumundadır.

Kas dokusu mezoderm tabakadan gelişir ve lifini oluşturan hücrelere miyoblast denilir (Konukoğlu,2016).

Kaslarda önemli miktarlarda filamentöz yapısındaki aktin ve miyozin proteinleri yer alır. Bu proteinler Ca^{+2} varlığında ATP kullanarak kas kasılmasında görevlidir

İnsan vücudunda iskelet, kalp ve düz kas hücresi olmak üzere üç çeşit kas hücre tipi yer alır. İskelet ve kalp kası mikroskopta çizgili bir görüntü sergiler, bundan dolayı bu kaslara *çizgili kaslar* adı verilir. İskelet kası istemli sinir denetiminde olmasına rağmen hem kalp hem de düz kasların denetimi istemsizdir.

Düz kaslar sindirim sistemi, solunum sistemi, ürogenital sistem, damarlar, deri ve gözde yer alır ve hızlı kasılabilen tüünit kaslar ve yavaş kasılan visseral düz kaslar olarak da kategorize edilir. Düz kaslar ve kalp kası otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır (Onat,2006).

Kas yapısı

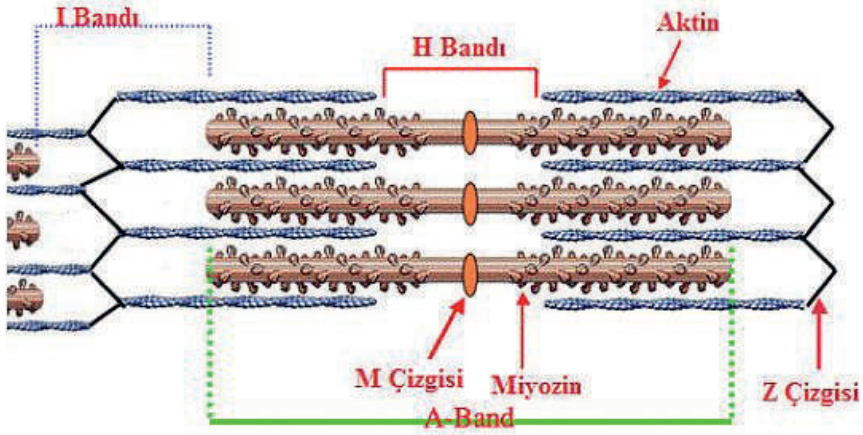
Çizgili kas hücrelerine miyozit adı verilir. Hücre elektriksel olarak uyarılabilen sarkolemma denilen bir membranla çevrelenmiştir. İskelet kas hücreleri uzun, silindirik ve çok sayıda çekirdek bulundurmaktadır. Hücrelerinde zar yapısındaki tübül sistemden oluşan sarkoplazmik retikulum ile çevrelenmiş miyofibril denilen çok sayıda silindirik yapılar yer almaktadır (Campbell ve Reece, 2008)

Miyofibrillerin içinde bulunduğu hücre içi sıvı sarkoplazma olarak adlandırılır. Sarkoplazmada ATP, fosfokreatinin glikojen ve glikoliz enzimleri yer alır.

Aktin ve miyozin filamentleri, kas lifi boyunca paralel uzanan miyofibrillerde bulunur. Her miyofibrilin içinde 1500'e kadar miyosin ve bunun iki katı kadar aktin filamentleri bulunur.

İskelet kasının kasılma birimi aktin ve miyozinden oluşan sarkomerdir. Kas lifi, uzunlaşmasına kesitlerde koyu ve açık renkli bantlar arasında değişen enine şeritler olarak görünür. Koyu ve açık renkli A- ve I-bantları çizgili görünümünden sorumludur. Z çizgileri sarkomerin sınırlarını oluşturur.

Sarkomerin merkezinde bulunan kalın filamentlerin aksine, ince filamentler Z çizgileriyle birleşir ve orada uzar. I bandını sadece aktin filamentleri meydana getirmektedir. A bandı, kalın filamentlerin uzunluğuna karşılık gelen geniş bölgedir. A bandının merkezinde yer alan H bölgesi sadece kalın filamentlere sahiptir çünkü ince filamentler sarkomerin tüm uzunluğu boyunca uzanmaz (Ünal N,2018).



Sarkomer'in Yapısı (Köse, 2015)

İskelet kası lifleri: Lifin miyozin ATPaz reaksiyon hızı ve metabolik özellikleri, kasılma hızını sınıflandırmak için kullanılır. Bu özellikler, kas liflerinin üç tipte sınıflandırılmasına izin verir: hızlı kasılan glikolitik, hızlı kasılan oksidoglikolitik ve yavaş kasılan oksidatif. Üç tip kas lifi—Tip I (yavaş oksidatif), Tip IIa (hızlı oksidatif glikolitik) ve Tip IIb (hızlı glikolitik) tanımlanmıştır. (Ross ve Pawlina, 2014).

Küçük ve kırmızı görünümlü Tip I lifler, yavaş oksidatif liflerdir. Birçok mitokondride yüksek konsantrasyonlarda miyogloblin ve sitokrom kompleksleri görülür. Bu lifler çok zor yorulur ve yavaşça kasılırlar (Şen U, 2015).

Hızlı oksidatif glikolitik lifler veya tip IIa lifleri ara liflerdir. Ortalama büyüklüktedir ve çok sayıda miyogloblin ve mitokondri içerir. Bu lifler hızla kasılır ve çok miktarda glikojen içerir (Serbest ve Eldoğan, 2014).

Büyük, açık pembe, Tip IIb lifleri (hızlı glikolitik lifler), Tip I ve Tip IIa liflerinden daha az miyogloblin ve mitokondriye sahiptir. Yüksek miktarda glikojen depo eder. Bu lifler hızla kasılır. Nöromüsküler bağlantı, bu kaslarda tip I liflerinden daha yaygındır (Ünal N,2018).

Özellikler	Tip I	Tip IIA	TipIIB
Kasılma Tipi	Yavaş	Hızlı	Çok Hızlı
Motor Nöronların Boyutu	Küçük	Büyük	Çok Büyük
Aktivite Kullanımı	Aerobik	Uzun Dönem Anaerobik	Kısa Dönem Anaerobik
Güç Üretimi	Düşük	Yüksek	Çok Yüksek
Mitokondri Yoğunluğu	Yüksek	Yüksek	Düşük
Enzimatik Özellikler			
Myosin ATPase	Düşük	Yüksek	Yüksek
Oksidatif	Yüksek	Orta	Düşük
Glikolitik	Düşük	Orta	Yüksek

Tip I, tip II A ve tip II B kas liflerinin bazı metabolik ve fiziksel özellikler(Şen 2015)

Kas Proteinleri

Kas kasılması, aktin ve miyozin etkileşimi neticesinde meydana gelir. ATP molekülünün kimyasal enerjisini kasın mekanik hareketine aktarmıyozin kompleksi çevirmektedir. Bu iki miyofilament proteini toplam kas proteininin %90 kadarını meydana getirir. Diğer aktomiyozin proteinleri, kas proteinlerinin etkileşimi ve kasılmasının koordine edilmesine yardımcı olur (Şen, 2015).

Aktin

Globüler aktin (G-aktin) ve Fibriller yapı (F-aktin) olmak üzere iki çeşittir. Bunlar birlikte sarmal bir yapı meydana getirirler. G- aktin Mg^{+2} iyonları ve ATP varlığında, kas kasılması esnasında F-aktine çevrilir (Can Z,2019).

Miyozin

Kas proteinlerinin %55 kadarını meydana getirir. Sarmal yapıda olup 2 ağır ve 4 hafif zincirden oluşur. Globüler yapıdaki baş kısmı kasılma esnasında aktinle birleşen kısım olup aynı zamanda hareketlidir ve ATP'nin parçalanmasında gerekli ATPaz aktivitesindedir (Koçak A,2019).

Troponin

Sadece çizgili kasların ince filamentinde bulunur ve aktomiyozin etkileşimini sağlar. 3 çeşidi vardır.

Troponin T : Tropomiyozine ve diğer troponinlere bağlanır.

Troponin I: F-aktin-miyozin etkileşiminin inhibisyonunda görevlidir ve diğer troponinlere ve aktine bağlanır.

Troponin C: Yapısı kalmodüline benzer. Ca^{+2} bağlayıcı peptid'dir. 4 kalsiyum iyonu bağlar (Ünal N,2018).

Kas Yapısındaki Diğer Proteinler

Tropomiyozin: F-aktin filamenti caldesmon ve calponin ile bağlantılıdır. Aktin polimerizasyonu ve aktin-miyosin etkileşimi, diğer aktin bağlayıcı proteinlerin aktin filamentlerine erişilebilirliğini düzenlemekten sorumlu olan tropomiyosin tarafından mümkün kılınır. (Can Z,2019)

Troponin: Hem iskelet hem de kalp kasında, miyozin ve aktin arasındaki kasılabilir ince filaman, üç farklı yapısal proteinden oluşan troponin kompleksine ev sahipliği yapar. Kalsiyum iyonları troponin C tarafından bağlanır. Aktin-miyosin etkileşimi, aktine bağlanan troponin I tarafından bloke edilir. Troponin kompleksini ince filamentlere birleştirerek, troponin T tropomiyozini bağlar (Koçak A,2019).

Titin: Titin 3000 kilodaltonluk moleküler ağırlığa sahip olup bilinen en büyük proteindir. Sarkomer elastisitesinin regülasyonundan sorumludur (İşeri P,2012).

Nebulin: Z diskinin iki yanında bulunup miyozin ve aktini Z diskinin bağlayan proteindir (Karımışaklı N, 2018).

Desmin: Kas hücrelerindeki birincil ara filament proteini desmin'dir. İskelet kası, kalp kası ve düz kas bu 53 kDa'luk proteini içerir. Desmin, miyofibrilleri sarkolemmaya bağlama işlevi görür ve olgun iskelet kasında Z disklerindeki miyofibril yapıları bir arada tutar. (Kural E,2017).

Distrofin: Kas hücrelerinin ve plazma membranının güçlendirilmesinde görevlidir ve genetik olarak eksikliğinde Duchenne tipi kas atrofisi görülür (Onat T,2006)

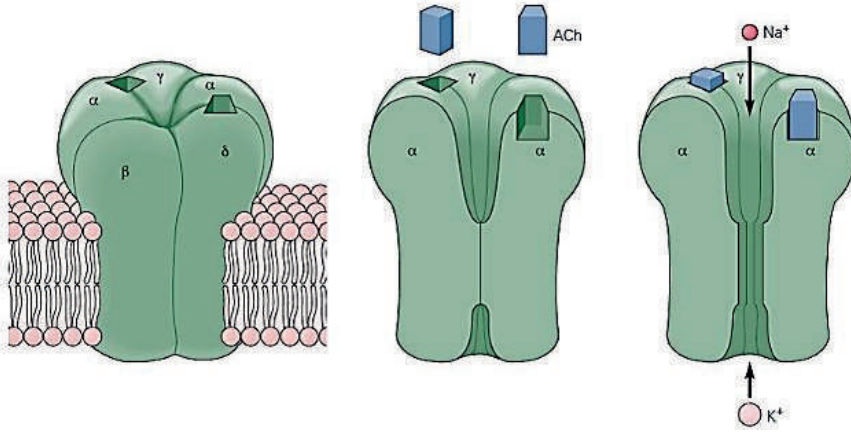
Kalsinörin: İskelet kasında yavaş ve hızlı kas fiberlerinin miktarını kontrol ederek aktivite gösterir (Konukoğlu D,2016).

Çizgili Kasların Kasılması ve Gevşemesi

Hem omurgasızlar hem de omurgalılar, nöromusküler iletme aracılık etmek için nörotransmitter asetilkolini (ACh) kullanır. İskelet kaslarını ve sempatik sinir sisteminin küçük bir bölümünü uyaran, somatik sinirlerin yanı sıra tüm parasempatik sinir sisteminin bir nörotransmitteridir. Parasempatik, sempatik, merkezi sinir sistemi ve iskelet kasları, sinirlerin bu nörotransmitter

maddesi tarafından uyarılır. Sinir lifi ucunda sitozolde sentezlenir ve veziküller içinde depolanır. Bunlar asetilkolin reseptörlerine bağlanarak kas liflerinin kasılmasına neden olur. (Erdoğan B, 2017).

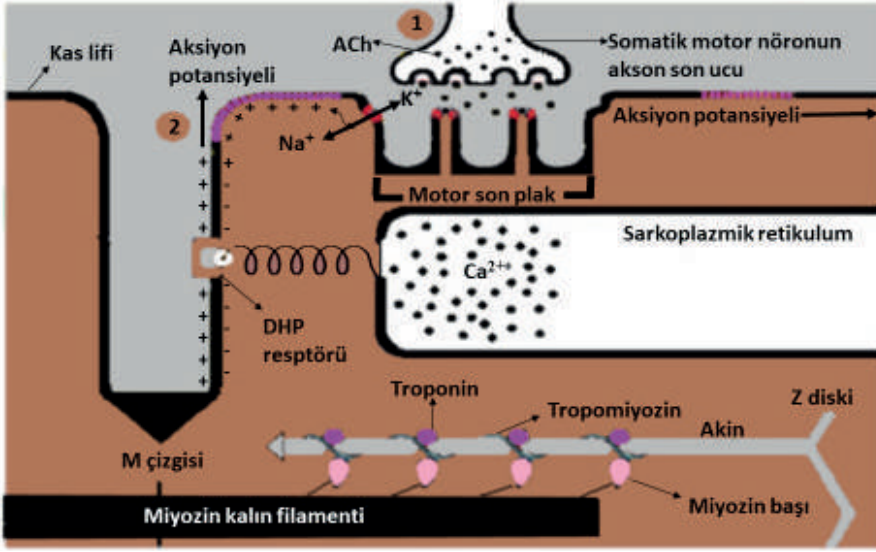
Kas hücreleri Ach reseptörleri üretir ve bu reseptörler Ach reseptör proteinlerini içerir. Beş promotör bu proteini oluşturur, bunların ikisi alfa promotörleri ve birer tanesi beta, delta ve epsilon tiplerindedir. Protein, fosfat içeren bir polipeptit yapısına sahiptir. Ach molekülleri yalnızca iki özdeş alfa alt birimi tarafından bağlanır (Ünal N,2018).



Asetilkolin reseptörünün yapısı (<https://www.oytunerbas.com>)

Nöromusküler kavşak, kas ve nöral elemanların impulsları iletmek için bir araya geldiği bölgedir. Presinaptik ve postsinaptik zarlar ve aralarındaki sinaps boşluğu bağlantıyı oluşturur (Onay M, 2015).

Asetilkolin (ACh), sinir akson stimülasyonuna yanıt olarak motor uç plakalardan sinaptik boşluğa salgılanır. Kas zarındaki asetilkolin (ACh) daha sonra bir aksiyon potansiyeli oluşturmak için sodyum kanalı reseptörlerine bağlanır. Aksiyon potansiyeli sayesinde, τ -tübül sistemi aktive olur ve sarkoplazmik kalsiyum kanalları açılır. Kalsiyum bir hücreye girdiğinde salınır ve troponin moleküllerine bağlanır. Kasılma, miyozin başlarının aktinlere bağlanmasıyla gerçekleştirilir çünkü troponin molekülünün yapısı değişir ve bağlı olduğu tropomiyozin ipliğinin konumundan kaymasına izin verir. Kalsiyum sarkoplazmik retikuluma geri pompalandığında kasılma durur (Ünal N,2018).



Çizgili Kasların Kasılma Mekanizması (Ünal N,2018).

“Kolinerjik reseptörler” terimi, sırasıyla nöromusküler bağlantı sonrası çizgili kasta bulunan hem nikotinik hem de muskarinik reseptörleri ve kalp kasındaki muskarinik reseptörleri ifade eder.

Ek olarak, merkezi sinir sistemi bu reseptörlerin her ikisini de tandem olarak içerir. Muskarinik reseptörleri bloke eden kas gevşeticiler ve atropin gibi ilaçlar da nikotinik reseptörleri bloke eder (Ünal N,2018).

Bir kas lifinin kasılıp gevşemesi sırasında aktin ve miyozinin boyları sabit kalır. A bandı kasılma süresince hep aynı kalırken I bandı kısalır ve H bandı kaybolur. Buna kayan filamentler kuramı denilir. Kasılma esnasında aktin filamentleri A bandının derinlerine kadar inerek Z çizgilerini birbirine yaklaştırıp sarkomerin boyunu kısaltmaktadır (Konukoğlu,2016).

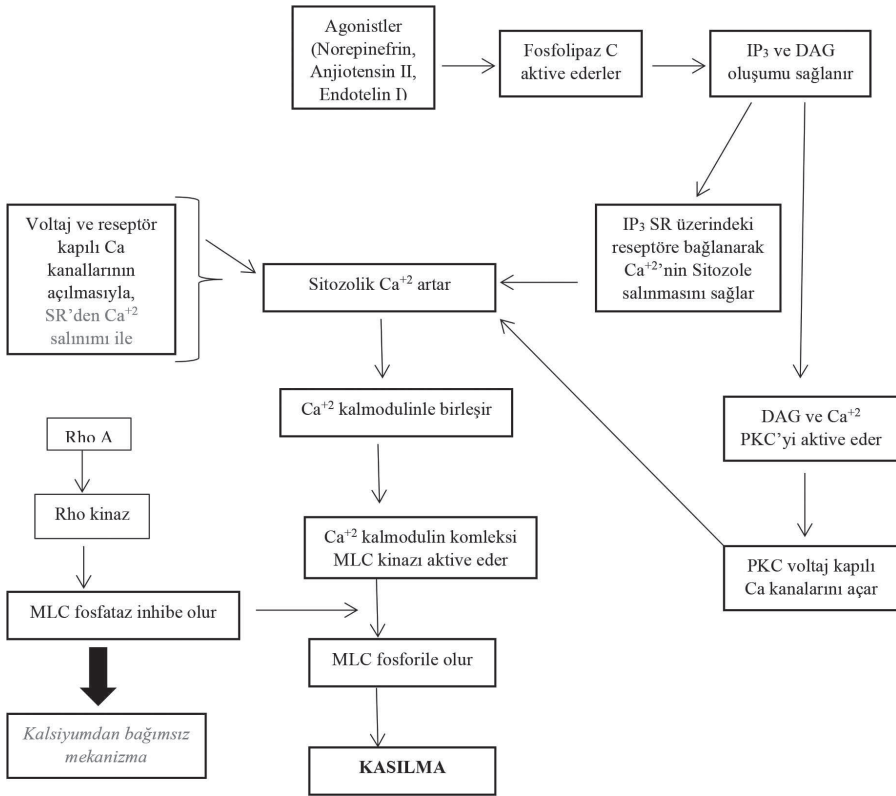
Çizgili kas gevşemesi sarkoplazmada Ca^{+2} iyon konsantrasyonu düştüğü zaman, troponin C, Ca^{+2} iyonlarını yitirdiğinde, troponin I- tropomiyozin etkileşimi meydana geldiğinde ve ATP varlığında gerçekleşir. Kontraksiyonlar için ATP gerekli olduğu gibi kas gevşemesi için de ATP gerekir. ATP olmazsa aktinin miyozinden ayrılması gerçekleşmez ve kas kasılı durumda kalır. Ölüm katılığının nedeni de ATP'nin olmamasından kaynaklanır.

Düz Kasların Kasılması ve Gevşemesi

Sağlıklı, işleyen bir vücut, düz kas hücrelerinin kasılmasına yardımcı olmak için miyozin ve aktin reseptörlerinin yanı sıra mekanik (germe)

aktivasyonunu kullanır. Ek olarak, kasılma, aksiyon potansiyeli ateşleşmesinin getirdiği zar potansiyelindeki bir değişiklikle veya plazma zarındaki gerilimin neden olduğu iyon kanallarının aktivasyonu ile sağlanabilir (Guyton, 2016).

Miyozinin aktin molekülleri ile etkileşime girmesi ve kasılmaya neden olması için 20-kDa miyozin hafif zincirinin miyosin hafif zincir kinaz (MLC kinaz) enzimi tarafından fosforile edilmesi gerekir. Aktin ve miyozin çapraz köprüleri, miyozin ATPaz aktivitesi tarafından ATP'den salınan enerjiye yanıt olarak döngü yaparak kasılma ile sonuçlanır. Yani, miyozin hafif zincirinin fosforilasyon durumu, öncelikle düz kaslardaki kasılma aktivitesini yönlendirir (Burunsuz Ö,2019).

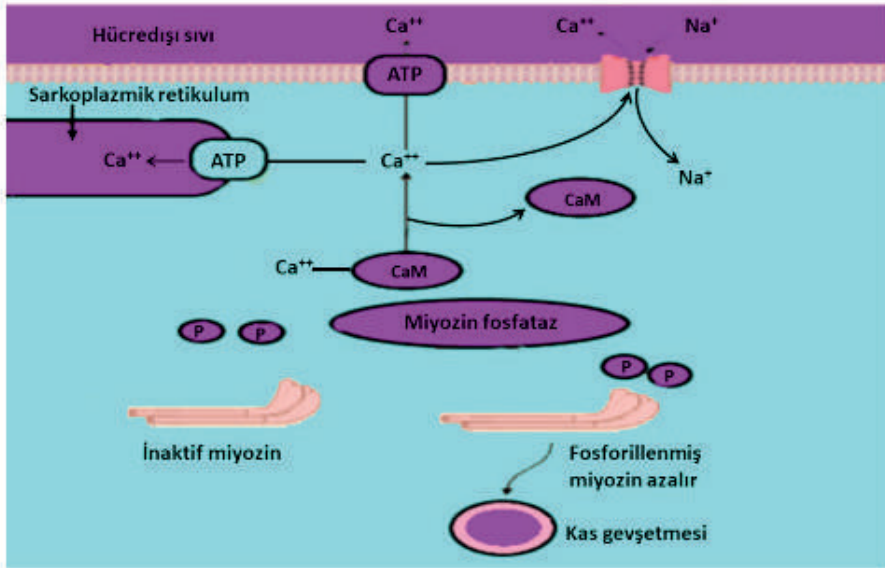


Kalsiyum bağımlı ve kalsiyumdan bağımsız düz kas kasılması

Kasılma uyarısının olmaması veya kasılma mekanizmasını engelleyen bir maddenin etkisi düz kasın gevşemesine neden olur. Gevşeme sırasında hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu ve yüksek MLC fosfataz aktivitesi azaltılmalıdır.

Düz kas hücrelerinin gevşemesine aktivatör Ca^{+2} intrasellüler konsantrasyonundaki bir düşüş yardımcı olur. Sitozolik Ca^{+2} , plazma zarı ve sarkoplazmik retikulum yoluyla atılır. Sarkoplazmik retikulumun Ca^{+2} alması için ATP yıkımı gereklidir. Mg-ATPaz, iki Ca^{+2} iyonuna bağlanır, onları sarkoplazmik retikulumun lümen tarafına taşır ve sarkoplazmik retiküler Ca fosforillendiğinde orada serbest bırakır. Enzim aktivitesi magnezyum gerektirir. Mg^{+2} ATPaz'ın katalitik bölgesine bağlanarak reaksiyonu kolaylaştırır. Sarkoplazmik retikulumdaki Ca, Mg-ATPaz enzimini inhibe eden vanadat, thapsigargin ve siklopiazonik asit gibi farmakolojik maddelerden kaynaklanır. (Webb, 2003).

Plazma zarı için kalmodulin'e bağlanabilen ve plazma zarı Ca^{+2} pompasını uyarabilen bir oto-inhibitör alan gereklidir Ayrıca plazma zarında bulunan Na^{+}/Ca^{+2} değiştiricilerdir. Bunlar hücre içi Ca^{+2} 'nin azaltılmasını sağlar. Amilorid ve kinidin, hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonlarına bağlı olan bu düşük afiniteli antiporteri inhibe eder. Ca^{+2} salınımı ve düz kas kasılması, plazma zarındaki voltaja ve reseptöre duyarlı Ca^{+2} kanallarına bağlıdır. Gevşeme bu kanalların engellenmesinden kaynaklanabilir. Dihidropiridin, fenilalkilaminler ve benzodiazepinler, kanal proteini üzerindeki çeşitli reseptörlere bağlanan ve düz kasa Ca^{+2} girişini engelleyen kanal antagonistlerine örnektir. (Burunsuz, 2019).



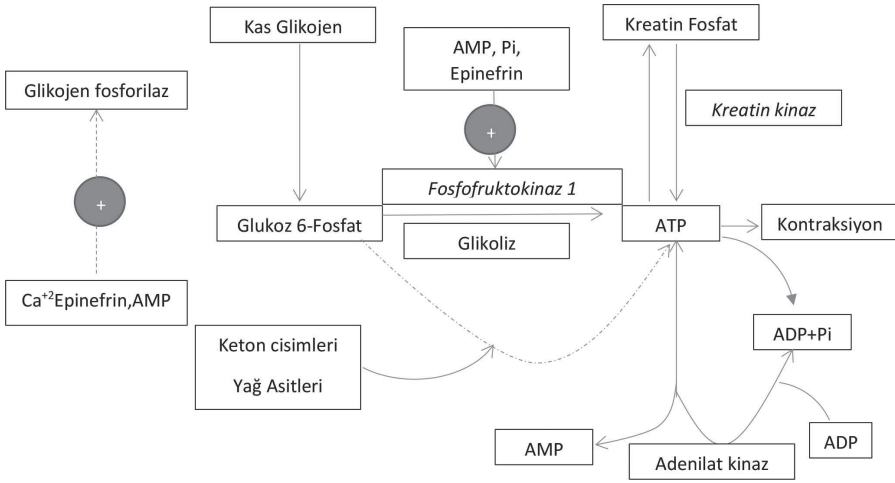
Düz kas gevşemesi (Burunsuz,2019)

Kalp Kası

Organizmada otomatik ve ritmik olarak kasılmalar yapan bir çizgili kas çeşididir. Bazı açılardan iskelet kası ile benzerliklere sahiptir. İskelet kasından farkı intrinsek ritmidir. Miyositler birbirleriyle sinsitial olarak birleşim gösterirken çizgili kaslar böyle bir yapıya sahip değildirler. Kalp kası az bağ doku içerirken iskelet kasına göre daha çok damara sahiptir. Kalp kasında fazla miktarda sarkoplazma ve mitokondri bulunur. Glikojen içeriği ise iskelet kasına göre daha fazladır. Buna rağmen SR fazla gelişmemiş olup; T tubul az sayıda ancak büyüklüğü fazladır (Konukoğlu 2016).

Kasta Enerji Kaynakları

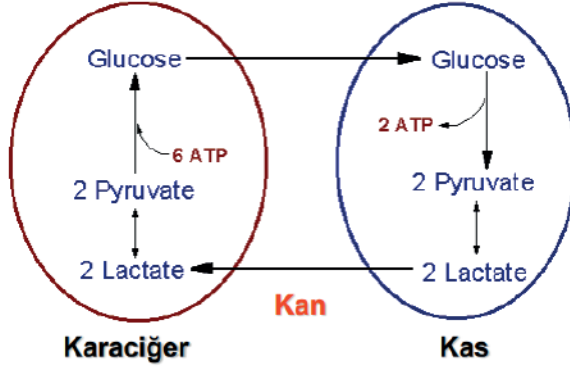
Kas, hem aerobik hem de anaerobik şartlarda çalışabilir. Enerjinin depo şeklini ATP varlığında sentezlenen kreatinfosfat meydana getirir. Hızlı kas kasılmasının ilk saniyelerinde kreatinfosfatın yıkılması sonucu elde edilen ATP işlev görür. İnsülin glukoz tutulumunu artırır ve tokluk durumunda glukozdan sentezlenen glikojen kullanılır. Egzersiz durumunda epinefrin glikojen yıkımını uyarır ve oluşan glukoz 6-fosfat aerobik veya anaerobik glikolizle metabolize edilerek enerji üretilir (Nelson L,2016).



Kasta enerji metabolizması ve düzenlenmesi (Konukoğlu 2016)

Hızlı kas kasılması esnasında anaerobik glikoliz gerçekleşir ve oluşan laktat kana geçerek karaciğere transfer edilir. Buna Cori döngüsü denilir.

Kori Döngüsü

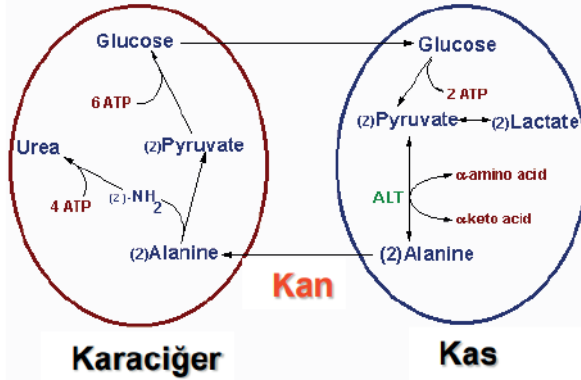


Kas-Karaciğer arasında laktat taşınması (<https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=610>)

Maraton koşularında ve uzun süreli açlık durumunda enerji kaynağı olarak yağ asitleri kullanılır. Oluşan keton cisimcikleri kas tarafından kullanılabilir. Açlık durumunda ise karaciğerdeki glukoneogenez için kaynak olarak kas proteinlerinin yıkımı sonucunda oluşan amino asitler kullanılır.

Kas proteinlerinin yıkımı neticesinde serbest duruma gelen amino gruplarının üre sentezi için taşınmasını başlıca alanin ve glutamin gerçekleştirir.

Glikoz/Alanin Döngüsü



Kas-Karaciğer arasında alanin-glukoz döngüsü (<https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=610>)

Kasılmalar için enerji metabolizmasının düzenlenmesi: Ca^{+2} , AMP, Epinefrin; kas glikojen fosforilazı aktif hale getirerek glikojen yıkımı sağlar. AMP, Epinefrin, P_i ve NH_3 , fosfofruktokinaz-1'i aktifleyerek glikolizinin artmasına yardımcı olur (Stryer L,2015)

SİNİR DOKU BİYOKİMYASI

Sinir sistemini oluşturan dokuya sinir doku denilir. Mental ve fiziksel olarak her türlü aktiviteyi düzenleyen ve kontrol eden sinir sistemi, santral sinir sistemi (SSS) ve periferel sinir sistemi olarak iki sınıfa ayrılır.

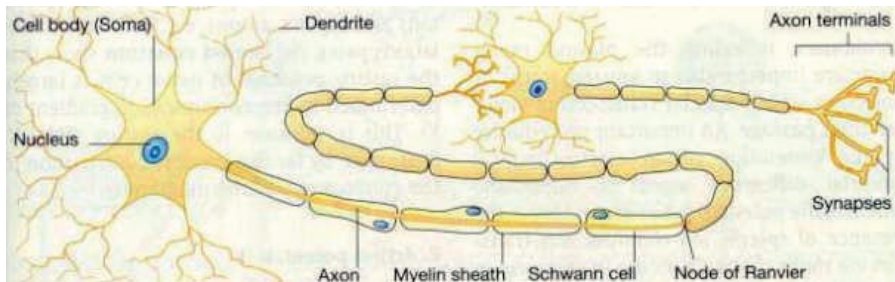
Sinir sistemi iki fonksiyondan sorumludur; iç koşulların stabilizasyonu ve davranış özelliklerinin sağlanmasıdır. Sinir dokusu uyarılabilen ve uyarıların iletilmesinde görevli olan nöronlardan ve glia hücrelerinden meydana gelir.

Nöronlar sensorial (afferent) ve motor nöronlar (efferent) olmak üzere iki çeşit olup membranlar arasındaki elektriksel potansiyeli değiştirerek uyarılara cevap verir. Nöron hücreleri genellikle diferansiye olduktan sonra bölünme yeteneğini kaybederler.

Nöronların elektriksel olarak uyarılabilme yeteneği aksiyon potansiyelini ve sinir impulsunu oluşturur. Böylece uyarı, diğer nöronlara, kaslara ve bezlere iletilir. Elektriksel uyarı ve aksiyon potansiyeli bilginin hızlı bir şekilde fazla mesafe olarak iletilmesine yardımcı olur (Temur A,2017).

Elektriksel ileti, sinapslarda nörotransmitter maddeler yardımıyla kimyasal iletiye dönüştürülür. Kimyasal ileti, iki nöron arasındaki bilginin aktarılmasını ve diğer sinir hücresindeki iletinin başlamasını sağlar.

Kimyasal ileti iki şekilde mümkündür; nörotransmitter madde iyon kanalına bağlanır ve onun açılıp kapanmasını sağlar veya nörotransmitter madde bir reseptöre bağlanır, ikinci habercileri meydana getirip iyon kanalı ile etkileşime sokup onun açılıp kapanmasına neden olur (Konukoğlu 2016).



Sinir hücresinin yapısı (https://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-18.pdf)

Nöronların Özellikleri

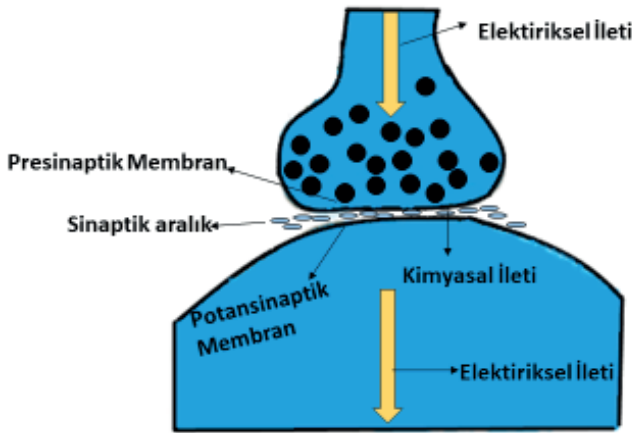
Nöron, belirgin ve çekirdekli perikaryon olarak adlandırılan hücre gövdesine sahiptir. Perikaryonda ribozom, endoplazmik retikulum ve mitokondri bulunur.

Nöronun plazma membranını akson ve dentrit adı verilen uzantılar meydana getirir. Bir nöron genellikle tek bir aksone sahip olmasına rağmen dentrite sahip değildir. Aksonlar glia plazma membranının genişlemesiyle meydana gelen miyelin kılıf ile çevrelenmiştir. Miyelin kılıf, düzenli olarak ranvier düğümü adı verilen boğumlarla bölünmüştür (Eşrefoğlu, 2016).

Miyelin yapımını periferik sinirlerde schwann hücreleri üstlenirken, merkezi sinir sisteminde oligodendroglia hücreleri üstlenmiştir.

Kalın ve dallanmış bir yapı sergileyen dentritler, nöronun uyarıları alıcı bölgesini meydana getirirken uyarının hücre gövdesiyle akson başlangıç bölgesine aktarımını sağlar. Merkezi sinir sisteminde astrositler olarak bilinen glia hücreleri kan damarına yakın konumlanır ve sinir hücreleri için gerekli besin öğelerinin kandan alınmasına ve atılacak ürünlerin BOS'a geçmesini sağlar (Solakoğlu S,2015).

Uyarılar genellikle nöronların aksonları boyunca ve daha az olarak dentritlerde ilerlemektedir. Nöronlar sinaps adı verilen yapılar vasıtasıyla bağlanırlar. Nörotransmitterler maddeler sinirin uyarılmasının ardından sinaptik boşluğa salgılanır ve daha sonra geri alınırlar. Salınma ve geri alınma enerji gerektirdiğinden dolayı presinaptik bölgede mitokondriler yer alır (Konukoğlu 2016).



Sinaptik iletim

Sinir Dokunun Biyokimyasal Yapısı

Su, sinir dokusunda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Ancak yaşlanmayla birlikte sinir dokusunun su içeriği azalır. İnsan beyninin kuru ağırlığının neredeyse yarısı lipid, yarısı proteinden oluşur. Periferik sinir sisteminde ganglion hücreleri ve aksonları çevreleyen miyelin kılıfı kuru ağırlık olarak %20-30 protein ve %70-80 lipidden oluşur. Sinir doku lipidlerinin çoğu fosfolipid yapıdadır. Kalan bileşenler glikolipid, sülfatid ve serbest kolesteroldür. Sinir dokusunda bulunan lipitler trigliserit içermez (Paşaoğlu H,2017).

Sinir Dokusu Metabolik Özellikleri

Beyin vücut ağırlığının %2'sini oluştururken toplam glukozun %25, oksijenin ise %20'sini kullanır. Beyin enerjisinin büyük bir kısmını membrandaki iyon pompalarının aktive edilesi için tüketir.

Beyin ihtiyacı olan enerjiyi periferik kan dolaşımından gelen glikozdan oluşturur. GLUT-3 ile nöronlara GLUT-1 ile de glia hücrelerine nüfuz eden glukozun %90'ı glikoliz, %10'u pentoz fosfat yolunda kullanılır. Glikojen sentezi çok az olup glukoneojenez yoktur. Uzun süreli açlık durumunda keton cisimcikleri de enerji amaçlı olarak kullanılır (<https://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-21.pdf>).

Kan dolaşımındaki uzun zincirli yağ asitleri kan-beyin bariyerini geçemediğinden enerji üretiminde yağ asitleri kullanılmaz.

Beyinde amino asit metabolizması aktif olarak gerçekleşir. Hücrel proteinlerin sentezi dışında nörotransmitter maddelerin büyük bir kısmı amino asitlerden sentezlenir. Normal hücrel proteinlerin dışında miyelin proteinleri, sinir büyüme faktörü, nörotübül ve nöroflament proteinleri de sentezlenir (Paşaoğlu H,2017).

Sinir Uyarısının İletimi

Nöronlar tarafından meydana getirilen sinyalin sinir sisteminde kullanılabilmesi için diğer nöronları aktarılması gerekir. Nöronlar arasındaki bilgi aktarımı iki nöronun birbirleriyle bağlantı kurduğu sinaps denilen bölgelerde oluşur (Akyüz G,2012).

Sinapslardaki iletim elektriksel ve kimyasal olarak sınıflandırılır:

Elektriksel Sinapslar: Gap junction olarak isimlendirilen bölgeler vasıtasıyla iletilir. Bu noktadaki iletişim koneksin proteinleriyle gerçekleştirilir. Koneksinlerin birleşmesiyle bir protein kanalı oluşturulur. Bu kanallarda iyon akışı meydana gelerek iletişim sağlanır. Elektriksel sinapslarda,

ilk nöronlardaki aksiyon potansiyeli belirli bir iyonik akımın karşı nörona akmasına yol açar. Ancak tek bir elektriksel sinaps tarafından üretilen voltaj çok düşüktür ve aksiyon potansiyeli oluşturacak güçte değildir.

Elektriksel sinapslar kimyasal sinapslara nazaran daha hızlıdır ve bundan ötürü iletimin hızlı olması gereken kalp ve iskelet kası gibi alanlarda genelde bu sinapslara rastlanır (Harvey R,2014).

Kimyasal Sinapslar: Kimyasal sinapslardaki presinaptik ve postsinaptik alan sinaptik aralık ile birbirinden izole olur. Presinaptik bölge genelde akson terminalidir ve içerisinde sinaptik kesecikler yer alır. Bu keseciklerde nörotransmitter maddeler bulunur. Bu maddeler postsinaptik nöronla iletişimi oluşturan kimyasallar olarak bilinir. Bunlar karşı taraftaki alıcılarca karşılanır.

Merkezi sinir sistemindeki sinapslar bağlantı bölgelerine göre 3'e ayrılır: Hücre gövdesiyle bağlantı sağlayan sinapslara akso-somatik, dentrit ile bağlantı sağlayanlara akso-dentritik, aksonlarla bağlantı sağlayanlara akso-aksonik sinapslar adı verilir. Bazen ise bir dentrit başka bir dentrit ile bağlantı kurar ve bunlar da dentro-dentritik olarak adlandırılır (Paşaoğlu H,2017).

Nörotransmitterler

Nörotransmitterler, sinir hücreleri arasında kimyasal haberciler olarak hareket eden moleküllerdir. Presinaptik zardan sinaps aralığına salınır, postsinaptik zardaki bir reseptöre bağlanır ve burada bir aksiyon potansiyeli indükler.

Nörotransmitter olarak etki eden ve nöroaktif peptitler olarak isimlendirilen bileşiklerin sentezi peptid hormonların sentezine benzer. Hücre gövdesindeki granüllü endoplazmik retikulumda öncüllerinden peptitler sentezlenir ve daha sonra biriktirildiği veziküllerde akson boyunca taşınırlar (Konukoğlu 2016).

Presinaptik uyarın iletildiğinde, presinaptik uyarın tarafından salındıktan sonra sinapsın temas halinde olduğu hücre dışı sıvıda bulunurlar. Ca^{+2} kalmomodulin bağımlı protein kinaz II, nörotransmitterleri serbest bırakmak üzere olan veziküllere bağlı olan sinaptik I proteinini fosforile eder. Sinaptik I proteininin fosforilasyonu, plazma zarı ile vezikül ilişkisi ve nörotransmitter salınımı için gereklidir. (Kılıç G,2019).

Nörotransmitterler, postsinaptik olarak uygulandıklarında presinaptik uyarı ile alınan yanıtı benzer yanıt oluştururlar ve etkilerini önleyen özellikli antagonistleri bulunur

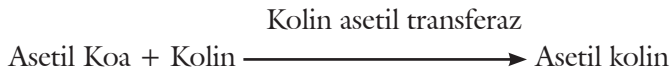
Nörotransmitterler aşağıdaki gibi sınıflandırılır;

Küçük Molekül Nörotransmitterler	Nöropeptidler	Gazlı Nörotransmitterler
<ul style="list-style-type: none"> • Asetilkolin • Uyarıcı amino asitler • Glutamat • Aspartat • İnhibitör amino asitler • GABA • Glisin • Biojenik aminler • Katekolaminler • Dopamin • Nöroepinefrin • Epinefrin • İndolaminler • Serotonin • İmidazol Aminler • Histamin • Pürinler • ATP • Adenozin 	<ul style="list-style-type: none"> • Opioid Peptidler • β-endorfin • Metiyonin-enkefalin • Lδsin-enkefalin • Endomorfın • Nosiseptinin 	<ul style="list-style-type: none"> • Nitrik oksit

Asetilkolin:

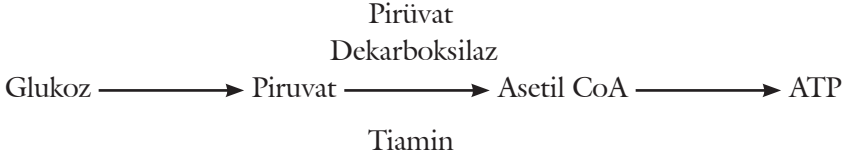
En iyi bilinen ve ilk tanımlanmış nörotransmitter olarak kayıtlara geçmiştir. Asetilkolin preganglionik nöronlarda ve otonom sistemin postganglionik nöronlarında sinaptik nörotransmitter olarak görev alır. Asetilkolin sentezleyen nöronlar kolinerjik nöronlar olarak isimlendirilir.

Asetilkolin kolin asetiltransferaz enzimiyle kolin ve asetil-CoA'dan meydana gelir:



Kolin, sodyumla beraber ATP kullanılarak hücreye alınır.

Sinir uçlarındaki en önemli asetil-coA kaynağı glikolitik yolakla pirüvata dönüştürülen glukozdur (Zdanowski R,2015).

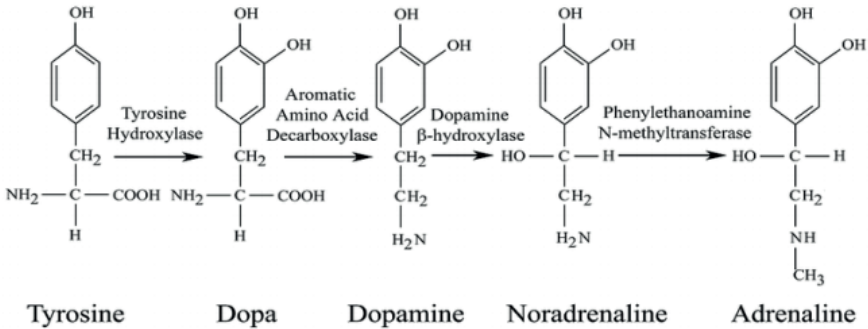


Fakat pirüvatın asetil-CoA'ya dönüşümü mitokondride gerçekleşir. Mitokondrinin iç membranı CoA-SH için geçirgen değildir ve pirüvat buradan mitokondriye geçer sitrata dönüşür. Burada sitrat liyaz etkisiyle asetil CoA meydana getirilir (Paşaoğlu H,2017).

Katekolaminler:

Her birinin bir amin grubu ve bir katekol halkası olduğundan, dopamin, noradrenalin (Norepinefrin) ve adrenalin (Epinefrin) toplu olarak katekolaminler olarak bilinir. Katekolaminler beyinde lokal olarak üretilir ve kan-beyin bariyerini geçemezler. Ek olarak tirozin, vücutta hormonlar ve nörotransmitter olarak rol alan katekolaminlere dönüştürülen bir amino asittir. (Çakal C,2010).

Sinir sisteminde çok önemli bir nörotransmitter olarak bilinir. Bu sentez için gerekli olan enzim aktivitesinin artması katekolaminlerin üretilme hızını etkiler. Bu enzimler arasında en çok ifade edilen ve aktive olan enzim tirozin hidroksilazdır. Tirozin, akson terminalleri tarafından alındığında tiroksin hidroksilaz enzimi tarafından bu sentez yolunun ilk adımında dihidroksi-fenilalanine (DOPA) katalize edilir. Daha sonra terminallerde bulunan enzimlere göre dopamin, noradrenalin veya adrenalin den biri salgılanır (Marina N,2011).



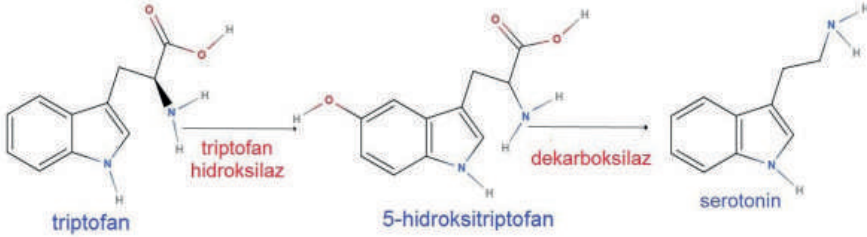
Katekolamin biyosentez yolu (https://tr.wikipedia.org/wiki/Katekolamin)

Serotonin:

Çok sayıda organ sistemi, serotonin ve serotonin reseptörlerinden etkilenir; gastrointestinal, solunum, genitoüriner, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemleri üzerinde önemli etkileri vardır. “Mutluluk hormonu” veya serotonin çok önemli bir nörotransmitterdir (Szeitz A,2018).

Serotonin triptofan aminoasit’inden sentez edilir. Triptofan hidroksilaz, onu 5-hidroksitriptofana dönüştürür ve L aromatik amino asit dekarboksilaz, 5-hidroksitriptofanı serotonine dönüştürür.

Serotonin monoaminoksidaz enzimi onu parçalayarak işlevini sonlandırır ve 5-hidroksiindol-3-asetaldehit üretir. Vücut 5-hidroksiindol-3-asetaldehiti aldehit dehidrojenaz enzimi tarafından 5-hidroksiindol-3-asetik aside (5-HIAA) veya alkol dehidrojenaz enzimi tarafından 5-hidroksitriptofile dönüştürüldükten sonra idrarla birlikte atar. (Tosun N,2019).



Serotonin sentezi (Tosun N,2019).

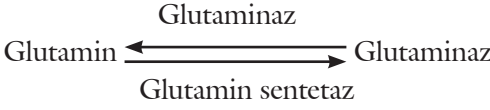
Histamin:

Biyojen bir amin olan histamin, histidin amino asitinden sentezlenir. Mast hücrelerinde çokça bulunur. Nörotransmitter etkisini noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlere benzer şekilde postsinaptik membranda adenilat siklazı aktif ederek gösterir (<https://tr.wikipedia.org/wiki/Histamin>)

Glutamat:

Beyindeki uyarıcı iletinin büyük çoğunluğundan sorumlu olan glutamat omirilik ve beyinin başlıca eksitator nörotransmitteridir. Sinir uçlarından salınan glutamatın %80’i glutaminazın etkisiyle glutaminden oluşur. Glutamin glutamattan glia hücreleri tarafından ve glutamin sentetaz etkisiyle oluşturulur (Özdemir O,2016).

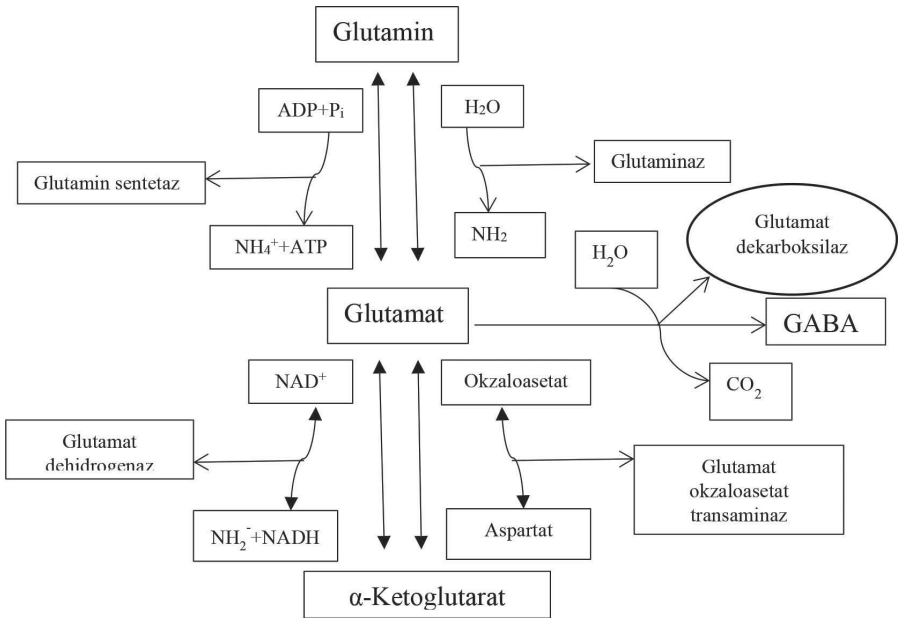
Glutamin sentez ve yıkımı;



GABA (Gama- aminobütirik asit):

Merkezi sinir sistemindeki birincil inhibitör nörotransmitter GABA'dır ve uyarıcı nörotransmisyonun düzenlenmesi, GABA'nın internöronlardan salınmasına bağlıdır. Astrositlerde, glutamin önce glutamata ve ardından glutamat dekarboksilazın onu GABA'ya (GAD) dönüştürdüğü GABAerjik nöronlara taşınır. GABA, glutamat ve glutamin, TCA döngüsünün ara aşamalarının bir sonucu olarak üretilir. Sonuç olarak, TBH veya bozulmuş doku perfüzyonunu takiben nörometabolik talepteki değişiklikler, verici sentezini de etkileyen hücresel enerji metabolizmasındaki değişikliklerdir. (Sönmez A,2018).

Presinaptik veziküller, daha sonra dendritik sırtlarda, hücre gövdelerinde, aksonlarda veya herhangi bir başka akson terminalinde postsinaptik uçlara salınan GABA'yı depolar. (Paşaoğlu H,2017).



GABA döngüsü (Konukoğlu 2016).

Glisin:

Amino asit yapısına olup, yüksek yoğunlukta bulunduğu beyin sapı ve omurilikte baskılayıcı nörotransmitter olarak rol oynar. Beyin sapı ve omurilikte yer alan presinaptik sinir uçları daha çok glisine ilgi duyar. Beyindeki tüm reseptörlerin yaklaşık olarak yarısını glisin ve GABA reseptörleri meydana getirmektedir. Bu reseptörler Cl⁻ kanallarıyla eşleşir, baskılayıcı etki plazma membranının Cl⁻ iyonlarına geçirgenliğinin artışı ile sağlanır (Paşaoğlu H,2017).

YAĞ DOKUSU BİYOKİMYASI**Yağ Dokusunun Yapısı**

Yağ dokusu, yağın trigliserit şeklinde depolandığı özelleşmiş bir bağ doku çeşididir. Mezenşimal kökenli hücrelerden farklılaşan hücrelerine adiposit denilir. Aynı zamanda yağ dokusunda fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit gibi hücreler de yer almaktadır. Çoğunlukla deri altına yer edinen yağ doku, böbrekler ve bağırsak etrafında, beyin hariç diğer dokularda da yer almaktadır. Yağ dokusunun vazifeleri; vücutta yağın yedek besin olarak depolanması, organların kayganlığını sağlama, mekanik etkileri önleme ve ısının korunmasını sağlamaktır (Tordjman J, 2013).

Yağ Dokusunun Türleri

Yağ doku farklı yerleşim, yapı ve renk özelliklerine göre iki farklı çeşidi mevcuttur. Beyaz yağ dokusu (yaygın veya tek bölmeli uniloküler yağ dokusu) tek boşluğu olan hücrelerden oluşmuştur. Vücutta; deri altı bağ dokusunda, omentum, mezenter, böbrek çevresi, periton boşluğunun arka tarafı, kemik iliği ve diğer dokularda, kalbin çevresinde yer alan perikard tabakası ve göz bebeklerinin etrafında yer alır. Kahverengi yağ dokusu (çok bölmeli-multiloküler-yağ dokusu) çok sayıda yağ damlası ve bol miktarda kahverengi mitokondri içeren hücrelerden oluşmuştur. Her iki yağ doku da zengin bir kan dolaşımına sahiptir. Beyaz yağ doku yetişkin yaşlarda baskın tip iken kahverengi yağ doku fetal hayatta baskındır ve doğumdan sonra ilk on yıl içinde gittikçe düzeyi düşmektedir. Yetişkinlerde; böbrek, böbreküstü bezi ve büyük damarların etrafı gibi alanlarda yer alır. Beyaz yağ dokunun enerji depolama, yalıtım, vital organla destek olma, hormon salgılama gibi görevleri mevcuttur. Kahverengi yağ dokunun ana görevi ise ısı üretimidir (Uluşık B,2019).

Kahverengi Yağ Dokusunun Isı Kontrolündeki Rolü

Kahverengi yağ dokunun termogenezdeki rolü en iyi kış uykusuna yatan hayvanlarda görülmüştür. İnsanlarda doğum sonrasında ilk aylarda ısı oluşturarak yenidoğan bebeği soğuğa karşı korur. Yetişkin dönemde ise büyük bir kısmı azalır (Altuntuzcu Ş,2019).

Kahverengi yağ dokuda uncoupling protein (UCP-1) veya termogenin denen mitokondrial bir protein sentezlenir. Bu protein kahverengi yağ dokunun metabolizması (termogenez) için lazımdır.

Geçmişte termogeninlerin sadece kahverengi yağ dokuda sentezlendiği düşünülmekteydi. Son zamanlarda ise diğer dokularda da birkaç termogenin bulunmuştur. UCP-2 hiperinsülinemi ve obezite ilişkilidir ve vücut ağırlığının düzenlenmesi ile ilgilidir (Çayır B,2019).

UCP-3 iskelet kaslarında eksprese edilip tiroid hormonlarının termogenik etkisinden sorumlu olabilir. UCP-4 ise beyne özgü bir proteindir. Kahverengi yağ dokuda termogenez süreci lipid metabolizması sırasında meydana gelmektedir. UCP-1 iç mitokondrial membranda yerleşiktir. Ökaryotik hücrelerde ATP, protonların mitokondrial matriksten intermembraner aralığa transpotu sonucu oluşan elektrokimyasal gradient farkından sağlanan enerjiden oluşur. Kahverengi yağ dokuda bulunan UCP-1 yağ asitlerinin oksidasyonunu ATP üretiminden izole eder. Protonlar, intermembran aralıktan ATP sentaz üzerinden geçmeden matrikse geri dönerler ve ATP üretimi oluşmaz. Protonların matrikse geri dönüşü, mitokondri membranı boyunca yerleşmiş olan ve proton transportunu kolaylaştıran UCP- 1 üzerinden sağlayan alternatif bir yolak sayesinde oluşmaktadır (Uysal B,2017).

Mitokondri tarafından üretilen enerji termogenez olarak bilinen aralıkta ısı olarak yayılım göstermektedir. Kahverengi yağ dokuda metabolik aktivite büyük oranda sempatik sinir sonlanmalarından salınan norepinefrin tarafından oluşturulmaktadır. Norepinefrin hormona duyarlı lipazı aktivasyonu aracılığı ile trigliseridlerin yağ asidi ve gliserole hidrolizini uyarırken mitokondri iç zarında yerleşen UCP-1 ekspresyon ve aktivitesini arttırır (Paşaoğlu H,2017).

Leptin

Leptin, ilk olarak 1994 yılında tanımlanan bir hormondur; adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alır, sitokinleri andırır ve 167 amino asit içerir. Ob (obezite) geni tarafından üretilen hormon leptin, çoğunlukla adipositlerden oluşur. Yapısal olarak uzun zincirli sarmal sitokinlere benzer.

Leptin, insanlarda büyük ölçüde yağ dokusu tarafından üretilir, ancak iskelet kası, karaciğer, kalp, plasenta, meme bezleri, gastrik fundus ve yumurtalıklarda da tespit edilmiştir. (Doğan A,2016).

Leptin, hücrel faaliyetlerini hücre membranında bulunan reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. Leptinin vücuttaki birincil rolü, enerji metabolizmasını kontrol etmek, obezitenin gelişmesini önlemek ve gıda alımını düzenlemektir. Bunu beyinde (özellikle hipotalamus) negatif bir “feed-back” etkisiyle sağlar. Leptinin ayrıca periferik dokularda ve beyinde reseptörleri olduğu bilinmektedir ve bu reseptörleri vücuttaki çeşitli fizyolojik süreçleri kontrol etmek için kullanır. Bu fonksiyonları; beslenme, genel metabolizma düzenlenmesi, immün sistem düzenlenmesi, üreme sistemi gelişimi, kemik dansitesi, beyin gelişimi, hemodinami, solunum fonksiyonu, anjiyogenez, osteogenez, sempatik sinir aktivitesi ve karaciğerde insülin-ilişkili fonksiyonların düzenlenmesi şeklindedir (Onat T,2006).

Rezistin

Resistin adı verilen 12 kDa’lık bir polipeptit proteini sisteinde yüksektir. İlk kez fare modellerinde insülin direnci ve obezite ile bağlantılı bir hormon olarak tanımlandı. Olgun adipositlerden ziyade, resistin preadipositlerde ifade edilir ve salgılanır. Adipositlerin farklılaşması onun tarafından inhibe edilir. İnsülin tarafından uyarılan glikoz alımına müdahale eder, hepatik glikoz üretimini artırır, glikoz toleransını kötüleştirir ve insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. (Bilgetekin İ,2019).

IL-6

Plazma düzeyi obeziteyle artış gösteren immün hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve yağ doku hücreleri tarafından sentezlenen bir interlökindir. Kilo kaybı neticesinde yağ doku ve plazma düzeyleri azalır. İnsülin direnci artar. Trigliserit sekresyonu ve prokoagülan sentezinden sorumludur (Paşaoğlu H,2017).

Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)

Birçok immünolojik etkiye sahip olan TNF- α kaşektik faktör olarak da adlandırılan bir sitokin çeşididir. Yağ dokusundaki görevi yağ hücrelerinin sayısını azaltmak ve volümünü düzenlemektir. İnsülin reseptörlerinin sayısını düşürerek insülin direnci oluşmasına neden olur ve böylece hücrelerin glukoz almı azalır, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi bozulur ve lipogenezi baskılar. Yağ hücrelerinde leptin seviyelerini yükseltir, lipoprotein lipaz aktivitesini baskılar (Ateş Ö,2017).

Adiponektin

Adiponektin yağ dokuda yüksek oranda bulunan ve yağ dokusuna özgü bir proteindir.

Yağ hücrelerinde sentezlenen adiponektin insanlarda toplam plazma proteinlerinin %0.01'ini meydana getirmektedir. Plazma düzeyleri leptin ve insülinde farklı olarak gün içerisinde sabit kalır ve düzeyleri yemeklerle değişmez.

Lipid, glukoz ve enerji metabolizmasının homeostatik kontrolünde işlev yapar. Endotel hücreleri üzerine fonksiyon gösterir. LDLnin okside olmasını, köpük hücre oluşumu ve düz kaslardaki hücrelerin proliferasyonunu baskılar (Paşaoğlu H,2017).

Adiponektini intraselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler sellüler adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E- selektin adhezyon moleküllerinin salgılanmasını güçlü bir şekilde baskılar.

Obezite durumunda adiponektin düzeylerindeki azalma, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimiyle alakalıdır (Konukoğlu 2016).

Asilasyon Uyarıcı Protein (ASP)

Kompleman C3, faktör B ve faktör D (adipsin) ile etkileşim neticesinde oluşur. İnsan adipositlerinde ve cilt fibroblastlarında triasilgliserol sentezi üzerindeki belirgin uyarıcı etkisi nedeniyle daha yaygın olarak ASP veya asilasyon uyarıcı protein olarak isimlendirilir. ASP, yağ dokusundaki glukoz transportunun artırılması ve lipolizin baskılanması nedeniyle trigliserit depolanmasını artırır (Paşaoğlu H,2017).

Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1)

Fibrinolizin (kan pıhtılarının fizyolojik yıkımı) ana inhibitörü olarak işlev gören bir serin proteaz inhibitörü olarak bilinir. Karaciğer ve yağ dokusu tarafından sentez edilir (Erkal B,2017).

AQPap (Aquaporin Adipos)

İnsan adipoz dokusundan tanımlanan aquaporin adipoz (AQPap), adipositte bir gliserol kanalıdır. Özellikle beyaz yağ dokusundan bolca sentezlenmektedir. Düzeyi visseral adiposit miktarına göre artış gösterir (Paşaoğlu H,2017).

Metallothionein

Metallothionein sistein bakımından zengin adipositlerden sentezlenen metal bağlayıcı, düşük molekül ağırlığına sahip bir proteindir. Yağ asitlerinin oksitlenmesini önlemekle ilgili bir fonksiyonu olduğu ileri sürülmektedir (Karaboğa M,2018).

Apelin

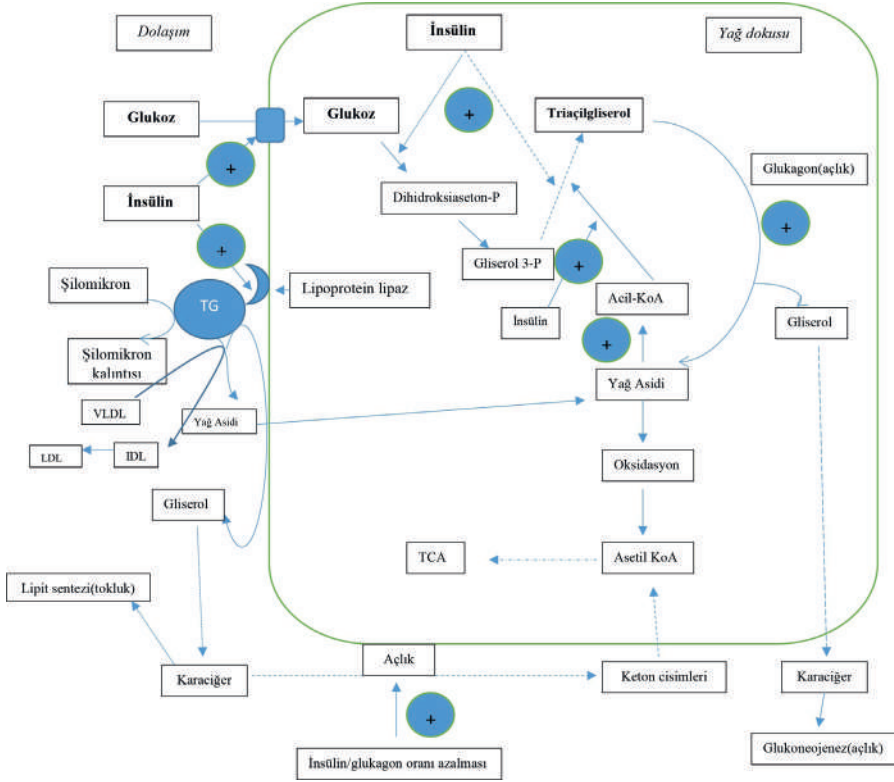
Yaygın olarak adipoz dokudan eksprese edilir. Adiposit farklılaşması esnasında üretimi artar ve insülin tarafından uyarılır. Çoğu obez insan yüksek insülin seviyesine sahiptir, bu nedenle obez insanların aynı zamanda yüksek apelin seviyelerine sahip oldukları bildirilmiştir (Şahin A,2017).

Yağ Dokusu Metabolizması

Yağ dokusunda metabolik yolak olarak glikoliz, pentoz fosfat yolu, trigliserid (triacil gliserol) ve yağ asidi yapımı - yıkılımı ve açlıkta keton cisimlerinin kullanımı aktiftir. Yağ dokusunun lipolizi veya esterleşmesi beslenme, metabolik ve hormonal faktörlerden etkilenir. Besinlerle alınan glukoz, yağ doku hücresi tarafından insülin bağımlı GLUT-4 taşıyıcı proteine ile alınır ve glikoliz yoluyla enerji ihtiyacı için, ya da gliserol-3-fosfat üzerinden trigliserid sentezi için kullanılır. Trigliserit lipaz adı verilen hormona duyarlı bir enzim, yağ dokusunda depolanan trigliseritleri gliserol ve serbest yağ asitlerine dönüştürür (Utku, T,2019).

Gliserol, yağ dokuda gliserokinaz aktivitesinin olmamasından dolayı, tekrar trigliserit sentezinde kullanılamaz ve kana taşınır. Karaciğer, böbrekler, bağırsaklar, meme bezleri ve hatta kalp kası onu kandan emer. Gliserokinaz onu daha sonra trigliseritleri sentezlemek için kullanılan gliserol-3-fosfata dönüştürür. Serbest yağ asitleri, açıl-KoA'ya dönüştürülerek aktifleştirilirler ve glikolizden gelen yeterli gliserol-3-fosfat varsa tekrar trigliserid sentezinde kullanılırlar. Açlıkta ve diyabetes mellitusta durumunda olduğu gibi yağ dokusunda lipoliz sonucu açığa çıkan serbest yağ asitleri, yağ dokusunda yetersiz gliserol-3-fosfat olduğunda tekrar trigliserit sentezinde kullanılamaz; bunun yerine kana geçerler ve kandaki serbest yağ asidi seviyesini yükseltirler. Yağlı bir diyet yerken, kılcal yataktaki lipoprotein lipaz, kanın şilomikronundaki trigliseritleri ve VLDL içeriğini gliserol ve serbest yağ asitlerine ayırır. Serbest yağ asitleri, yağ dokuya alınır ve triacilgliserol üretimine katılırlar. Açlık durumunda trigliserit yıkımı ile meydana gelen yağ asitlerinin oksitlenmesi sonucunda enerji üretilir. Serbest yağ asitlerinin aşırı oksidasyonu neticesinde meydana gelen asetil-KoA'nın bir bölümü keton cisimlerinin üretiminde kullanılır (Paşaoğlu H,2017 ve Gürbüz P,2016).

Yağ Metabolizmasını Düzenleyen Hormonlar: TSH, ACTH, GH, adrenalin ve glukagon yağ dokusunda triaçilgliserollerin lipolizine neden olur. Bu hormonlar en iyi etki için glukokortikoidlerin ve tiroit hormonlarının varlığına ihtiyaç duyarlar. İnsülin, triaçilgliserol yıkımını baskılayarak ve glukoz kullanımını artırarak yağın depo edilmesini artırır (Konukoğlu 2016).



Yağ dokusunda metabolizma (Konukoğlu 2016).

KAYNAKLAR

- Eşrefoğlu, M.2009. Genel Histoloji.Malatya:Medipres
- Konukoğlu,D.2016. Temel ve Klinik Biyokimya. İstanbul: Nobel
- Paşaoğlu,H.2017.Temel/Klinik Biyokimya.Ankara: Pelikan
- Onat T.,Emerk K.,Sözmen E.2002. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme
- Can, Z. 2019. Tıp I Diyabetli Sıçanlarda Egzersizin Vasküler Cevaba Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aydın.
- Koçak, A.2019. Yüksek Duyarlılık Troponin İle Değerlendirilen Perkütan Koroner Girişime Bağlı Miyokart Hasarının Statin Kullanımıyla İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- İşeri, P, & Komsuoğlu, S. 2012. Timoma ve Nörolojik Hastalıklarla İlişkisi.
- Karımısakhvıdı N, 2018. Hidrojen Peroksite Maruz Kalan Fare Miyoblast Hücre Hattında Oluşan Atrofiye, Melatonin Uygulanmasının Kalpain-1 İfadelemesine Ve Atrofi Morfolojiye Etkisinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Kural, E. 2017. Desmin ve Lamin B Etkileşiminin Zebra Balığında Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Burunsuz, Ö. 2019. Trazodonun Mesane Detrusor Düz Kas Kasılmasına Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Konya
- <https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=610>
(<https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=610>)
- Köse, E.D. 2015. Musculus Gastrocnemius'a Uygulanan Kinezyolojik Bantlamanın Dikey Sıçrama Yüksekliğine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Tokat.
- Ünal,N.2018. Sugammadex'in Sıçanların İskelet Kas Yapısına Etkisi.Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Şen U. 2015. Çiftlik Hayvanlarında Kas Lifi Sınıflandırma Metotları*Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 12(2), 25-31.
- <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/56-1-6-01.ppt>
- Yeo, G. C., Aghaei-Ghareh-Bolagh, B., Brackenreg, E. P., Hiob, M. A., Lee, P., & Weiss, A. S. (2015). Fabricated elastin. *Advanced healthcare materials*, 4(16), 2530-2556.

- Wang, H. and Betti, M., 2017, Sulfated glycosaminoglycan-derived oligosaccharides produced from chicken connective tissue promote iron uptake in a human intestinal Caco-2 cell line, *Food Chemistry*, 220, 460-469 p
- Wolanska KI, Morgan MR. Fibronectin remodelling: Cell-mediated regulation of the microenvironment. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(1):122-8.
- Kalaycı T,2018. Mide Kanserini Tanısında Yeni Bir Prediktif Faktör Olarak Serum Laminin Düzeyi. Uzmanlık Tezi. Van Yüztüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Van.
- Thomson, J., Singh, M., Eckersley, A., Cain, S. A., Sherratt, M. J., & Baldock, C. (2019, May). Fibrillin microfibrils and elastic fibre proteins: Functional interactions and extracellular regulation of growth factors. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 89, pp. 109-117). Academic Press.
- Batman A,2015. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Vakalarında Trombospondin-1, VEGF, PDGFR-β'nin Prognostik Önemi. Uzmanlık Tezi. Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.
- Capone, C., Cognat, E., Ghezali, L., Baron-Menguy, C., Aubin, D., Mesnard, L., ... & Joutel, A. (2016). Reducing Timp3 or vitronectin ameliorates disease manifestations in CADASIL mice. *Annals of neurology*, 79(3), 387-403.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). MBOC6 Custom Textbook-University of Toronto-BIO230H: Molecular Biology of the Cell, Custom E-book Rental.
- Webb RC. Smooth Muscle Contraction And Relaxation. *Adv Physiol Educ.* 2003;27(1-4):201-6
- Gürdöl E,2019.Tıbbi Biyokimya. İstanbul: Nobel
- D.L. Nelson and M.M Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*,2016.
- J.M. Berg, J.L. Tymoczko, G.J. Gatto Jrand L. Stryer, *Biochemistry*,2015
- Denise Ferrier, Richard Harvey, Lippincott Biyokimya,2014
- Ross M. ve Pawlina W. 2014. Histoloji. Palme yayıncılık.978-605-355-223-9
- Campbell N. ve Reece J. 2008.Biyoloji.Palme yayıncılık.975-8982-85-0
- Şen U. 2015. Çiftlik Hayvanlarında Kas Lifi Sınıflandırma MetotlarıAdnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 12(2), 25-31.
- Serbest, K., Serbest, K. and Eldoğan, O. 2014. İskelet kaslarının yapısı ve biyomekaniği. *Academic Platform-Journal of Engineering and Science*, 2(3), 41-51
- Erdoğan, B. 2017. Elektrokonvulsif tedavide kas gevşetici olarak kullanılan mivakuryumun farklı etki başlama sürelerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Denizli.

- Onay, M. 2015. Batın cerrahisi uygulanan BMI \geq 30 üzerinde olan obez hastalarda nöromusküler bloğun geri döndürülmesinde neostigmin ve sugammadexin karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.
- Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology. Thirteenth Edition. John E.Hall. International Edition, 2016.
- Temur, A. (2017). Dokular. Pegem Atıf İndeksi, 135-178.
- Eşrefoğlu M. Genel Histoloji. İstanbul Tıp Kitabevi, 2.Baskı İstanbul: 2016
- Solakoğlu S.Temel Histoloji Atlas Kitabı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi; 2015, 13.baskı.
- Akyüz, G., & MA, L. (2012). Otonom sinir sistemi anatomisi ve değerlendirilmesi. *Türk J Phys Med Rehab*, 58, 1-5.
- Kılıç G. 2019. Oksidatif Strese Bağlı Kromozom Hasarlarının Oluşumunda Nörotransmitterlerin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji A.B.D, İstanbul.
- Zdanowski R., Krzyżowska M., Ujazdowska D, Lewicka A, Lewicki S. (2015) Role of $\alpha 7$ nicotinic receptor in the immune system and intracellular signaling pathways. DOI: 10.5114/ceji.2015.54602.
- Marina N, Abdala AP, Korsak A, Simms AE, Allen AM, Paton JE, et al. Control of sympathetic vasomotor tone by catecholaminergic C1 neurons of the rostral ventrolateral medulla oblongata. *Cardiovasc Res*. 2011;91(4):703-10.
- Çakal C.2010. Katekolaminlerin Tayini İçin Mikro Toplam Analiz Sistemlerinin Geliştirilmesi. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Anabilim Dalı, Ankara.
- Szeitc A,Bandiera SM. Analysis and measurement of serotonin. *Biomed Chromatogr* 2018;32 e4135.
- Tosun N.2019. Serotonin İle Oluşturulan Kaşınıtı Üzerine Endokannabinoid Sistem Modülatörlerinin Rolü. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne.
- Özdemir, O., & Özdemir, P. G. (2016). Glutamat sistemi ve şizofreni. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8(4), 394-405.
- Sönmez, A., Göl, M. F., Erdoğan, F. E., Liman, N., & Sönmez, A. (2018). İmmatür ve Matür Sıçanlarda Status Epileptikus Sonrası Apoptoz, Nöronal Hasar, GABA-A Alfa-1 Reseptör Miktarı ile Davranış, Öğrenme ve Hafızanın Değerlendirilmesi. *Türk Noroloji Dergisi*, 24(4), 313.
- Tordjman J (2013). Histology of adipose tissue. *Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue* (Ed:Bastard JP, Fève B). Paris, 67-74.

- Uluşık B.2019. Retroperitoneal Yağ Dokusunda Farklı Homojenizasyon Yöntemlerinin Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon.
- Uysal, B. B., Ordueri, N. E. G., Karakaş, A. A., Ertosun, M. G., Özkan, Ö., & Özkan, Ö. (2017). İnsanda Kahverengi Yağ Dokusu. *Türkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics*, 10(4), 285-288.
- Altuntuzcu, Ş.2019. 18-FDG PET/CT ile Belirlenen Kahverengi Yağ Dokusu Glukoz Uptake'i ile Açlık Kan Glukozunun İlişkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 3(3), 145-148.
- Çayır B.2019. Cushing Hastalığında Kahverengi Yağ Dokusundaki Değişimin Belirlenmesi ve Sağlıklı Kontrol grubuyla Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Kocaeli.
- Doğan, A., Kahraman, S., Usta, E., Özdemir, E., Görmüş, U., & Çiftçi, C. (2016). Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance.
- Bilgetekin, İ., Gönderen, K., Üstünsoy, S., & Yıldız, M. (2019). Serum resistin levels in prediabetic individuals [Prediyabetik Bireylerin Serum Rezistin Seviyeleri].
- Ateş, Ö. (2017). Alopesi Areata'da TNF- α Promotör Polimorfizminin Analizi.
- Erkal B.2017. Klinefelter Hastalarında PAI-1 Geni Varyantlarının Trombofilik Gelişimi Üzerinde Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Genetik Anabilim Dalı. İstanbul.
- Karaboğa M.2018. Ratlarda Deneysel Siklofosamid Toksikasyonunda Sodyum Selenitin Karaciğer ve böbrekte Metalloprotein Ekspresyonu Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi. Sağlık bilimleri Enstitüsü. Aydın.
- Sahin, A., Demirpence, O., Sahin, M., Bagci, G., Seven, D., Dogan, H. O., ... & Bagci, B. (2017). Apelin and fetuin-a may be subclinical inflammation biomarker in familial mediterranean fever: A pilot study.
- Utku, T. (2019). Sepsis ve Lipit Metabolizması.
- Gürbüz, P., Yetiş, G., & Çelikhan, G. (2016). Obezite ve yağ dokusu. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 4(2), 32-43.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Böbrek

Zeynep Yüksel¹

İsmail Baloğlu²

Özet

Hematopoetik kök hücre (HKH) nakli malign veya non-malign hastalıkların tedavisinde kullanılan ve kullanım alanı gittikçe artan bir tedavidir. HKH nakli için en yaygın endikasyon lenfoproliferatif bozukluklardır. Nakil sonrası hastaların yaşadığı komplikasyonlar, nakil tipine ve kullanılan rejimine bağlı olarak değişmektedir. Özellikle akut böbrek hasarı HKH nakli sonrası yaygın görülmekte ve morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır. Bunun dışında kronik böbrek hastalığı, trombotik mikroanjyopati gibi renal problemler görülebilir. Bu durum özellikle maligniteli hastaların takip ve tedavisinde branşlar arasında bir kesişim noktası oluşturmaktadır. Bu da, kanserli hastalarda böbrek hastalığının tanınması ve tedavi edilmesinde özellikle onkologlar, hematologlar ve nefrologlar arasında bir işbirliği gereksinimine neden olmaktadır.

Giriş

Hematopoetik kök hücre (HKH) nakli, birçok hematolojik ve hematolojik olmayan hastalık için özel bir tedavi yöntemidir. Genel olarak, çoğu hastalık senaryosuna uygulanabilen otolog, allojenik ve syngeneic olmak üzere üç farklı transplantasyon kategorisi vardır. Hematopoetik kök hücreler kemik iliği, periferik kan ve göbek kordonu kanından elde edilebilir. HKH nakil tedavisi, kök hücrelerin toplanmasıyla başlayan ve hematopoetik fonksiyonların geri kazanılmasına kadar geçen ayrı aşamalara bölünebilir. HKH nakli birçok hastalıkta endikedir ve bu endikasyonlar hastalığın tipi, evresi ve önceki tedaviye yanıt gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Malign olmayan hastalıklar

1 Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, ORCID: 0000-0002-2929-5039, dr_zeynepyuksel@hotmail.com

2 Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniği, ORCID: 0000-0002-8751-5490, i_baloglu@hotmail.com

arasında aplastik anemi, orak hücre hastalığı ve son zamanlarda otoimmün hastalıklar da HKH nakli ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

HKH nakli için en yaygın endikasyon, her yıl gerçekleştirilen tüm nakillerin %60'ından fazlasını oluşturan lenfoproliferatif bozukluklardır. Bunlardan akut lösemi, allojenik nakillerin yarısından fazlasını temsil eder ve otolog kök hücre nakillerinin %45'i multipl miyelom için gerçekleştirilir. Hastaların yaşadığı toksisiteler, nakil tipine ve kullanılan rejimine bağlı olarak değişir. Otolog nakillerde, kemoterapi uygulanmadan önce hastanın kendi kök hücreleri toplanır ve daha sonra yeniden infüze edilir. Allojenik nakillerde, insan lökosit antijeni uyumlu donör kök hücrelerinin infüzyonundan önce kemoterapi ve radyasyon uygulanır. Kullanılan hazırlama rejimleri merkeze özeldir ve nakil tipine bağlıdır. Otolog kök hücre nakillerinde, melfalan tek başına veya karmustin, siklofosamid, etoposid veya sitarabin ile kombinasyon halinde verilebilir. Allojenik nakillerde, genellikle hazırlama rejiminin bir parçası olarak tüm vücut ışınlamasını (genellikle fraksiyone dozlarda uygulanır) kullanır ve eş zamanlı kemoterapi (siklofosamid, etoposid, busulfan veya fludarabin) verilir. Miyeloablative olmayan veya “düşük yoğunluklu” nakiller, daha düşük dozlarda kemoterapi ve radyasyon gerektirir ve genellikle daha az yan etkiye sahiptir.

Son yıllarda bu tedavinin sıklığının artması beraberinde yeni nefrolojik sorunları da beraber getirmiştir. Hematopoetik kök hücre nakli hastaları, bu hasta popülasyonunda artmış morbidite ve mortalite nedeni olan akut böbrek hastalığı (ABH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) riski altındadır. Kök hücre alıcılarında akut böbrek hasarının ana nedeni prerenal azotemidir, ancak akut tübüler nekroz (ATN), obstrüksiyon, kemik iliği transfüzyon toksisitesi ve hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu da katkıda bulunur. ABH, HKH nakli olan hastalarda ölüm ve KBH için önemli bir risk faktörüdür. Daha fazla hasta nakil oldukça ve sağkalım arttıkça KBH, HKH'nin büyüyen bir komplikasyonu olmaktadır. Çoğu hasta için, KBH'nin kesin etiolojisi hiçbir zaman tanımlanamaz, ancak greft vs host hastalığı ve trombotik mikroanjiyopati (TMA), dikkate alınması gereken önemli tanılardır. Diyalizde kök hücre nakli hasta sağkalımı genellikle zayıftır, ancak böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen HKH alıcıları için güvenli ve makul bir seçenektir. Bu bölümde HKH nakli ile ilişkili nefrolojik problemler hakkında bilgi verilecektir.

Akut Böbrek Hasarı

HKH nakli, tüm vücut ışınlaması olsun veya olmasın indüksiyon kemoterapisini, ardından kemik iliği, periferik kan veya göbek kordonu

kanından toplanan kök veya progenitör hücrelerin aşılınmasıyla kemik iliği kurtarılmasını içerir. Kök veya progenitör hücreler, etkilenen hastadan (otolog) veya kardeşten veya akraba olmayan bir donörden (allogenk; hem miyeloablative hem de miyeloablative olmayan) gelebilir. ABH insidansı, hem otolog hem de allojenik HKH naklinde farklı ve geniş bir yelpazede tanımlanmıştır. İnsidans, otolog HKH naklinde çok daha düşüktür. ABH insidansında kaydedilen bu geniş varyasyon, muhtemelen çoğu çalışmanın retrospektif doğası ve ABH'yi tanımlamak için kullanılan farklı kriterlerden kaynaklanmaktadır. ABH insidansı, otolog HKH naklinde %12 ila %50 arasında, allojenik HKH naklinde %19 ila %66 arasında değişmektedir. ABH başlangıcına kadar geçen medyan süre, transplantasyondan sonra 10 ila 40 gündür. HKH naklinde ABH ile ilişkili morbidite ve mortalite yüksektir. ABH görülen HKH alıcıları, HKH naklinde sonraki ilk 6 ay içinde artmış ölüm riskine sahiptir. ABH görülen HKH alıcıları için 5 yıllık sağkalım oranı ABH olmayanlara göre %20 daha düşüktür. Diyalize ihtiyaç duyan ABH hastalarının sonuçları da %80'e yaklaşan mortalite ile daha kötüdür.

Tablo 1, HKH nakli sonrası ABH için literatürde açıklanan çeşitli risk faktörlerini özetlemektedir. Hem sepsis hem de antimikrobiyal ajanlar ABH riskini artırabilir. Amfoterisin, intravenöz asiklovir ve vankomisin ile piperasilin/tazobaktam ABH ile ilişkilidir. Kalsinörin inhibitörleri (CNI'ler), HKH naklinden sonra ABH gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Renal damar vazokonstriksiyonuna ek olarak, CNI'ler tübüler toksisiteye, renal endotelial hasara ve TMA'ya yol açabilir. Engraftment sendromu/sitokin fırtınası da ABH ile sonuçlanabilir. Bu sendromun patofizyolojisi belirsizdir, ancak proinflatuar sitokinlerin ortamında endotel hasarı ve aktive granülositler rol oynayabilir. Bu sendrom tipik olarak kendi kendini sınırlar ve kortikosteroidlere yanıt verir. Bu ortamda AKI, intravasküler hacim azalması ve inflamasyonun neden olduğu sıvı kaymalarından kaynaklanır.

Tablo 1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli İle İlişkili Akut Böbrek Hasarı İçin Risk Faktörleri

Kadın cinsiyet, Diabetes mellitus, Nakil öncesi serum kreatinin >0,7 mg/ dL, Hipertansiyon, Erken kilo alımı >2 kg, Veno-okluzif hastalık, Yoğun bakım ünitesine yatış	GVHD derece 3-4, Sepsis, Sarılık, Akciğer toksisitesi, Etoposit bazlı indüksiyon, Amfoterisin B, aminoglikozitler, kalsinörin inhibitörleri kullanımı
---	---

GVHD, graft-versus-host hastalığı

HKH naklinde ABH' nin bir diğer önemli nedeni veno-okluzif hastalıktır (VOD). Veno-okluzif hastalık, etkilenen venüllerde subendotelial fibrin birikimine yol açan hepatik sinüzoidlerin ve hepatositlerin endotel hasarının bir şeklidir. Risk faktörleri arasında önceden var olan karaciğer hastalığı, indüksiyon için 12 santigrattan fazla toplam vücut ışınlaması ve metotreksat yer alır. VOD ile ilişkili ABH' li hastalar, hepatorenal sendromlu hastalarda görülenle hemen hemen aynı şekilde kendini gösterir. Tipik olarak HKH naklinden 10 ila 16 gün sonra ortaya çıkan ABH' nin başlangıcı yavaş ve ilerleyici olabilir ve hipotansiyon, sepsis veya nefrotoksik ajanlara maruz kalma gibi faktörler tarafından tetiklenebilir. VOD ile ilişkili ABH' nin büyük oranda hepatorenal sendroma benzer şekilde hemodinamik olduğu anlayışıyla tutarlı olarak, VOD' lu hastalardan alınan böbrek biyopsilerinde veya otopsilerinde intrinsik böbrek hasarı kanıtı görülmemiştir. Şiddetli ABH' li hastalarda ölüm oranları yüksektir, serum kreatinin değeri iki katına çıkan hastalarda ve diyaliz gerektiren hastalarda sırasıyla %40 ve %85'e yaklaşır. VOD ve orta-şiddetli ABH hastalarında mortalite yüksek olmasına rağmen, VOD' lu hastaların çoğunluğunun tedavisi, sıvı dengesine dikkat etmeyi (ödem ve asit yönetimi, dikkatli diüretik ve albumin kullanımı, ciddi vakalarda parasentez ve diyaliz) içerir. İndüksiyon tedavisinden hemen önce uygulanan heparin ve/veya ursodeoksikolik asit infüzyonu önleyici tedbirler olarak kısmen başarılı olabilir. Değişken başarı ile VOD tedavisinde kullanılan diğer ajanlar arasında doku plazminojen aktivatörü ve metilprednizolon yer alır. Defibrotid, antitrombotik, profibrinolitik ve anti-iskemik özelliklere sahip tek sarmallı bir oligodeoksiribonükleotittir ve son denemelerde VOD' nin tedavisinde ve önlenmesinde etkinliği gösterilmiştir.

Çoğunlukla BK polyomavirüs ve adenovirüsün neden olduğu viral ilişkili böbrek hastalıkları da HKH nakli sonrası AKPy'e neden olabilir. Bu virüslerin her ikisi de hemorajik sistite ve interstisyel nefrite neden olur. Yönetim genellikle destekleyicidir, ancak adenovirüsle ilişkili hastalıklar için intravezikal sidofovir tedavisinin bazı başarılı vakaları olmuştur. BK nefropatisinin standart tedavisi, immünosupresyonu azaltmaktır. Cidofovir, brincidofovir ve leflunomid de olası antiviral tedaviler olarak mütevazı bir başarı ile kullanılmıştır, ancak bu ilaçlarında önemli toksisiteleri unutulmamalıdır.

ABH' nin tedavisi sıklıkla destekleyicidir. Nefrotoksik ilaçları kesmek, viral sürveyans kullanmak ve bağışıklığı baskılanmış konakçıda sepsisin erken tanınmasıyla enfeksiyonları tedavi etmek böbrek fonksiyonunda iyileşmeye yol açabilir. Günlük sıvı alımını/çıkışını ve ağırlıkları izleyerek sıvı yönetimine gösterilen titiz dikkat, sıvı yüklenmesini önlemek ve hafifletmek

için önemlidir. Diyaliz ihtiyacı olabilecek hastalarda bu tedavinin başlama zamanlaması tartışmalıdır.

Kronik Böbrek Hasarı

HKH nakli sonrası KBH insidansı %10 ile %66 arasında değişmektedir. Bu geniş varyasyon muhtemelen, böbrek fonksiyon bozukluğunun tanımlanması, takip süresi ve nakil tipinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Daha da önemlisi, kök hücre nakli alıcılarında genel popülasyonda görülenden çok daha yüksek bir oranda son dönem böbrek hastalığı gelişir ve kök hücre nakli alan hastaların yaşı artmaya devam ettikçe nakil sonrası KBH insidansının artması beklenmektedir.

Miyeloablative transplantasyondan sonra ≥ 3 yıl hayatta kalan 158 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %17'sinde evre ≥ 3 KBH geliştiğini göstermiştir. Miyeloablative allojenik transplantasyon uygulanan 77 hastanın değerlendirildiği başka bir retrospektif çalışma, kümülatif KBH insidansının (eGFR'de < 60 mL/dakika/1,73 m²'de kalıcı bir azalma olarak tanımlanır) zamanla arttığını ve 10 yılda %34'e ulaştığını göstermiştir. KBH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli İle İlişkili Kronik Böbrek Hasarı İçin Risk Faktörleri

Kadın cinsiyet,	Fludarabin bazlı GVHD,
İleri yaş,	Kalsinörin inhibitörü ile ilişkili TMA,
Nakil öncesi düşük e GFR,	Glomerüler hastalıklar
Eski Akut Böbrek Hasarı öyküsü	Tüm vücut radyasyonu
Hipertansiyon,	Albuminüri

eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GVHD, graft-versus-host hastalığı; TMA, trombotik mikroanjyopati

Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Trombotik Mikroanjyopati

Trombotik Mikroanjyopati sıklıkla ABH olarak ortaya çıkar, ancak aynı zamanda HKH uygulanan hastalarda KBH'nin de bir nedenidir (%2,3- %30). Ortaya çıkan veriler, transplantasyonla ilişkili TMA'nın, graft-versus-host hastalığı (GVHD) ve tedavisinin bir komplikasyonu olabileceğini ortaya koymaktadır. GVHD profilaksisinin bir parçası olarak CNP'ler veya mTOR inhibitörleri gibi TMA açısından riskli ajanları kullanan hastalarda

bunları steroidler, mikofenolat mofetil, IL-2 inhibitörleri veya anti-CD20 gibi alternatif ajanlarla değiştirmek transplantasyonla ilişkili TMA'sı olan hastalar için bazı durumlarda yardımcı olabilir. Rituximab ve eculizumabın transplantasyon ilişkili TMA tedavisinde kullanılabileceğine ilişkin veriler de bulunmaktadır.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ile İlişkili Glomerüler Hastalıklar

HKH nakli sonrası nefrotik sendrom nadir görülen bir durumdur. Tipik olarak bu sendrom, transplantasyondan 6 ay sonra gelişir ve immünosüpresif ajanların azaltılmasıyla ilişkilidir. Karşılaşılan en yaygın glomerüler patolojiler, membranöz nefropati (MN) ve minimal değişiklik hastalığıdır (MCD).

Membranöz nefropati HKH nakli sonrası görülen en sık gloemrülonefrittir. Podosit transmembran glikoprotein M-tipi fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R) dolaşımdaki otoantikolar, yetişkin birincil MN vakalarının çoğunda görülür. Huang ve meslektaşlarının serisinde, 5 MN gelişen hastanın 4'ünde anti-PLA2R antikorlarının negatif olması, bu antikorun HKH nakli ile ilişkili MN'nin patogeneğinde ilişkisiz olabileceğini düşündürmektedir. HSCT ile ilişkili nefrotik sendromun en geniş retrospektif değerlendirmesinde (95 hasta), kronik GVHD, glomerüler hastalığı olan HKH alıcıları arasında yaygındı. Bu serideki hastaların önemli bir kısmında (%40) immünosüpresif ilaç kullanırken glomerüler hastalık gelişti ve hastaların yaklaşık üçte birine, eşlik eden GVHD yokluğunda glomerüler hastalık teşhisi konmuştu.

MCD, nefrotik sendromlu HKH alıcılarında görülen ikinci en yaygın patolojik tanıdır. Veriler sınırlı olmasına rağmen, çoğu nefrotik sendrom vakası, bu hastalıkları tedavi etmek için kullanılan standart kılavuzlara göre artan immünsüpresyona yanıt verir.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Son Dönem Böbrek Hastalığı

HKH naklinden sonra diyalize ihtiyaç duyan hastalar, diğer nedenlerle son dönem böbrek hastalığı gelişenlerle karşılaştırıldığında genellikle daha erken diyalize başlama tarihine ve daha kötü bir sağkalıma sahiptir. 1341 hastanın değerlendirildiği tek merkezli ve retrospektif bir çalışmada, 19 hastada ortanca 7 yılda son dönem böbrek hastalığı geliştiği görüldü. Bu oran yaşa göre beklenen oranın 16 katıydı.

Yakın tarihli bir çalışma, diyaliz alan ve otolog HKH nakli uygulanan miyelomlu hastaların oldukça iyi durumda olduğunu gösterdi. Böbrek nakli, uzun süreli kanser remisyonda olan son dönem böbrek hastaları için iyi bir seçenek olmaya devam etmektedir. Bir hasta, allogreft HKH ile aynı

donörden böbrek alacaksa, muhtemelen çok az veya hiç immüsupresyona ihtiyaç duymayacaktır. Çalışmalar, bu hastaların kısa süreli iyi bir sağ kalıma sahip olduğunu göstermiştir.

HKH nakli kemik iliği yetmezliği ve belirli malignitelerin yaygın bir tedavisi haline gelmiş ve uygulama sıklığı ve endikasyonları artmaya devam etmektedir. Kök hücre türleri ve hazırlama rejimleri dahil olmak üzere nakil türleri değişiklik gösterir. Uygulama sonrası farklı nedenlere bağlı nefrolojik komplikasyon gelişebilir. Gelişen böbrek ilişkili komplikasyonlar ve bu komplikasyonların sonuçları ve tedavisi ile ilgili stratejiler belirlenmeli ve doğru ayırıcı tanı ile hasta yönetimi sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Deirdre Sawinski. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014 Jan;21(1):96-105.
2. Ataei S, Hadjibabaie M, Moslehi A, et al. A double-blind, randomized, controlled trial on N-acetylcysteine for the prevention of acute kidney injury in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol.* 2015;33:67-74.
3. Kang SH, Park HS, Sun IO, et al. Changes in renal function in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: single-center experience. *Clin Nephrol.* 2012;77:225-230.
4. Parikh CR, Yarlagadda SG, Storer B, Sorrow M, Storb R, Sandmaier B. Impact of acute kidney injury on long-term mortality after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:309-315.
5. Hahn T, Rondeau C, Shaikat A, et al. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:405-410.
6. Smith TM, Strozyk WR. Lack of nephrotoxicity with the administration of amphotericin B in a lipid emulsion. *Ann Pharmacother.* 1994;28:1307-1308.
7. Clemmons AB, Bech CE, Pantin J, Ahmad I. Acute kidney injury in hematopoietic cell transplantation patients receiving vancomycin and piperacillin/tazobactam versus vancomycin and cefepime. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:820-826.
8. Wolff D, Wilhelm S, Hahn J et al. Replacement of calcineurin inhibitors with daclizumab in patients with transplantation-associated microangiopathy or renal insufficiency associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:445-451.
9. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:893-898.
10. Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood.* 1995;85:3005-3020.
11. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:781-789.
12. Yoon JH, Min WS, Kim HJ, et al. Experiences of t-PA use in moderate-to-severe hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic SCT: is it still reasonable to use t-PA? *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:1562-1568.

13. Andronesi AG, Tanase AD, Sorohan BM, et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer Med.* 2019;8:3278-3285.
14. Moiseev IS, Babenko EV, Sipol AA, Vavilov VN, Afanasyev BV. Measurement of circulating endothelial cells to support the diagnosis of veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Lab Hematol.* 2014;36:e27-e29
15. Ando M, Ohashi K, Akiyama H, et al. Chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:278-282.
16. Shimoi T, Ando M, Munakata W, et al. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:80-84.
17. Huang X, Qin W, Zhang M, Zheng C, Zeng C, Liu Z. Detection of anti-PLA2R autoantibodies and IgG subclasses in post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy. *Am J Med Sci.* 2013;346:32-37.
18. Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361:11-21.
19. Hu SL. The role of graft-versus-host disease in hematopoietic cell transplantation-associated glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2025-2031.
20. Cohen EP, Drobyski WR, Moulder JE. Significant increase in end-stage renal disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:571-572.
21. Cohen EP, Piering WF, Kabler-Babbitt C, Moulder JE. End-stage renal disease (ESRD) after bone marrow transplantation: poor survival compared to other causes of ESRD. *Nephron.* 1998;79:408-412.
22. Waszczuk-Gajda A, Lewandowski Z, Drozd-Sokolowska J, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in dialysis-dependent multiple myeloma patients—DAUTOS Study of the Polish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2018;101:475-485.
23. Yang L, Xu L, Zhang X, et al. Acute kidney injury following haplo stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:483-486.

Halk Sağlığı Açısından Sigara Bağımlılığı ve Mücadele Yöntemleri: Küresel Düzeyde Karşılaştırmalı Bir Analiz

Ziya Çeçen¹

Fatmanur Güvenç²

Özet

21. yy'da dünyadaki ülkelerin toplumları üzerinde çeşitli hastalıklar ortaya çıkmıştır. Ortaya çıkan bu hastalıklar içerisinde en büyük paylardan biri de kötü alışkanlıkların getirdiği hastalıklar olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsanların tütün ve tütün ürünlerine olan bağımlılıkları da bu alışkanlıklar arasında yer almaktadır. Tütün ve tütün ürünleri içerisinde toplumlarda en çok kullanılan ve ilk akla gelen sigaradır. Sigaranın insanlar üzerindeki olumsuz etkileri, sebep olduğu hastalıklar uzmanlar tarafından desteklenmektedir. Ancak tüm bunlara rağmen sigara bağımlılığı oranları istenilen seviyelere düşmemiştir. Bağımlılık seyrinin böyle devam etmesi de küresel bağlamda büyük bir sorun oluşturmuş ve devletlerin sağlık sistemleri üzerinde de büyük baskı oluşturmuştur. Sağlık alanındaki kıt kaynakların doğru şekilde kullanılması devletler adına çok önemlidir. Tütün ve tütün ürünlerine bağlı olarak gelişen ağır rahatsızlıklar ve ölümlerin önüne geçebilmek adına yerel ve ulusal bağlamda birtakım adımlar atılmıştır. Bu kapsamda Dünya Sağlık Örgütü, 2003 yılında “Tütün Kontrol Çerçeve Sözleşmesi”ni, 2008 yılında ise “MPOWER” paket programını tasarlayarak bir adım atmıştır. Bu uygulamayla birlikte dünyadaki ülkelerin çoğunda tütün kontrolünde gözle görülür ilerlemeler olmuştur. Bu ilerlemenin sürdürülebilir olması için paketin uygulama alanları genişletilmelidir. Aksi takdirde tütün ve tütün ürünlerinin olumsuz etkilerinin önüne geçmek zorlaşacaktır.

1 Süleyman Demirel Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı, YÖK 100/2000 (Halk Sağlığı) Doktorantı, ziya_cecen@hotmail.com

2 Öğr. Gör., Tarsus Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, fatmanurguvenç@tarsus.edu.tr

1. Sigara Bağımlılığı

Sigara bağımlılığı dünya üzerinde var olan toplumlardaki ciddi sorunlardan biridir. Bu kavramını tanımını daha iyi anlayabilmek için bağımlılık kavramına değinmek daha anlamlı olacaktır. Bağımlılık; herhangi bir maddeye veya ilaca karşı ortaya çıkan dayanıklılık veya madde ve ilaç alımının durmasının sonunda bile v¼cutta kendini gösteren yoksunluktan dolayı o madde ve ilacın alınması durumudur (Benowitz and Henningfield 1994). Bir başka ifadeyle bağımlılık bireyin kullanmakta olduğu maddeyi biręok kez bırakma çabası göstermesi, bu çabanın sonuca ulaşmaması ve kullanmakta olduğu maddenin dozajını arttırarak yaşamına devam etmesi durumudur (Özcan, Taş, and Çetin 2013:155). Günümüzde bağımlılık yapan biręok madde vardır. Bu maddeler üzerine çok sayıda çalışmalar literatürde mevcuttur. Literatürdeki çalışmalar dikkate alınarak bu çalışmada sigara bağımlılığı incelenmiş olup değerlendirilmek amaçlanmıştır.

Sigara tarih boyunca insanlar arasında keyif veren bir alışkanlık olarak benimsenmiştir. Sigaranın sağlık üzerindeki olumsuz etkileri biręok bilimsel çalışmayla ortaya konmasına rağmen insanlar arasında sigara kullanımı büyük bir sorun olarak kendini göstermiştir (Benowitz 1992:418). Sigara bağımlılığı günümüzde küresel bağlamda bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde dünya üzerindeki nüfusun en sık kullandığı ve bağımlı olduğu madde incelendiğinde sigaranın ilk sıralarda geldiği gör¼lmektedir (Ün¼bol and Sayar 2019:24).

Sigara içerisinde biręok zararlı maddeyi barındırmaktadır. Bun maddeler içerisinde en bilinenlerden biri olan nikotin, bağımlılık yapıcı bir maddedir. Sigarayı düzenli olarak kullanan birey vücuduna nikotin de almış olur ve bunun sonunda bağımlılık ortaya çıkar (Schneider and White 2010:2295). Sigarayı kullanan birey dumanı içine çekmesiyle nikotin ve diğer kimyasal maddeler önce akciğere daha sonra da kana giderek emilim geręekleřir. Bu emilim neticesinde v¼cut nikotinden dolayı keyif veren duyguları hisseder ve bu hisle birlikte v¼cut daha fazla miktarda nikotin ister. Nikotin v¼cutta dopamin ve adrenalin hormonlarının salgılanmasına da sebep olduğu için v¼cut bu iyi hali sürdürmek ister. Bunun neticesinde de devamının gelmesini v¼cut arzu eder (Dajas-Bailador and Wonnacott 2004:321). Bu devamlılık ise beraberinde bağımlılığı getirir.

Sigara bağımlılığı bireyin sosyal, genetik ve psikolojik etkenlerden kaynaklanan karmaşık bir eylemsel sonuçtur. Sigara bağımlılığı, kullanıcılarının beynine, davranışlarına doğrudan olarak etki eden bir tür rahatsızlıktır ve v¼cutta çok daha büyük rahatsızlıklara yol açmaktadır (Rigbi et al. 2008:164). Sigara kullanımının dünya genelinde yüksek olması

ve bağımlılığın yaygınlığı sigarada bulunan tütün ürününe erişimin kolay olmasıyla birlikte yasal noktada bir yaptırımın olmamasıdır (Benowitz and Henningfield 1994:123).

Sigara bağımlılığı vücut üzerinde gözle görülür etkileri de vardır. Sigara bağımlısı olan bireyde zamanla (Hughes 2006:153–54);

- Sinirlilik,
- Baş ağrısı,
- Uyku güçlüğü,
- Ruhsal değişimler,
- Depresyon gibi problemlere zemin hazırlar.

Sigara bağımlılığının vücuttaki etkileri yukarıda ifade edilenlerle sınırlı kalmayıp daha geniş bir yelpazede seyir göstermektedir. Sigara kullanımı vücudun hemen hemen neredeyse tüm organlarına zarar verir. Sigaradan alınan ilk nefes sonrasında nikotin yaklaşık 10 saniye gibi kısa bir süre zarfında beyi, kalp ve diğer organlara ulaşır. Kanın geçtiği her yere nikotin sirayet eder. Kanla dolaşım sağlandığı için vücudun her yerine zararı ulaşır. Bu dolaşım neticesinde kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp hastalıkları ve diğer sağlık problemlerinin kişilerde görülmesine sebep olur (Amato, Boyle, and Levy 2016:1; Ntp 2016:107). Sigara içmek bireyler tarafından alışkanlık haline gelen psikolojik bir ritüel olarak da ele alınmaktadır. Sigara içmek psikolojik ve farmakolojik bağlam açısından bağımlılık oluşturan bir maddedir (Öztuna 2005:547). Sigara bağımlılığı vücutta çokça hastalık ve sorun çıkaran bir hastalıktır. Bu hastalıktan türleri daha kapsamlı olarak bir sonraki başlıkta ele alınacaktır.

1.1. Sigaranın Neden Olduğu Hastalıklar

Sigara içerisinde bulundurduğu tütün ve diğer birçok maddeden dolayı vücutta büyük hastalıklara davetiye çıkarmaktadır. Bu hastalıkları başlıklar altında ele alarak açıklayacağız.

1.1.1. Sigara ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Sigara kullanan bireyler vücudun sağlıklı olarak devamlılığı için kritik bir rolü olan kalp ve damarları olumsuz etkiler. Bu durum ise beraberinde kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına zemin hazırlar. Sigara kullanmak inme, felç ve koroner kalp hastalıklarının oluşmasını tetikler. Sigara içen bireylerin kalplerinde hızlı atım, yüksek kan basıncı ve pıhtı oluşumu gibi problemler görülmektedir. Ayrıca sigara, kişilerin damar yapısını da hasar

verip damarları kalınlaştırıp veya daralmasına sebep olabilmektedir. Sigara kaynaklı tıkanıklıklar, v¼cuda kan dolaşımının azalması ve pıhtı atması kişilerin yaşamlarının sonlanmasına sebep olabilmektedir (Piano et al. 2010:1529).

1.1.2. Sigara ve Solunum Yolu Hastalıkları

Sigara v¼cudun her alanına olumsuz şekilde sirayet ettiği gibi solunum yoluna da olumsuz şekilde sirayet etmektedir. Sigara dumanı, sağlığı ciddi şekilde etkileyen bir yapıya sahip olmakla birlikte bünyesinde karsinojenik maddeleri barındıran bir yapıdır. Karsinojenik olarak ifade edilen bu maddeler solunum yoluna ciddi zararlar vererek solunum yolu hastalıklarına davetiye çıkarırlar (Çobanoğlu and Kiper 2006:71; Sexton et al. 2004:396). Bu hastalıklar içerisinde en bilinen hastalık KOAH olarak kaşımıza çıkmaktadır. Kronik obstr¼ktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalığının bireyde meydana gelmesindeki en önemli etken sigara dumanıyla ortaya çıkmaktadır. KOAH, d¼nya üzerinde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olarak bilinmektedir (Abul and Özl¼ 2013:8). Sigara ayrıca solunum yollarında bulunan epitalyal hücre fonksiyonlarına zehir etkisi oluşturarak part¼k¼llerin akciğerdeki temizlenmesini daha zor bir hale getirmektedir ve solunum yollarını tıkamaktadır (Barnes 1996:219). Akciğer üzerine böyleci ciddi etki oluşturan sigara, kullanıcıların yaşamlarının sonlanmasına sebep olabilmektedir.

1.1.3. Sigara ve Kanser Hastalıkları

Sigara, literat¼rde var olan çalışmaların neredeyse tamamında da değinildiği gibi v¼cudun her tarafında kansere davetiye çıkarabilmektedir. Bu kanser türleri şu şekildedir (Kutlu et al. 2014:84; Wyss et al. 2013:679);

- Kan kanseri,
- Mesane kanseri,
- Kolon Kanseri,
- Servikal Kanser,
- Solunum Sistemi Kanseri,
- Meme Kanseri,
- Akciğer Kanseri,
- Yemek Borusu Kanseri,
- Gırtlak Kanseri,

- Pankreas Kanseri,
- Mide Kanseri,
- Kolon Kanseri

Yukarıdaki gibi ifade edilen kanser türlerinin meydana gelmesinde sigaranın etkisi inkar edilemeyecek kadar çok fazladır. Bu kanser türlerinin sebepleri şüphesiz olarak tek başına sigara demek doğru değildir. Fakat sigaranın etkisinin fazlalığı ise birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Bu sebepten dolayı sigara kullanan bireylerin sigarayı bırakmaya yönelik tedaviler alması ve erkenden belli aralıklarla kanser taraması yaptırması bu hastalıkların oluşumunu engelleme noktasında ciddi bir adım anlamına gelmektedir (Mevsim et al. 2005:73).

1.1.4. Sigara ve Diğer Sağlık Problemleri İlişkisi

Sigara içmek, çalışmanın üst başlıklarında değinilen hastalıklarla sınırlı değildir. Sigara içmek bireyin vücudundaki pek çok noktaya olumsuz şekilde sirayet ederek çeşitli hastalıkların artışına sebep olur. Bu artan hastalıkları aşağıdaki gibi ifade etmemiz mümkündür (Austoni et al. 2005:814; Çınar, Topal, and Altınkaynak 2015:53; Demirel and Irez 2020:149);

- Ölü doğum,
- Erken doğum,
- Düşük doğum,
- Sperm kalitesinde azalma,
- Diş ve diş eti sorunları,
- Katarakt,
- Tip 2 diyabet,
- Hipertansiyon,
- Bağışıklık fonksiyonlarında azalma şeklinde görülmektedir.

Sigara yukarıda bahsedilen vb. hastalıkların en büyük davetçisidir. Sigarayı az veya çok kullanmak farketmeksizin kullanıcılarına ciddi zararı olmaktadır. İnsan üzerinde çokça olumsuz etkiye sebep olan sigara ve bağımlılığından kurtulma, tedavi yollarını bir sonraki bölümde açıklanmaya çalışılacaktır.

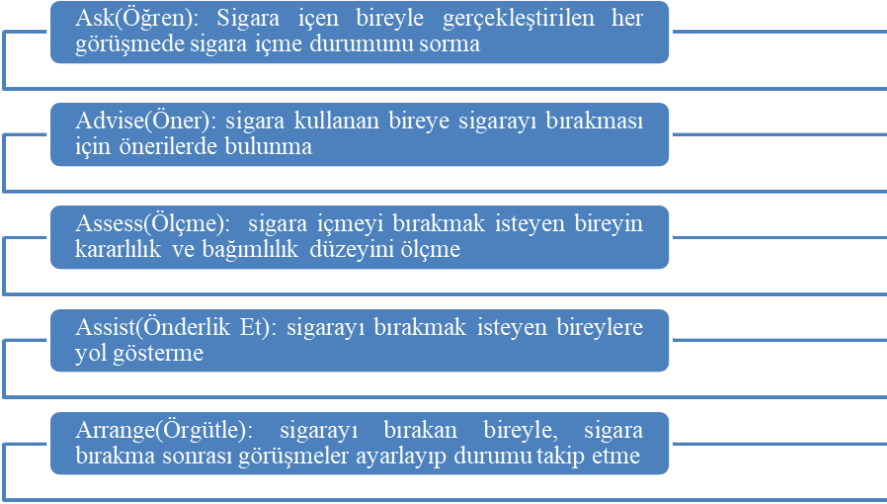
1.2. Sigara Bağımlılığından Kurtulma ve Tedavi Y¼ntemleri

Sigara kullanımı zamanla bağımlılığa d¼n¼şen önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu probleminden kurtulmak için birçok yöntem vardır. Bu yöntemlerden öne çıkanları çalışmada ele alınacaktır.

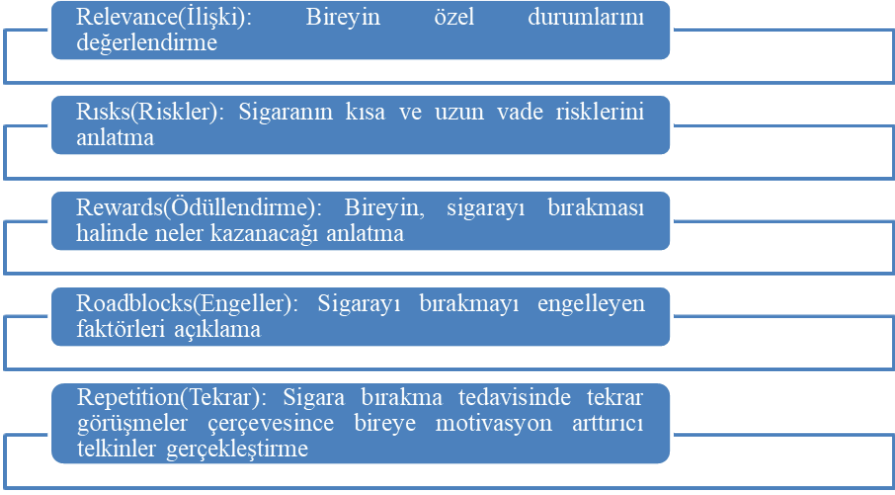
1.2.1. Bilişsel ve Davranışçı Tedaviler

Bu tedavi yöntemlerinin uygulanacağı kişiler, sigarayı kendi rızasıyla bırakmak için destek alan kişiler sınıfına girmektedir. Böyle durumda olan kişilere yönelik WHO, beş majör basamaktan oluşan 5A yaklaşımı stratejisiyle yaklaşılmasını önermektedir. Bu konuda istekli olmayan kişilerde vardır. Böyle durumda olanlara ise 5R stratejisiyle yaklaşılır. 5A ve 5R stratejisini şekil 1 ve şekil 2'deki gibi açıklamamız mümkündür (Prasad et al. 2009:527; Vidrine et al. 2013:458; WHO 2014:6).

Şekil 1. 5A Stratejisi



Şekil 2. 5R Stratejisi



Who tarafından sigarayı bırakmak isteyen bireylere yönelik tavsiye edilen, Şekil 1 ve Şekil 2'deki gibi açıklanan stratejilerde farmakolojik bir etken barındırmamaktadır. Hekim veya bir uzman tarafından sigarayı bırakmak isteyen bireylere uygulanan stratejilerdir (Sengezer 2017:102). Bu stratejilerin yanında başka bir yöntem olan farmakolojik etkenlerle sigara bıraktırma yöntemleri de vardır. Bir sonraki başlıkta bu yöntemler ele alınacaktır.

1.2.2. Sigara Bırakılmasında Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Sigara kullanan bireylerin bünyesinde belli zaman sonra bağımlılık olması kaçınılmazdır. Bağımlılık oluştuğundan sonra ise sigaradan kurtulmak görüldüğü kadar kolay değildir. Böylesi durumlarda farmakolojik ilaç desteği gerekmektedir. Bu sebepten dolayı farmakolojik tedavi sigarayı bırakmak isteyenler için önem teşkil etmektedir (Abakay and Işık 2017:105). Literatürde olan farmakolojik tedaviler alt başlıklar halinde açıklanmaya çalışılacaktır.

1.2.2.1. Nikotin Replasman Tedavisi (Nrt)

Nikotin replasmanı tedavisi (NRT),uzun yıllardan beri sigara bıraktırma aşamasında kullanılan bir yöntemdir (Roddy 2004:509). Nikotin replasmanı tedavisi (NRT), bireyin tütünü bırakması aşamasındaki motivasyonunu yükseltmeyi ve bünyesinin alması gereken nikotini yerine koyarak fizyolojik-psikomotor yoksunluk belirtilerini en aza indirmeyi amaçlayan bir

farmakolojik tedavi yöntemidir. NRT yöntemi sigara içme isteğini düş¼re, yoksunluk noktasındaki serzenişleri azaltan ve sigara bırakmayı azaltan özelliği açısından kendini kanıtlamış bir yöntemdir (Le Foll et al. 2005:431; Silagy et al. 2004:2). Nikotin replasman tedavisi, bireyin sigara içme isteğini azaltır. Nrt ayrıca bireye sigara bıraktırmada çok etkili bir yöntemdir. Nrt yöntemi kullanılarak bireylerin sigara bırakma oranı 1,5-2 kat kadar daha yüksektir (Le Foll et al. 2005:431; Ford and Zlabek 2005:652; Silagy et al. 2004:2). Nrt formları; nikotin bandı, nikotin sakızı, nikotin nazal sprey, nikotin inhaler, sublingual tablet ve nikotin pastilleri olarak 6 başlıkta toplanabilmektedir. Aşğıda nrt'yi oluşturan formları ele alacağız (Sweeney et al. 2001:454).

- **Nikotin Bandı**

Nikotin bandı, deri üzerine uygulanan bir yöntemdir. Bu bant uygulandığı yerde belli bir miktarda nikotin emilimi gerçekleştirmektedir (Henningfield et al. 2005:284). Nikotin bandı, bireyin sigaradan aldığı nikotinin yarısını sağlamaktadır. Bu bantların 16 ve 24 saatlik olmak üzere iki çeşidi bulunmaktadır (Frishman 2009:290). Nikotin bandının bu iki çeşidi bireyin bağımlılık durumuna göre uzman tarafından önerilerek uygulanır. Uzman tarafından belirlenen adımlar izlenerek, bireyin sigara kullanımı azaltılmaya çalışılır (Prochaska 2015:719). Nikotin bandının kullanımı kolay olduğu için uzmanlar tarafından sigarayı bırakmak isteyen kişilere uygulanması yaygındır (Şahbaz and Kılınç 2005:100).

- **Nikotin Sakızı**

Nikotin sakızı, sigarayı bırakmada bireyler üzerinde uygulanan bir yöntemdir. Uzmanlar sigara bırakmayı isteyen bireylere genellikle ilk etapta uyguladıkları yöntem olarak da karşımıza çıkmaktadır (Garvey et al. 2000:53). 2 ve 4 mg olmak üzere iki formu bulunan nikotin sakızı kullanım açısından diğer yöntemlere göre daha kolaydır. Nikotin sakızının bireyler üzerindeki en önemli yan etkisi bulantı ve hazımsızlıktır (Dale et al. 2000:1313). Ortaya çıkan bu yan etkiler birey üzerinde ciddi bir etki oluşturmayıp, kullanımı şeklinin uzman tarafından yeniden düzenlenmesi neticesinde azalmaktadır (Frishman 2009:292).

- **Nikotin Nazal Sprey**

Nikotin naza spreyi, sigarayı bırakmak isteyen bireylerin vücuduna daha hızlı bir nikotin dozajı ulaştırabilmek için oluşturulmuştur. Nikotin nazal spreyi nrt tedavi yöntemlerine nazaran daha hızlı kan seviyeleri sağlamaktadır (Hajek et al. 1999:2033). Nikotin nazal spreyini kullanan kullanıcılar, bu

spreyin birtakım yan etkilerini de görmektedir. En yaygın görülen yan etkileri; baş ağrısı, rinit burun kanaması ve lakrimasyondur (Demir 1999:79).

- **Nikotin İnhaler**

Sigara bıraktırma tedavisinde kullanılan bir başka tedavi yöntemi ise nikotin inhalerdir. Nikotin inhaler, oral mukozaya uygulanarak kullanılır. Oral mukozaya uygulanan yerden ise emilim sağlanır. Nikotin inhaler için bireylerin sigara içme davranışını taklit ettiği düşünülmektedir ve bireyin sigarayı bırakmasına yardımcı olur (Hajek et al. 1999:2033). Nikotin inhaler kullanan bireylerde görülen en sık yan etki ağız ve boğazda tahrişle birlikte öksürüktür (Dale et al. 2000:1314).

- **Sublingual Tablet**

Sigarayı bırakmayı isteyen bireyler için uygulanan bir başka tedavi yöntemi ise sublingual tablettir. Sublingual tablet, bireyin sigara kullanmadığı durumlarda ortaya çıkan problemleri azaltmada kullanılır. Sublingual tablet çiğnenmeyi gerektirmemektedir. Sigara içen bireye uygulanan bu tedavi yöntemine uyum oldukça yüksek olmakla birlikte etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Sublingual tableti kullanan bireylerde görülen en sık yan etkiler hıçkırık, ağız kuruluğuyla birlikte ağız ve boğazda irritasyondur (Fagerström et al. 1997:312; Glover et al. 2002:448–50; Molander, Lunell, and Fagerström 2000:187).

- **Nikotin Pastilleri**

Bireylere sigara bıraktırmada kullanılan bir başka tedavi metodu olarak karşımıza nikotin pastilleri çıkmaktadır. Nikotin pastilleri, kullanım ve vücuda verilen dozaj bakımında nikotin sakızına benzer niteliktedir. Fakat nikotin pastilleri çiğnenmeyen bir formdadır. Nikotin pastilinin uzun süre kullanımı, bireyin tedaviye uyum sağlama sürecini sekteye uğratabilir. Nikotin pastili birey üzerinde bulantı, hıçkırık, baş ağrısı, uykusuzluk gibi yan etkiler gösterebilmektedir. Uzun süre kullanımı bireyin tedaviye uyumunu bozabilir (Abakay and Işık 2017:106; Shiffman et al. 2002:1267).

Nikotin pastilleriyle birlikte sigara bıraktırmada kullanılan farmakolojik yöntemlerin açıklamasını tamamlayarak bir sonraki bölümde sigara bıraktırmada devletlerin uyguladığı politikalar ele alınacaktır.

2. Dünyada tütün kontrol uygulamaları

Tütün ve tütün ürünleri insan sağlığı için tehlikeli bir durum olduğu çokça çalışmalarla kanıtlanmıştır. Tütün ve türevleri dendiği zaman insanların aklına ilk olarak sigara gelmektedir. Dünya genelinde sigara

kullanımı oldukça yaygındır ve buna bağlı olarak hastalıklar ve ölümler gerçeleşmektedir. Bu hastalıkları ve ölümleri ve önlemek amacıyla dünya genelinde gerçeleştirilen politikalar vardır. Alt başlıklarda bu politikalar ele alınacaktır.

2.1. Tütün kontrolü çerçeve sözleşmesi

Dünya genelinde tütün ve türevlerine bağlı olarak gelişen hastalıklar ve ölümler geçmişten günümüze artarak devam etmiştir. Bu ürünlerin sebep olduğu hastalıklar ve ölümler devletlerin sağlık sistemlerini bu konu üzerinde düşünmeye itmştir (Bilir 2009:31). Tütün kullanımı dünyanın her yerinde aynı şekilde ve yoğunlukta elbette olmamaktadır. Ülkelerin sosyal yapıları, gelişmişlik düzeyleri, buldukları coğrafi konumları, nüfus yapıları ve özellikleri vb. gibi farklılar tütün ve türevleri ürünlerinin kullanımı düzeyini etkileyen etmenler olarak karşımıza çıkmaktadır (Aslan 2005:19).

Dünyadaki ülkeler üzerinde gerçeleştirilen araştırma neticesinde yaklaşık 1,5 milyar insanın tütün ve tütün ürünleri kullanıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca tütün ve türevlerine bağlı olarak her yıl 7 milyondan fazla insan hayatını kaybetmektedir. Yaşanılan bu kayıpların önüne geçmek ve ölümleri durdurmak için Who birtakım girişimlerde bulunmuştur (WHO 2017:8-67).

Bahsi geçen girişimler bağlamında atılan adımlardan en önemlisi Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi'dir. Mayıs 2003'te Who genel kurulu bünyesinde Birleşmiş Milletlerin en kapsamlı çalışmalarından biri olan bu sözleşme oybirliği ile kabul edilmiştir. Tütün kontrolü çerçeve sözleşmesi, dünyada tütün kontrolü bağlamında düzenleme yapılmış ilk sözleşme olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sözleşme ile ülkelerin tütün ve türevlerine karşı küresel bağlamda eylemde bulunması amaçlanmaktadır. Ayrıca tütün kontrolü çerçeve sözleşmesiyle de tütün ve ürünleri için etkili politikalar geliştirip milyonlarca kişinin ölmesinin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır (Who 2008:23). Bu minvalde 2008 yılında Who, tütün ve tütün ürünlerine geliştirilen stratejilere yardımcı olmak amacıyla MPOWER çalışmasını hazırladılar (Who 2015:11). Çalışmanın bir sonraki başlığında MPOWER detaylı olarak ele alınacaktır.

2.2. MPOWER

Tütün kontrolü çerçeve sözleşmesi, 150 ülkenin mutabık olduğu bir antlaşma olarak tütün ve tütün ürünlerine karşı atılan ilk adım olduğu ifade edilmişti. Bu bakımdan önemi oldukça yüksektir. 150 ülkenin mutabık olduğu bu antlaşmada ülkelerde yaşayan halkın sağlığı korunacağına dair

söz verilmişti. Who ülkelerin bu sözlerinden hareket ederek bu ülkelere, verdikleri sözler kapsamında yardım edebilmek için MPOWER paketini oluşturmuştur. Bu paket kapsamında tütün ve tütün ürünlerini kontrol edebilmek ve bunlarla mücadele edebilmek amacıyla 6 kademedeki oluşan bir içerik meydana getirilmiştir. MPOWER paketinin ismi aslında her başlığın bir politikayı ifade etmesiyle adlandırılmıştır (Who 2008:8). Bu başlıkların içerikleri ise Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. MPOWER İÇERİĞİNİN MADDELERİ

MPOWER PAKETİNİN İÇERİĞİ	
Monitor	Tütün kullanımı ve koruyucu uygulamaları izle
Protec	Toplumu tütün dumanından koru
Offer	Sigara kullanan bireye sigarayı bırakmasında yardım et
Warn	Tütünün zararlı yönlerini söyleyerek uyarı yap
Enforce	Tütün reklam ve tanıtım gibi faaliyetlerine olan yaptırımları destekle
Raise	Tütün vergilerini arttır

MPOWER içeriği Tablo 1’de ifade edilen aşamalardan oluşmaktadır. Bu aşamaların daha kapsamlı olarak ele alacak olursak (Who 2008:10–11);

Monitor; Bu adım, tütün kullanımı ve koruyucu uygulama adımlarının izlendiği aşama olarak karşımıza çıkmaktadır. Tütün ve tütün ürünlerinin birey ve toplum üzerinde kısa, orta ve uzun vadeli olumsuz etkileri hakkında bilgilendirmeler yapılması gerektiğini ifade eden bir adımdır. Bu şekilde tütün ürünlerinin olumsuz etkileri tersine çevrilerek toplum üzerindeki etkisi kırılmak hedeflenmiştir.

Protec; Toplumun sigara dumanının olumsuz etkilerinden korumak amaçlandığı bir adım olarak karşımıza çıkan bu adım, toplumun temiz hava soluması hakkı olduğunu desteklemektedir. Sigara içilmeyen dumansız alanlar öncelikle sigara içmeyenleri koruması noktasında desteklerken sigara içenlerin de sigarayı bırakması noktasında teşvik yönüyle desteklemektedir.

Offer; Dünya üzerinde sigara içen bir milyardan üzerinde bağımlı birey bulunmaktadır. Bu bireyler içerisinde bulunanların büyük bir kısmı sigara bağımlılığından uzaklaşmak ister fakat bir yardım göremez. İşte bu eksiklikten dolayı offer adımı düşünülmüştür. Böylesi insanların isteklerine yanıt vermeyi amaçlamaktadır.

Warn; Paketin içerisindeki bu adım ise bilgilendirmeyi esas almaktadır. Sigara içen bireyler sigaranın olumsuz etkilerini tam anlamıyla bilmemektedirler. Var olan eksikliği gidermek gayesiyle bu adım paketin içinde yer almıştır. Özellikle genç yaşlardaki bireylere sigaranın vücut üzerindeki olumsuz ve kötü etkileri detaylıca anlatılarak ileri dönemli tehlikelerin önüne geçilme sağlanabilir. Bu bağlam doğrultusunda sigara paketleri üzerinde resimli uyarılara yer verilmesi ve halk sağlığını korumaya yönelik bilgilendirici yayımların yapılması eylemleri devletler tarafından hayata geçirilmiştir.

Enforce; Tütün ve tütün ürünlerinin halk sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine çarpıcı ifadelerle ve kampanyalarla savaş açmak bu adımda amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda basın ve medya gibi unsurlarda tütün ürünleriyle alakalı bilgilendirmeler yapmak, tütün ürünlerini özendirici içeriklere karşı tersi içeriklerle cevap vermek, yeterli politikaları hayata geçirerek tütün ürünlerine karşı savaş açmak hedeflenmektedir.

Raise; Bu adımda, tütün ve tütün ürünlerinin ücretlerini arttırarak bireylerin, tütün ürünlerine ulaşmasını engellemek amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda tütün ürünleri üzerindeki vergileri arttırmak ve vergi düzenlemesini hayata geçirerek bireylerin ürünlere ulaşılabilirliğini azaltmak hedeflenmektedir.

Mpower paketiyle dünyadaki ülkelerin tütün ve tütün ürünlerine karşı ulusal ve uluslararası mücadele etmesi amaçlanmıştır. Bu bakımdan Mpower paketi ülkelerin tütün ürünlerine karşı başarısını da ölçmektedir. Paketi oluşturan maddelerin hedefleri oldukça açık ve nettir. Paketi oluşturan adımların doğru bir şekilde uygulanması, ülkelerin tütünle mücadele konusunda elini güçlendirirken o ülkenin toplum sağlığını da korur. Adımların her aşaması tütün ve tütün ürünlerini azaltmayı ve sonrasında da bağımlılığı ortadan kaldırmaya yönelik hamlelerden oluşmaktadır (Who 2008:23–24).

Sonuç ve Öneriler

Tütün ve tütün ürünleri tüketimi insanların çok eskiden beri süregelen alışkanlıklarından biri olarak günümüze kadar gelmiştir. Böylesi uzun bir geçmişe sahip olan bir maddenin zaman içerisinde insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri bilimsel çalışmalarla desteklenerek ortaya konmuştur. Tüm bu çalışmalara ve kanıtlara rağmen dünya üzerindeki ülkelerin toplumlarında tütün ve tütün ürünlerine olan bağımlılığın azalmadığı görülmektedir. Hatta ve hatta bağımlılık giderek yükselen bir eğilim göstermiştir. Bu yükselmenin çok farklı sebepleri olsa da temelde ekonomik sorunlar, toplumsal kültür

değerleri, çevreye özenme, bilinçsizlik gibi faktörler ilk sıralarda gelmektedir. Tütün ürünlerine erişimin kolaylığı da bahsi geçen faktörlere eklenince bağımlılık yaşı oldukça aşağıya düşmeye başlamıştır.

Tütün denilince akla ilk etapta sigara gelmektedir. Dünyada sigara bağımlılığı ise göz ardı edilemeyecek kadar yüksek seviyededir. Sigara bağımlılığı, özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ön planda yer almaktadır. Durumun böyle olması çözüm adımlarının da atılmasını zorunlu kılmaktadır. Tütün ve tütün ürünlerinin özelinde sigaraya olan bu bağımlılık beraberinde birçok ölümcül hastalığı da getirmektedir. Toplumsal düzeyde bu hastalıkların artması ise devletler üzerine yük getirmekte ve toplumsal açıdan ciddi sıkıntılar doğurmaktadır. Ortaya çıkabilecek ciddi sıkıntıların önüne geçmek amacıyla devletler öncelikli olarak kendi içlerinde birtakım çözümler üretmeye gitmektedir. Fakat bu sorun zaman içerisinde öyle büyük bir hale gelmiştir ki Dünya Sağlık Örgütü olaya müdahale edip tütün ürünleriyle mücadelenin çerçevesine katkı sağlamıştır. Tütün kontrolü çerçeve sözleşmesi ve Mpower gibi hareketler, tütüne, sigaraya ve türevleri ürünlerin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik çözümler ortaya koymuştur. Dünya Sağlık Örgütü, ülkeleri ortaya konan bu çözüm etrafında toplayarak dünyadaki tütün sorunuyla mücadele etmeyi ve bu sorunların çözümüne katkı sağlamayı amaçlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü, ülkelerin tütünle mücadele yol ve yöntemlerini daha net benimsemesi amacıyla antlaşmalar, bilgilendirici ve açıklayıcı toplantılar düzenleyerek çözümü daha kalıcı hale getirmeyi hedeflemektedir. Gerçekleştirilmesi amaçlanan bu hedeflerin sağlanabilmesi için birtakım öneriler şu şekilde sıralanabilir;

- Ülkeler kendi yapılarına göre uzmanlarla görüşerek politikalar oluşturmalıdır.
- Tütün ve tütün ürünlerine uygulanmak istenen yaptırımların caydırıcılığı yüksek olmalıdır.
- Ülkeler, tütün sorununun ciddiyetini tüm alanlarda kavrayarak akılcı ve mantıksal çerçevedeki adımlarla bu sorunun üstesinden gelmelidir.
- Küresel bağlamda mücadelede ise Dünya Sağlık Örgütü öncülüğünde geliştirilen plan ve politikalara sadık kalarak adımlar atmalıdır.
- Halk sağlığı uzmanlarıyla sıkça bir araya gelinerek çözüm önerileri geliştirilmelidir.
- Medyada kamu spotlarına sıklıkla yer verilmelidir.
- Tütün ürünlerinden alınan vergilerin oranı arttırılarak caydırıcılık yoluna gidilmelidir.

- Ergenlik çağında olan gençlere okullarda seminer ve bilgilendirici rehberlerle ulaşılmalıdır.
- Sigarayı bırakmak isteyen bireylere öd¼l verilmelidir. Örneğin ÷lke içerisindeki müze, tiyatro, sinema ve sanat galerileri gibi k¼ltür sanat alanları belli süreliğine ücretsiz olmalıdır.

Yerel ve küresel çapta tütün ve tütün ürünlerinin sorunlarının çözümüne yukarıda ifade edilen faktörlerin ışığında katkı sağlanabilir. İfade edilen öneriler ve bu önerilere benzer öneriler devletler tarafından benimsenip uygulamaya konabilirse tütün ve tütün ürünlerinin neden oldukları sorunların çözümü daha kolay bir şekilde ortadan kalkacak ve bu sorunlarla mücadele daha kolay hale gelecektir.

KAYNAKÇA

- Abakay, Abdurrahman, and Recep Işık. 2017. "Sigara Bırakmada Farmakolojik Tedavi: Nikotin Replasman Tedavileri." *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 4(1):104-7.
- Abul, Yasin, and Tevfik Özlü. 2013. "Türkiye'de KOAH Epidemiyolojisi." *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 1(1):7-12.
- Amato, Michael S., Raymond G. Boyle, and David Levy. 2016. "How to Define E-Cigarette Prevalence? Finding Clues in the Use Frequency Distribution." *Tobacco Control* 25(E1):1-6.
- Aslan, Dilek. 2005. "Dünyada ve Türkiye'de Tütün Kontrolünde Yeni Bir Dönem Başladı: Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi." *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED)* 14(5):19-21.
- Austoni, Edoardo, Vincenzo Mirone, Fabio Parazzini, Ciro Basile Fasolo, Paolo Turchi, Edoardo S. Pescatori, Elena Ricci, and Vincenzo Gentile. 2005. "Smoking as a Risk Factor for Erectile Dysfunction: Data from the Andrology Prevention Weeks 2001-2002: A Study of the Italian Society of Andrology (S.I.A.)." *European Urology* 48(5):810-18.
- Barnes, P. J. 1996. "No in Asthma?" *Thorax* 51(2):218-21.
- Benowitz, N. L. 1992. "Cigarette Smoking and Nicotine Addiction." *Medical Clinics of North America* 76(2):415-37.
- Benowitz, Neal L., and Jack E. Henningfield. 1994. "Establishing a Nicotine Threshold for Addiction." *The New England Journal of Medicine* 331(14):931-33.
- Bilir, Nazmi. 2009. "Türkiye Tütün Kontrolünde Dünyanın Neresinde?" *Türk Toraks Dergisi/Turkish Thoracic Journal* 10(1):31-34.
- Çınar, Nursan, Sümeyra Topal, and Sevin Altınkaynak. 2015. "Gebelikte Sigara Kullanımı ve Pasif İçiciliğin Fetüs ve Yenidoğan Sağlığı Üzerine Etkileri." *Journal of Human Rhythm* 1(2):52-57.
- Çobanoğlu, Nazan, and Nural Kiper. 2006. "Bina İçi Solunan Havada Tehlikeler." *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 49(1):71-75.
- Dajas-Bailador, Federico, and Susan Wonnacott. 2004. "Nicotinic Acetylcholine Receptors and the Regulation of Neuronal Signalling." *Trends in Pharmaceutical Sciences* 25(6):317-24.
- Dale, Lowell C., Jon O. Ebbert, J. Taylor Hays, and Richard D. Hurt. 2000. "Treatment of Nicotine Dependence." *Mayo Clinic Proceedings* 75(12):1311-16.
- Demir, Tunçalp. 1999. "Sigara Bırakmada Yeni Yaklaşımlar." 77-82.
- Demirel, Göksun, and Tülay Irez. 2020. "Alkol ve Sigara Kullanımının Infertil Erkeklerde Semen Parametreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması." *Androloji Bülteni* 22:149-53.

- Fagerström, Karl Olov, Ronny Tejdning, Ake Westin, and Erik Lunell. 1997. "Aiding Reduction of Smoking with Nicotine Replacement Medications: Hope for the Recalcitrant Smoker?" *Tobacco Control* 6(4):311–16.
- Le Foll, B., P. Melihan-Cheinin, G. Rostoker, and G. Lagrue. 2005. "Smoking Cessation Guidelines: Evidence-Based Recommendations of the French Health Products Safety Agency." *European Psychiatry* 20(5–6):431–41.
- Ford, Catherine L., and Jonathan A. Zlabek. 2005. "Nicotine Replacement Therapy and Cardiovascular Disease." *Mayo Clinic Proceedings* 80(5):652–56.
- Frishman, William H. 2009. "Smoking Cessation Pharmacotherapy." *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 3(4):287–308.
- Garvey, Arthur J., Taru Kinnunen, Beth L. Nordstrom, Christopher H. Utman, Kevin Doherty, Bernard Rosner, and Pantel S. Vokonas. 2000. "Effects of Nicotine Gum Dose by Level of Nicotine Dependence." *Nicotine and Tobacco Research* 2(1):53–63.
- Glover, Elbert D., Penny N. Glover, Mikael Franzon, C. Rollynn Sullivan, Connie C. Cerullo, Robert M. Howell, Gordon G. Keyes, Fredrik Nilsson, and Gerald R. Hobbs. 2002. "A Comparison of a Nicotine Sublingual Tablet and Placebo for Smoking Cessation." *Nicotine and Tobacco Research* 4(4):441–50.
- Hajek, Peter, Robert West, Jonathan Foulds, Fredrik Nilsson, Sylvia Burrows, and Anna Meadow. 1999. "Randomized Comparative Trial of Nicotine Polacrilex, a Transdermal Patch, Nasal Spray, and an Inhaler." *Archives of Internal Medicine* 159(17):2033–38.
- Henningfield, J. E., R. V. Fant, A. R. Buchhalter, and M. L. Stitzer. 2005. "Pharmacotherapy for Nicotine Dependence." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55(5):281–99.
- Hughes, John R. 2006. "Clinical Significance of Tobacco Withdrawal." *Nicotine and Tobacco Research* 8(2):153–56.
- Kutlu, Ruhuşen, Nur Demirbaş, Melih Cem Börüban, and Tunç Güler. 2014. "Sigara İçmeye Atfedilebilen Kanser Türleri ve Sosyodemografik Özellikleri." *Türk Onkoloji Dergisi* 29(3):81–88.
- Mevsim, Vildan, Çitım Dontlu, Neşe Yeniçeri, Nilgün Özçakar, and Dilek Güldal. 2005. "Birinci Basamak Sağlık Hizmeti Çalışanları Sigara ve Kanser Riski Konusunda Ne Biliyor ve Ne Yapıyor." *Bağımlılık Dergisi* 6(2):65–75.
- Molander, Lars, Erik Lunell, and Karl Olov Fagerström. 2000. "Reduction of Tobacco Withdrawal Symptoms with a Sublingual Nicotine Tablet: A Placebo Controlled Study." *Nicotine and Tobacco Research* 2(2):187–91.
- Ntp. 2016. *Report on Carcinogens Monograph on Cobalt and Cobalt Compounds That Release Cobalt Ions in Vivo*. Usa.

- Özcan, Selami, H. Yunus Taş, and Yılmaz Çetin. 2013. "Sigara İle Mücadelede Toplumsal Bilinç." *HAK-İŞ Uluslararası Emek ve Toplum Dergisi* 2(4):153–75.
- Öztuna, Funda. 2005. "Sigara Bırakma Polikliniklerinde Tedavi ve İzlem." *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 4(25):546–50.
- Piano, Mariann R., Neal L. Benowitz, Garret A. Fitzgerald, Susan Corbridge, Janie Heath, Ellen Hahn, Terry F. Pechacek, and George Howard. 2010. "Impact of Smokeless Tobacco Products on Cardiovascular Disease: Implications for Policy, Prevention, and Treatment: A Policy Statement from the American Heart Association." *Circulation* 122(15):1520–44.
- Prasad, D. S., Zubair Kabir, A. K. Dash, and B. C. Das. 2009. "Smoking and Cardiovascular Health: A Review of the Epidemiology, Pathogenesis, Prevention and Control of Tobacco." *Indian Journal of Medical Sciences* 63(11):520–33.
- Prochaska, Judith J. 2015. "Nicotine Replacement Therapy as a Maintenance Treatment." *JAMA Internal Medicine* 175(4):504–11.
- Rigbi, A., K. Kanyas, A. Yakir, L. Greenbaum, Y. Pollak, E. Ben-Asher, D. Lancet, S. Kertzman, and B. Lerer. 2008. "Why Do Young Women Smoke? V. Role of Direct and Interactive Effects of Nicotinic Cholinergic Receptor Gene Variation on Neurocognitive Function." *Genes, Brain and Behavior* 7(2):164–72.
- Roddy, Elin. 2004. "Bupropion and Other Non-Nicotine Pharmacotherapies." *British Medical Journal* 328(7438):509–11.
- Şahbaz, Sibel, and Oğuz Kılınç. 2005. "Sigara Bırakmada Kullanılan Tedavi Yöntemleri." *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED)* 14(5):98–102.
- Schneider, Benjamin N., and Brett White. 2010. "Nicotine Addiction." *New England Journal of Medicine* 362(24):2295–2303.
- Sengezer, Tijen. 2017. "Tütün Bağımlılığında Bilişsel-Davranışçı Tedavi Yöntemleri." *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 4(1):97–103.
- Sexton, Ken, John L. Adgate, Timothy R. Church, Stephen S. Hecht, Gurmurthy Ramachandran, Ian A. Greaves, Ann L. Fredrickson, Andrew D. Ryan, Steven G. Carmella, and Mindy S. Geisser. 2004. "Children's Exposure to Environmental Tobacco Smoke: Using Diverse Exposure Metrics to Document Ethnic/Racial Differences." *Environmental Health Perspectives* 112(3):392–97.
- Shiffman, Saul, Carolyn M. Dresler, Peter Hajek, Simon J. A. Gilbert, Darren A. Targett, and Kenneth R. Strahs. 2002. "Efficacy of a Nicotine Lozenge for Smoking Cessation." *Archives of Internal Medicine* 162(11):1267–76.
- Silagy, C., T. Lancaster, L. Stead, D. Mant, and G. Fowler. 2004. "Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews (11)."

- Sweeney, Christine T., Reginald V. Fant, Karl O. Fagerstrom, Joseph F. McGovern, and Jack E. Henningfield. 2001. "Combination Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation: Rationale, Efficacy and Tolerability." *CNS Drugs* 15(6):453–67.
- Ütüböl, Hüseyin, and Gökben Hızlı Sayar. 2019. *Turbahar Türkiye Bağımlılık Risk Profili ve Ruh Sağlığı Haritası Proje Sonuç Raporu 2019*. Vol. 5. İstanbul.
- Vidrine, Jennifer Irvin, Sanjay Shete, Yumei Cao, Anthony Greisinger, Penny Harmonson, Barry Sharp, Lyndsay Miles, Susan M. Zbikowski, and David W. Wetter. 2013. "Ask-Advise-Connect: A New Approach to Smoking Treatment Delivery in Health Care Settings." *Jama Internal Medicine* 173(6):458–64.
- Who. 2008. *WHO REPORT on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER Package*.
- Who. 2015. *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2015: Raising Taxes on Tobacco*.
- WHO. 2014. *Toolkit for Delivering the 5A's and 5R's Brief Tobacco Interventions in Primary Care*. Geneva.
- WHO. 2017. *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2017: Monitoring Tobacco Use and Prevention Policies*.
- Wyss, Annah, Mia Hashibe, Shu Chun Chuang, Yuan Chin Amy Lee, Zuo Feng Zhang, Guo Pei Yu, Deborah M. Winn, Qingyi Wei, Erich M. Sturgis, Renato Talamini, Luigino Dal Maso, Neonila Szeszenia-Dabrowska, Elaine Smith, Oxana Shangina, Stephen M. Schwartz, Chu Chen, Stimson Schantz, Peter Rudnai, Mark P. Purdue, Jose Eluf-Neto, Joshua Muscat, Hal Morgenstern, Pedro Michaluart, Ana Menezes, Elena Matos, Ioan Nicolae Mates, Jolanta Lissowska, Fabio Levi, Philip Lazarus, Carlo La Vecchia, Sergio Koifman, Rolando Herrero, Richard B. Hayes, Silvia Franceschi, Victor Wunsch-Filho, Leticia Fernandez, Eleonora Fabianova, Alexander W. Daudt, Maria Paula Curado, Paolo Boffetta, Xavier Castellsague, Marcos Brasilino De Carvalho, Gabriella Cadoni, Stefania Boccia, Paul Brennan, and Andrew F. Olshan. 2013. "Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium." *American Journal of Epidemiology* 178(5):679–90.

Kanserde Glikoliz Üzerine Uzun Kodlamayan RNA'ların Etkileri

Serkan Kapancık¹

Özet

Kanserli hücreler büyüme, çoğalma ve yayılma için özellikle glukoz metabolizmasını yeniden düzenlerler. Memelilerde glukoz metabolizmasının son ürünü laktat ya da mitokondride gerçekleşen solunum yoluyla glukozun tamamen oksidasyona uğraması sonucu elde edilen CO₂ olabilir. Kanserli dokularda oksijenin ve tam olarak işlevini yerine getiren mitokondri varlığında bile glukozun hücre içine alım hızı ile laktat üretiminde artış olmaktadır. Kanser ilerlemesine önemli bir katkıda bulunan bu olaya Warburg Etkisi adı verilmektedir. Glukoz metabolizması iki biyokimyasal süreç ile yürütülür. Bunlardan ilki glukoz alımı, ikincisi ise aerobik glikoliz ve pirüvatın laktata çevrilmesidir. Kanser hücrelerinde glukozun hücre içerisine alınmasında önemli bir artış olduğunu belirtmiştik. Bununla birlikte yukarıda da bahsettiğimiz gibi kanserin ayırt edici özelliği olan ve Warburg Etkisi olarak tanımlanan süreçle glikoliz yolunda düzensizleşme veya değişimler meydana gelmektedir. Glikoliz yolunda oluşan değişimlere uzun kodlamayan RNA'ların da aracılık ettiği bilinmektedir. Bu bölümde uzun kodlamayan RNA'ların glikoliz yolundaki değişimlere etkilerini yapılan çalışmaları ele alarak inceleyeceğiz.

Giriş

RNA'ların protein sentezindeki görevlerinin yanında birçok önemli hücresel fonksiyonlarının olduğu yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda ortaya çıkarılmıştır. İnsan genomunun yaklaşık olarak %2-3'ünü mRNA'lar oluşturmaktadır. Genomun geriye kalan diğer büyük kısmı kodlamayan RNA'lar olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle, geçmiş yıllarda kodlamayan RNA'lar konusunda ilgi giderek artmıştır. Öncelikle, 200 nükleotidden küçük olarak ifade edilen kodlamayan RNA'ların keşfi üzerine bu RNA

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, ORCID: 0000-0003-3019-4275, serkankapancik@gmail.com

sınıfına odaklanılmış ve hücresel görevleri konusunda önemli bilgi sahibi olunmuştur. Son yıllarda, 200 nükleotidden büyük olarak ifade edilen uzun kodlamayan RNA'lar konusunda bilimsel çalışmaların sayısı artmıştır. DNA dizileme teknolojilerindeki gelişime bağlı olarak çok sayıda uzun kodlamayan RNA tanımlanmıştır. NONCODE veritabanı üzerinde şuana kadar insanda 173112 uzun kodlamayan RNA transkripti ve 96411 uzun kodlamayan RNA geni tanımlanmıştır. Uzun kodlamayan RNA'ların memeli kodlamayan transkriptomunun büyük bölümünü içermesinden dolayı hücresel öneminin büyük olabileceğine yönelik beklentinin yapılan çalışmalar sonucunda doğru olduğu gösterilmiştir. Uzun kodlamayan RNA'ların birçok metabolik yolun düzenlenmesinde ve nörolojik hastalıklardan kansere kadar birçok hastalığın moleküler temelinde biyolojik rollerinin olduğu ortaya konulmuştur. Bu biyolojik rollerini epigenetik, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzenlenmeler aracılığıyla gen ifade manipülasyonu yolu ile yaptıkları belirlenmiştir (1-5).

Kanserli hücreler büyüme, çoğalma ve yayılma için özellikle glukoz metabolizmasını yeniden düzenlerler. Glukozun metabolizmasında karbon bağları oksidasyon yoluyla yıkılarak ATP elde edilir. Bu süreç tüm memelilerin hayatlarını devam ettirmesi için hayati gerekliliğe sahiptir. Memelilerde glukoz metabolizmasının son ürünü laktat ya da mitokondride gerçekleşen solunum yoluyla glukozun tamamen oksidasyona uğraması sonucu elde edilen CO₂ olabilir. Kanserli dokularda oksijenin ve tam olarak işlevini yerine getiren mitokondri varlığında bile glukozun hücre içine alım hızı ile laktat üretiminde artış olmaktadır. Kanserli dokularda gerçekleşen ve kanserin ilerlemesine önemli bir katkıda bulunan bu olaya Warburg Etkisi adı verilmektedir (6).

Kanser hücrelerindeki hücre proliferasyonunda önemli rolünün olduğu bilinen glukoz metabolizması iki biyokimyasal süreç ile yürütülür. Bunlardan ilki glukoz alımı, ikincisi ise aerobik glikoliz ve piruvatın laktata çevrilmesidir. Kanser hücrelerinde glukozun hücre içerisine alınmasında önemli bir artış olmaktadır. Bununla birlikte yukarıda da bahsettiğimiz gibi kanserin ayırt edici özelliği olan ve Warburg Etkisi olarak tanımlanan süreçle glikoliz yolunda ise düzensizleşme veya değişimler meydana gelmektedir. Glikoliz yolunda oluşan değişimlere uzun kodlamayan RNA'ların da aracılık ettiği bilinmektedir (7,8). Bu bölümde uzun kodlamayan RNA'ların glikoliz yolundaki değişimlere etkilerini başlıklar altında ele alarak inceleyeceğiz.

i) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla hegzokinaz 2 enzimi üzerinden düzenlenmesi:

Glikoliz hızı farklı kanser türlerinde, farklı uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla hegzokinaz 2 enzimi üzerinden düzenlenebilmektedir. Örneğin, mesane kanseri hücrelerinde glikoliz uzun kodlamayan RNA UCA1 aracılığıyla desteklenmektedir. Uzun kodlamayan RNA UCA1 glikoliz hızını STAT3 'ü aktive edip microRNA143 'ü baskılamasının ardından mTOR 'un aktive olması ile birlikte hegzokinaz 2 aktivitesinin indüklenmesi aracılığıyla başarmaktadır (9).

Osteosarkoma'da ise uzun kodlamayan RNA PVT1 ifadesindeki artışın glikoliz hızı ile ilişkili olarak kanserin prognozunu kötü yönde etkilediği ortaya konulmuştur. Uzun kodlamayan RNA PVT1 'in ifadesindeki artış ile birlikte glukoz alımı, laktat üretimi ve hegzokinaz 2 'nin ifadesinde artış meydana gelmekte bu durum glikoliz hızında artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA PVT1'in hegzokinaz 2 ifadesindeki artışı nasıl sağladığına baktığımızda, bunu miR-497 'nin inhibisyonu aracılığıyla yaptığını ve bu yolla glukoz yıkımını ve laktat oluşumu indüklediğini görmekteyiz. Osteosarkoma'da artan glikoliz hızı hücre proliferasyonunun artışı ile ilişkilendirilmekte ve durum kötü hastalık prognozuna neden olmaktadır (10). Osteosarkoma 'da ayrıca uzun kodlamayan RNA TUG1 'in aşırı düzeyde ifadesi de glikoz tüketiminde artışa ve sonuç olarak laktat üretimine ve osteosarkoma hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA TUG1 bunu hegzokinaz 2 enziminin düzeyinde artışa aracılık ederek gerçekleştirmekte ve bu yolla glikolizin indüklenmesine neden olmaktadır (11).

Uzun kodlamayan RNA UCA1 'de yemek borusu kanserinde hegzokinaz 2 enzim düzeyinin artışına aracılık ederek glikolizi indükleyen bir diğer uzun kodlamayan RNA 'lardandır. UCA1'in artmış ifadesi yemek borusu kanserinde büyük tümör boyu, lenflere yayılım gibi kötü prognoza işaret etmekte ve glikoliz hızında da artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA UCA1 ifadesindeki artışın neden olduğu hegzokinaz 2 düzeyindeki artışa, miR-203 ifadesinde azalış sebep olmakta ve bu şekilde yemek borusu kanserinde glikoliz indüklenmektedir (12).

Kolorektal kanser, uzun kodlamayan RNA'ların glikoliz hızını hegzokinaz 2 enzimi üzerinden düzenlediği diğer kanser türlerinden biridir. Kolorektal kanser dokularında, uzun kodlamayan RNA KCNQ1OT1'in ifadesi artmakta ve bu artış kolorektal kanser hücrelerinin proliferasyonunda ve laktat oluşumunda artışa neden olmaktadır. Bu nedenle kolorektal kanserde hücre proliferasyonundaki artış aerobik glikolizin hızının artmasına

bağlanmaktadır. Uzun kodlamayan RNA KCNQ1OT1 'in glikolizi indüklemeye mekanizması ise hegzokinaz 2 'ye bağlanması aracılığıyla hegzokinaz 2 'nin yıkımına engel olması aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (13). Kolorektal kanser de glikolizi hegzokinaz 2 enzimi aracılığıyla düzenleyen bir diğer uzun kodlamayan RNA ise SLCC1 'dir. Uzun kodlamayan RNA SLCC1 ifadesinin kolorektal kanserde artışı ile birlikte hastalığın prognozu kötü yönde etkilenmekte ve glikoliz hızında artış olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA SLCC1 bu süreci, mekanik olarak hegzokinaz 2 ifadesinde artışa neden olması aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Glikoliz hızının artışı diğer birçok kanser türünde olduğu gibi kolorektal kanserde de tümör büyümesine ve hastaların hayatta kalım sürelerinin kılmasına neden olmaktadır (14).

Endometriyal kanser dokularında da hegzokinaz 2 'nin yüksek olarak ifade edildiği ve bu durumun hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Hegzokinaz 2 'nin artan ifadesi EMT fenotiplerini aktifleyerek ERK1/2 sinyali aracılığıyla FAK 'ı aktive ederek endometriyal kanser hücrelerinde glikolizi indüklemektedir. Bununla birlikte miR-455, hegzokinaz 2 'nin mRNA 'sı ile etkileşmesi aracılığıyla hegzokinaz 2 'nin ifadesini inhibe etmektedir. Bu durum kanser hücre proliferasyonunu engelleyici yönde etkiye sahiptir. Uzun kodlamayan RNA DLEU2 'nin ifadesi endometriyal kanserde artmakta ve bu durum glikoliz hızında artışa neden olmakta ve hastalığın prognozunu kötü yönde etkilemektedir. Uzun kodlamayan RNA DLEU2 'in endometriyal kanser hücrelerinde glikolizi indüklemesi sürecini miR-455 ile bağlanması aracılığıyla hegzokinaz 2 ifadesini artırarak gerçekleştirilmektedir (15). Endometriyal karsinomda uzun kodlamayan RNA SNHG16 'nın ifadesindeki artış da hegzokinaz 2 enzimi üzerinden glikolizin indüklenmesine ve hücre proliferasyonuna neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA SNHG16 'in glikoliz hızını indüklediği süreç, miR-490-3p ile mekanik olarak etkileşerek miR-490-3p 'nin hedefi olan hegzokinaz 2 'nin düzeyinde artış ile gerçekleşmektedir (16).

Rahim ağzı kanserinde de uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla hegzokinaz üzerinden glikoliz hızı düzenlenmektedir. Örnek olarak uzun kodlamayan RNA UCA1 'in rahim ağzı kanseri dokularında ifadesi ile birlikte hücre proliferasyonu ve glikoliz hızı artmaktadır. Uzun kodlamayan RNA UCA1 'in glikoliz hızına etkisi miR-493-5p 'ye bağlanarak miR-493-5p 'nin ifadesini negatif yönde düzenlemesi ve bu durumun hegzokinaz 2 'nin ifadesinde artışa neden olması ile mümkün olmaktadır (17).

Uzun kodlamayan RNA PVT1 'in safra kesesi kanseri dokusundaki ifadesinde artış yönünde değişim meydana gelmektedir. Uzun kodlamayan RNA PVT1, miR-143 'yi düzenlemek aracılığıyla hegzokinaz 2 ifadesini

artırarak glikolizi indükleyebilmektedir. Uzun kodlamayan RNA PVT1 ifadesinin safra kesesi kanserinde artış gösterdiğinde, glikoliz hızında da paralel olarak artış meydana gelmekte ve bu durum hücre proliferasyonunda ve metastazda artışa neden olmaktadır (18). Uzun kodlamayan RNA CASC7 özofagus kanserli dokularında daha yüksek düzeyde ifade edilmekte ve durum hegzokinaz 2 enzimi üzerinden glikolizi indükleyerek hastalığın prognozuna kötü yönde etki yapmaktadır. Özofagus kanserinde de uzun kodlamayan RNA CASC7 'in ifadesi ile hegzokinaz 2 ifadesi ilişkilidir. miR-143-3p 'nin uzun kodlamayan RNA CASC7 ve hegzokinaz 2 'ye bağlanması aracılığıyla glikoliz regüle edilmektedir. Uzun kodlamayan RNA CASC7 'nin özofagus kanserinde artmış ifadesi miR-143-3p/Hegzokinaz 2 eksenini yoluyla glikolizi indükleyerek hücre proliferasyonuna neden olmakta ve bu durum hastalığın prognozunu kötü yönde etkilemektedir (19). Pankreas kanserinde ise uzun kodlamayan RNA LINC01448 hegzokinaz 2 'nin negatif olarak düzenleyicisi miR-505 'in ifadesini baskılamakta ve bu yolla glikolizi indükleyerek hücre proliferasyonu ile metastazda artışa neden olmaktadır (20).

Akut miyeloid lösemide ise uzun kodlamayan RNA TUG1 'in ifadesinde artış meydana gelirken, miR-185 ifadesinde ise azalış meydana gelmektedir. Uzun kodlamayan RNA TUG1 'in ifadesinin transkripsiyon yolu ile baskılanması ve miR-185 ifadesinin indüklenmesi hücre proliferasyonunu, hegzokinaz 2 ifadesini, glukoz tüketimini ve dolayısıyla laktat üretimini baskılayarak apoptozu tetiklemektedir. Özetle, uzun kodlamayan RNA TUG1, akut miyeloid lösemide miR-185 'in ifadesini baskılayarak glikolizi hegzokinaz 2 enzimi üzerinden indüklemektedir (21).

Uzun kodlamayan RNA 'lar glikoliz hızını hegzokinaz 2 enzimin yanında laktat dehidrogenaz A 'yı da düzenleyerek değiştirebilmektedir. Örnek olarak, kolorektal kanserde, uzun kodlamayan RNA MEG3 glikoliz hızı ve laktat üretimini önemli ölçüde düzenleyebilmektedir. Uzun kodlamayan RNA MEG3 'ün ifadesindeki artış c-Myc 'nin yıkımının indüklenmesi aracılığıyla laktat dehidrogenaz A ve hegzokinaz 2 gibi glikoliz yolundaki önemli enzimlerin inhibe edilmesi ile glikolizi yavaşlatmaktadır (22). Uzun kodlamayan RNA DUXAP8, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yüksek oranda ifade edilmesine karşın, miR-409-3p ise düşük oranda ifade edilmektedir. Uzun kodlamayan RNA DUXAP8 'in ifadesindeki artış hücre proliferasyonunu, metastazı ve glikoliz hızını artırmaktadır. Uzun kodlamayan RNA DUXAP8, miR-409-3p 'yi düzenlemek aracılığıyla hegzokinaz 2 ve laktat dehidrogenaz A ifadesinde artışa neden olmakta, böylelikle küçük hücreli dışı akciğer kanserinde glikoliz indüklenmektedir (23). Hipofiz tümöründe ise uzun kodlamayan RNA UCA1 ifadesinin arttığı ve bu durumun glikoliz hızının artışı ile paralellik gösterdiği belirlenmiştir. Uzun

kodlamayan RNA UCA1 glikolizdeki hız artışını heksokinaz 2 ve laktat dehidrogenaz A 'nın ifadelerini arttırmak suretiyle gerçekleştirmektedir (24).

Yumurtalık kanserinde ise uzun kodlamayan RNA LINC00504 'ün ifadesindeki artış glikolizi indükleyerek hücre proliferasyonunda artışa ve apoptoz hızında azalmaya neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA LINC00504, miR-1244 'ün ifadesini azaltıcı yönde regüle ederek heksokinaz 2 'nin yanında pirüvat kinaz M2 ve pirüvat dehidrogenaz kinaz 1 'in ifadesinde de artışa aracılık ederek yumurtalık kanserinde glikolizi indüklemektedir (25). Hepatoselüler karsinomada uzun kodlamayan RNA UPK1A-AS1 'in aşırı olarak ifade edilmesinin hem normoksik hem de hipoksik koşullarda glukoz tüketimini ve dolayısıyla laktat üretimini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Uzun kodlamayan RNA UPK1A-AS1 'in artan ifadesi HIF1A ifadesini stabilize ederek glikolizle ilişkili GLUT1, Heksokinaz 1, Heksokinaz 2 ve Fosfogliserat kinaz 1 'in ifadesini artırmak aracılığıyla glikolizi indüklemektedir (26). Uzun kodlamayan RNA 'lar hepatoselüler karsinomada olduğu gibi osteosarkomada da fosfogliserat kinaz 1 üzerinden de glikoliz hızını etkileyebilmektedir. Uzun kodlamayan RNA HCG18 ifadesi osteosarkomada artış göstermektedir. Uzun kodlamayan RNA HCG18 ifadesindeki artış ile birlikte, mekanik olarak miR-365a-3p ile etkileşerek fosfogliserat kinaz 1 ifadesini artırmak aracılığıyla glikoliz hızını ve hücre proliferasyonunu artırmaktadır (27).

ii) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla laktat dehidrogenaz A enzimi üzerinden düzenlenmesi:

Laktat dehidrogenaz A enziminin uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla regüle edilmesi yoluyla da glikoliz hızı düzenlenmektedir. Örneğin, üçlü negatif meme kanserinde uzun kodlamayan RNA LINC01605 'in aşırı olarak ifade edilmesi laktat dehidrogenaz A 'yı aktif ederek glikoliz hızının yanında hücre proliferasyonunu ve metastazı önemli ölçüde artırmaktadır. Üçlü negatif meme kanseri ksenograft fare modelinde uzun kodlamayan RNA LINC01605 'in susturulması tümörü ve hücre göçünü baskılamaya aracılık etmektedir (28).

Uzun kodlamayan RNA LINC00671 ise papiller tiroit kanserinde laktat dehidrogenaz A 'nın ifadesini aşağı yönde düzenlemektedir. Bu durum glikoliz hızını baskılamak aracılığıyla iyi klinik sonuçlara neden olmaktadır. Fakat, papiller tiroit kanserinde uzun kodlamayan RNA LINC00671 ifade düzeyindeki azalma yüksek glikoliz hızı sonrası hücre proliferasyonu ve metastazda artış ile sonuçlanmaktadır (29). Yine, uzun kodlamayan RNA DIO3OS 'un meme kanserinde artan ifadesi laktat dehidrogenaz A üzerinden

glikoliz hızında artışa ve hastalığın prognozunda kötüleşmeye neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA DIO3OS bu süreci, meme kanserinde laktat dehidrogenaz A 'nın mRNA 'sını stabilize etmesinin ardından laktat dehidrogenaz A düzeyini artırması aracılığıyla gerçekleştirmektedir (30).

Uzun kodlamayan RNA CASC8 'in ifadesi mesane kanserlerinde önemli ölçüde azalmaktadır. Uzun kodlamayan RNA CASC8 'in ifadesindeki artış mesane kanserinde hücre proliferasyonunu baskılamaktadır. Ayrıca, uzun kodlamayan RNA CASC8 fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR1) ile mekanik olarak etkileşerek mesane kanseri hücrelerinde glikoliz hızını yavaşlatmaktadır. Uzun kodlamayan RNA CASC8 'in mekanik olarak FGFR1 ile bağlanması, pirüvattan laktat oluşumunu baskılayan FGFR1 aracılı olarak laktat dehidrogenaz A fosforilasyonunu inhibe etmektedir. Bu sebeple, mesane kanserinde uzun kodlamayan RNA CASC8 ifadesindeki azalış maalesef glikolizin indüklenmesine ve hücre proliferasyonuna sebebiyet vermektedir (31).

Uzun kodlamayan RNA SNHG7 meme kanseri dokularında ve meme kanseri hücre hatlarında yüksek oranda ifade edilmekte, bu durum hücre proliferasyonunda ve glikoliz hızında artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA SNHG7 'nin glikoliz hızındaki artışı miR-34a-5p 'yi regüle etmesinin sonucu olarak laktat dehidrogenaz A 'nın ifadesini artırması aracılığıyla gerçekleştirmektedir (32). Laktat dehidrogenaz A ile etkileşime girebilen bir diğer uzun kodlamayan RNA olan CRYBG3 'in ifadesi akciğer kanseri hastalarının kanserli dokularında ve in vitro olarak akciğer kanseri hücre hatlarında artmakta ve ifadesindeki bu artış ile laktat dehidrogenaz A ifadesinde de artış meydana gelmektedir. Bu durum, akciğer kanserinde glikoliz akışını hızlandırmakta ve laktat üretimini artırmaktadır. Uzun kodlamayan RNA CRYBG3 'ün ifadesindeki artış glikolizi indükleyerek akciğer kanserinde hücre proliferasyonunu artırıcı yönde etki yapmaktadır (33).

Karaciğer kanserinde de uzun kodlamayan RNA HULC ifadesi ve glikoliz hızı artmaktadır. Uzun kodlamayan RNA HULC doğrudan iki glikolitik enzimden olan laktat dehidrogenaz A ve pirüvat kinaz M2 'ye bağlanmakta ve bu bağlanmanın ardından fibroblast büyüme faktörü reseptörü tip 1 'in (FGFR1) bu iki enzime karşı ilgisi artarak bu iki enzimin yüksek fosforilasyonuna yol açmakta ve bu şekilde glikoliz hızı indüklenmektedir (34).

Uzun kodlamayan RNA glikoLINC 'in ise laktat dehidrogenaz ile birlikte dört glikolitik enzim olan fosfogliserat kinaz 1, fosfogliserat mutaz 1, enolaz 1 ve pirüvat kinaz M2 arasında metabolon oluşumunda omurga görevi görerek

glikolitik akışını dolayısıyla ATP üretimini artırmakta ve serin yoksunluğu altında hücrenin hayatta kalmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, uzun kodlamayan RNA glikoLINC 'ın kanser hücrelerindeki ifadesinin artışı serin aminoasitinden yoksun olarak beslenen ksenograft fare modelinde ise tümör büyümesini indüklemektedir (35). Uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla enolaz enzimi üzerinden glikoliz hızının düzenlendiği farklı bir kanser türü ise meme kanseridir. Meme kanserinde, uzun kodlamayan RNA ANRIL, miR-125a 'yı regüle etmek aracılığıyla enolaz enzim aktive artışı ile glikoliz hızını artırmakta, bu durum kemoterapi ilaçlarına karşı gelişen ilaç direncine neden olmaktadır (36).

iii) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfataz enzimi üzerinden düzenlenmesi:

Uzun kodlamayan RNA YIYA meme kanseri hücrelerinde glikolizi indükleyerek hücre proliferasyonunu artırmakta ve böylelikle de tümör büyümesine neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA YIYA 'nın glikolizi indükleme süreci fruktoz bifosfataz 'ın siklin bağımlı kinaz 6 (CDK6) 'ya bağlı olarak fosforilasyonu ile ilişkilidir. Meme kanseri hücrelerinde bu durum, glukoz 6-fosfatın fruktoz-2,6-bifosfat/fruktoz-1,6-bifosfata akışını hızlanmaktadır. Uzun kodlamayan RNA YIYA 'nın susturulması ile beklendiği şekilde glikoliz manipülasyonu engellenerek hücre proliferasyonu azalmaktadır (37).

Yumurtalık kanserinde ise uzun kodlamayan RNA LINC00092 'nin ifade edilmesinde artış meydana gelmektedir. İfadesinde artış olan uzun kodlamayan RNA LINC00092 glikolitik bir enzim olan fruktoz-2,6-bifosfataz 'a bağlanarak glikolizi manipüle etmektedir (38). Uzun kodlamayan RNA LINC01572 'nin hepatoselüler karsinomda artmış ifadesi ile hastaların hayatlarında kısalma ve kan HbA1c seviyesindeki artış paralellik göstermektedir. Uzun kodlamayan RNA LINC01572, miR-195-5p'yi regüle ederek 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfataz seviyelerinde artışa neden olmakta, böylelikle glikolizin hızında artış meydana gelmektedir (39).

Uzun kodlamayan RNA Actin Gamma 1 Pseudogene özofagus skuamöz hücreli karsinomda glikolizi ve dolayısıyla hücre proliferasyonunu artırmaktadır. Uzun kodlamayan RNA Aktin Gamma 1 Pseudogene 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfataz 3 'e bağlanarak enzimi stabilize eder. Bu şekilde, 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfataz 3 yıkımının engellenmesi ile düzeyindeki artış glikoliz akışını aktive etmektedir.

Böylelikle hücre döngüsü ileri yönde aktive olmakta ve hücre proliferasyonu artış göstermektedir (40). Uzun kodlamayan RNA MSC-AS1 'in ifadesi de mide kanserinde artmakta, bu durum hastalığın prognozunda kötüleşmeye, hücre proliferasyonuna ve glukoz tüketiminde artış sonucu pirüvat ile laktat üretiminde artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA MSC-AS1 'in glikolizi indüklemeye mekanizması ise 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat 3 ifadesini regüle etmesi aracılığıyla mümkün olmakta, bu durum hücre proliferasyonunda artış ile sonuçlanmaktadır (41). Uzun kodlamayan RNA FIRRE 'nin, hepatoselüler karsinom dokularında artan ifadesi de hücre proliferasyonuna ve glikolizin hızlanmasına neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA FIRRE 'nin hepatoselüler karsinom hücrelerinde glikolizi indüklemeye süreci glikolik enzim 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat 4 ifadesini artırması aracılığıyla gerçekleşmektedir. 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat 4 enzim ifadesindeki artış hepatoselüler karsinomada glikolizin indüklenmesi nedeniyle kötü prognoza neden olmaktadır (42).

Bununla birlikte, uzun kodlamayan RNA seruloplazmin de yumurtalık kanseri hastalarında yüksek oranda ifade edilmektedir. Uzun kodlamayan RNA seruloplazminin susturulması kanser hücrelerinde apoptozu artırarak hücre proliferasyonunu engellemekte ve glikolizi azaltmaktadır. Yumurtalık kanserli ksenograft fare modelinde, uzun kodlamayan RNA seruloplazminin STAT1 ve RNA polimeraz II arasındaki bağlanmaya aracılık ederek glukoz-6-fosfat izomeraz gibi genlerin ifadelerini artırması yoluyla glikolizi hızlandırdığı belirlenmiştir (43).

iv) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla pirüvat kinaz enzimi üzerinden düzenlenmesi:

Uzun kodlamayan RNA 'lar farklı kanser türlerinde pirüvat kinaz enzimi üzerinden de glikoliz hızını düzenleyebilmektedir. Burada ilk olarak uzun kodlamayan RNA CTSLP8 'den bahsedeceğiz. Uzun kodlamayan RNA CTSLP8 yumurtalık kanserinde kemoterapiye dirençli tümör dokularında yüksek oranda ifade edilmektedir. Uzun kodlamayan RNA CTSLP8, pirüvat kinaz 'ın c-Myc 'nin promotör bölgesine bağlanmasını kolaylaştırarak c-Myc ifadesinde artışına neden olmakta, bu yolla glikoliz hızını artırmaktadır (44).

Uzun kodlamayan RNA BCYRN1 'in de küçük hücreli dışı akciğer kanseri dokularında ve hücrelerinde ifadesi artmakta ve bu yolla glikoliz indüklenmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinde artan uzun kodlamayan RNA BCYRN1 'in ifadesi pirüvat kinaz M1/2 ifadesini artırıcı yönde düzenleyerek glikoliz akışını hızlandırmaktadır (45). Uzun

kodlamayan RNA NPSR1-AS1 ise karaciğer kanserinde yüksek oranda ifade edilerek hücre proliferasyonunu ve glikoliz hızını indüklemektedir. Uzun kodlamayan RNA NPSR1-AS1 'in karaciğer kanseri hücrelerindeki artan ifadesi p-ERK1/2 ve pirüvat kinaz M2 seviyelerini artırmaktadır. Uzun kodlamayan RNA NPSR1-AS1 'in susturulması ile karaciğer kanseri hücrelerinde MAPK/ERK yolunun aktivasyonunu indükleyen hipoksi ortadan kalkmakta ve bu durum glikoliz hızında düşüğe neden olmaktadır. Bu nedenle, uzun kodlamayan RNA NPSR1-AS1 'in MAPK/ERK yolunu düzenleyerek karaciğer kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu ve glikolizi teşvik ettiği düşünülmektedir (46). Uzun kodlamayan RNA LINC00551 farklı olarak, pirüvat kinaz M2 enzimi üzerinden akciğer adenokarsinomda glikolizi baskılamaktadır. Fakat, akciğer adenokarsinomda ifadesinin azalması glikoliz hızında artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA LINC00551, glikolizde önemli anahtar enzimlerden olan pirüvat kinaz M2 'nin c-Myc aracılığıyla transkripsiyonunu bozarak glikolizi inhibe etmektedir (47).

Akciğer adenokarsinomda uzun kodlamayan RNA HOXA11-AS 'ın artmış ifadesi ise hücre proliferasyonunda ve glikoliz hızında artışa aracılık ederek hastalığın kötü bir prognoza sahip olmasına neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA HOXA11-AS, hücre proliferasyonu ve glikolizi baskılayan miR-148b-3p 'ye mekanik olarak bağlanarak pirüvat kinaz M2 ifadesinde artışa aracılık etmek de ve bu yolla akciğer adenokarsinom hücrelerinde glikoliz indüklenmektedir (48). Hepatoselüler kanserde de uzun kodlamayan RNA SNHG1 ifadesi ve glikoliz hızında artış meydana gelmekte ve bu durum hastalığın kötü prognozuna aracılık etmektedir. E2F1, uzun kodlamayan RNA SNHG1 'in promotör bölgesine bağlanarak transkripsiyonunu aktifleştirmekte, uzun kodlamayan RNA SNHG1 ise miR-326 aracılığıyla pirüvat kinaz M2 'nin ifadesinde artışa neden olarak glikolizi indüklemekte ve hücre proliferasyonuna neden olmaktadır (49). Uzun kodlamayan RNA LINC00689 'ın gliomada artan ifadesi hastalığın prognozunu kötü yönde etkilemekte ve yüksek tümör boyu ile ilişkilendirilmektedir. Uzun kodlamayan RNA LINC00689 'ın gliomada ifadesinin transfeksiyon işlemi ile baskılanmasının ardından hücre proliferasyonu azalmakta, metastaz engellenmekte ve glikoliz hızında belirgin şekilde düşüş meydana gelmektedir. Uzun kodlamayan RNA LINC00689 'ın glikolizi indükleme sürecinin mekanizmasına baktığımızda, mekanik olarak etkileşime girdiği miR-338-3p 'yi regüle etmesi aracılığıyla pirüvat kinaz M2 ifadesini artırmakta ve bu şekilde glikolizi indükleyebilmektedir (50).

v) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla pirüvat dehidrogenaz kinaz enzimi üzerinden düzenlenmesi:

Uzun kodlamayan RNA 'lar farklı kanser türlerinde pirüvat dehidrogenaz kinaz enzimi aracılığıyla da glikolizin hızını düzenleyebilmektedir. Glikoliz hızını pirüvat dehidrogenaz üzerinden düzenleyen uzun kodlamayan RNA 'lara ilk örnek olarak SPRY4-IT1 verilebilir. Uzun kodlamayan RNA SPRY4-IT1 'in ifadesi kolorektal kanserli hücrelerde ve tümör dokularında artmakta, bu durum hastalığın kötü prognozu ve artan glikoliz hızı ile ilişkilendirilmektedir. Uzun kodlamayan RNA SPRY4-IT1 'in ifadesindeki artış pirüvat dehidrogenaz kinaz 1 düzeyinde artışa aracılık ederek glikolizi indüklemekte bu yolla hücre proliferasyonunda artışa neden olmaktadır (51).

Uzun kodlamayan RNA LINC00243 'ün ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri dokularında ifadesinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Uzun kodlamayan RNA LINC00243 'ün susturulmasının ardından küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinin proliferasyonu ve glikoliz hızı belirgin oranda azalmıştır. Uzun kodlamayan RNA LINC00243 glikoliz hızını miR-507 regüle etmek aracılığıyla pirüvat dehidrogenaz kinaz 4 enziminin ifadesini artırmak yoluyla indüklemektedir. Glikolizin bu şekilde indüklenmesinin ardından küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre proliferasyonunda önemli oranda artış meydana gelmektedir (52).

vi) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla GLUT1 üzerinden düzenlenmesi:

GLUT1 'in aracılık ettiği hücre içerisine glukoz alım hızındaki değişimle ile glikoliz hızının düzenlenmesi konusunda da uzun kodlamayan RNA 'ların önemli rolleri vardır. Bu uzun kodlamayan RNA 'lara ilk örnek LINC00346 'dir. Uzun kodlamayan RNA LINC00346 meme kanseri hücrelerinde aşırı ifade edilmekte iken miR-148a/b ise düşük seviyede ifade edilmektedir. Uzun kodlamayan RNA LINC00346 'nın ifadesindeki artış miR-148a/b ifadesindeki azalışa neden olmakta ve bu durum GLUT1 düzeyinde artış aracılığıyla glikolizi ve hücre proliferasyonunu indüklemektedir (53). Özofagus skuamöz hücreli karsinom dokularında ve hücrelerinde ise aşırı olarak ifade edilen uzun kodlamayan RNA SLC2A1-AS1 in vitro ve in vivo olarak hücre proliferasyonuna apoptozu engellemek aracılığıyla neden olmaktadır. Ayrıca glikoliz hızında artışa da yol açmaktadır. Uzun kodlamayan RNA SLC2A1-AS1 bu süreci GLUT1 ifadesinde azalmaya aracılık eden miR-378a-3p 'yi yıkım yönünde düzenlemesinin ardından GLUT1 'in ifadesini artırarak gerçekleştirmektedir. MiR-378a-3p 'in glikoliz hızını

baskılması ile apoptozu indüklemek aracılığıyla hücre proliferasyonunu ve metaztası inhibe ettiği bilinmektedir (54).

Uzun kodlamayan RNA SLC2A1-AS1'in ifadesi hepatoselüler karsinomada azalmaktadır. Uzun kodlamayan RNA SLC2A1-AS1 özofagus skuamöz karsinomadan farklı olarak hepatoselüler karsinomada GLUT1 ifadesini baskılayarak glikoliz hızını düşürmektedir. Hepatoselüler karsinomada uzun kodlamayan RNA SLC2A1-AS1'in ifadesindeki azalış GLUT1 ifadesindeki artış aracılığıyla glikoliz hızında, hücre proliferasyonunda ve metastaz da artışa neden olmaktadır (55). Oral skuamöz hücreli karsinomda tersi olarak uzun kodlamayan RNA-p23154 ifadesinin artması GLUT1 ifadesinde artışa aracılık ederek glikolizi indüklemektedir. Bu durum hücre proliferasyonu ve hücre göçünü desteklemektedir. Uzun kodlamayan RNA-p23154, GLUT1 ifadesini baskılayan miR-378a-3p'nin promotör bölgesine bağlanarak miR-378a-3p transkripsiyonunu inhibe etmekte ve bu şekilde GLUT1 seviyesinin artışı sonucu glikoliz hızının artışına neden olmaktadır (56).

Kanserde hipoksi ile glikoliz hızı arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Glikoliz yolundaki anahtar enzimlere ek olarak, uzun kodlamayan RNA'lar hipoksi ile ilişkili faktörlere etki ederek de glikolizin hızını düzenleyebilmektedirler. Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1)'in kanser hücrelerinde glukoz metabolizmasını düzenleyici bir molekül olduğu bilinmektedir. HIF-1 a anti-sens uzun kodlamayan RNA ise HIF-1 aracılığıyla pirüvat kinaz 2 üzerinden glikolizi hızlandırmaktadır. HIF-1 a anti-sens uzun kodlamayan RNA'nın artmış ifadesi meme kanseri hastalığının prognozunu kötü yönde etkilemektedir (57). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri dokularında ise uzun kodlamayan RNA HOTTIP ifadesinde artış meydana gelmektedir. Kanserde ortaya çıkan hipoksi durumunda küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinde glikoliz ile birlikte uzun kodlamayan RNA HOTTIP ifadesi de artmaktadır. Uzun kodlamayan RNA HOTTIP ifadesinin engellenmesi hipoksinin neden olduğu glikolizi baskılamaktadır (58).

Son olarak, glikolizdeki anahtar enzimlerden hariç olarak başka moleküller üzerinden glikolizi düzenleyen uzun kodlamayan RNA'lara değinecek olursak, bunlardan ilki FGF13-AS1 dir. Uzun kodlamayan RNA FGF13-AS1'in meme kanserinde ifadesi azalmaktadır. Bu durum meme kanserinin kötü prognozu ile yakından ilişkilidir. Uzun kodlamayan RNA FGF13-AS1 glikolizi engellemek aracılığıyla meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü azaltmaktadır. Uzun kodlamayan RNA FGF13-AS1 insülin benzeri büyüme faktörü 2'ye bağlanması aracılığıyla c-Myc mRNA'nın yarı ömrünü azaltması sonrasında glikoliz hızını manipüle ederek bu süreci

gerçekleştirmektedir (59). Multipil myelomada uzun kodlamayan RNA MALAT1 'in ifadesi artmakta, miR-1271-5p 'nin ifadesi ise azalmaktadır. Uzun kodlamayan RNA MALAT1 ifadesinin bu hücrelerde baskılanması apoptozu hızlandırırken hücre proliferasyonunu ve glikolizi azaltmaktadır. Uzun kodlamayan RNA MALAT1 glikoliz hızındaki bu manipülasyonu, miR-1271-5p/SOX13 eksenini aracılığıyla gerçekleştirmektedir (60). Uzun kodlamayan RNA NORAD 'da küçük hücreli dışı akciğer kanseri dokularında ve hücrelerinde yüksek oranda ifade edilmekte, bu durum hücre proliferasyonunda ve glikoliz hızında artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA NORAD bu süreci miR-136-5p 'nin işlevini baskılaması aracılığıyla gerçekleştirmektedir (61).

KAYNAKLAR

1. Dinger, M. E., Pang, K. C., Mercer, T. R., & Mattick, J. S. (2008). Differentiating protein-coding and noncoding RNA: challenges and ambiguities. *PLoS computational biology*, 4(11), e1000176.
2. NONCODE. "Statistics". <http://www.noncode.org/analysis.php>", Son erişim tarihi: 1 Mart 2023.
3. Luo, Q., & Chen, Y. (2016). Long noncoding RNAs and Alzheimer's disease. *Clinical interventions in aging*, 867-872.
4. Bhan, A., Soleimani, M., & Mandal, S. S. (2017). Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm. *Cancer research*, 77(15), 3965-3981.
5. Wang, K. C., & Chang, H. Y. (2011). Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Molecular cell*, 43(6), 904-914.
6. Liberti, M. V., & Locasale, J. W. (2016). The Warburg effect: how does it benefit cancer cells?. *Trends in biochemical sciences*, 41(3), 211-218.
7. Ganapathy-Kanniappan, S., & Geschwind, J. F. H. (2013). Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: progress and prospects. *Molecular cancer*, 12(1), 1-11.
8. Shi, J., Zhang, Y., Qin, B., Wang, Y., & Zhu, X. (2019). Long non-coding RNA LINC00174 promotes glycolysis and tumor progression by regulating miR-152-3p/SLC2A1 axis in glioma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 1-12.
9. Li, Z., Li, X., Wu, S., Xue, M., & Chen, W. (2014). Long non-coding RNA UCA1 promotes glycolysis by upregulating hexokinase 2 through the mTOR-STAT3/microRNA143 pathway. *Cancer science*, 105(8), 951-955.
10. Song, J., Wu, X., Liu, F., Li, M., Sun, Y., Wang, Y., ... & Ma, X. (2017). Long non-coding RNA PVT1 promotes glycolysis and tumor progression by regulating miR-497/HK2 axis in osteosarcoma. *Biochemical and biophysical research communications*, 490(2), 217-224.
11. Han, X., Yang, Y., Sun, Y., Qin, L., & Yang, Y. (2018). LncRNA TUG1 affects cell viability by regulating glycolysis in osteosarcoma cells. *Gene*, 674, 87-92.
12. Liu, H. E., Shi, H. H., & Luo, X. J. (2020). Upregulated long noncoding RNA UCA1 enhances Warburg effect via miR-203/HK2 Axis in esophageal cancer. *Journal of Oncology*, 2020.
13. Chen, C., Wei, M., Wang, C., Sun, D., Liu, P., Zhong, X., & Yu, W. (2020). Long noncoding RNA KCNQ1OT1 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing aerobic glycolysis via hexokinase-2. *Aging (albany NY)*, 12(12), 11685.

14. Yan, T., Shen, C., Jiang, P., Yu, C., Guo, F., Tian, X., ... & Fang, J. Y. (2021). Risk SNP-induced lncRNA-SLCC1 drives colorectal cancer through activating glycolysis signaling. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 70.
15. Dong, P., Xiong, Y., Konno, Y., Ihira, K., Kobayashi, N., Yue, J., & Watari, H. (2021). Long non-coding RNA DLEU2 drives EMT and glycolysis in endometrial cancer through HK2 by competitively binding with miR-455 and by modulating the EZH2/miR-181a pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40(1), 1-16.
16. Zhang, G., Ma, A., Jin, Y., Pan, G., & Wang, C. (2019). LncRNA SNHG16 induced by TFAP2A modulates glycolysis and proliferation of endometrial carcinoma through miR-490-3p/HK2 axis. *American Journal of Translational Research*, 11(11), 7137.
17. Wu, F., Zhou, D., Cui, Y., Shen, G., Li, Y., & Wei, F. (2018). Long non-coding RNA UCA1 modulates the glycolysis of cervical cancer cells by miR-493-5p/HK2. *International journal of clinical and experimental pathology*, 11(8), 3943.
18. Chen, J., Yu, Y., Li, H., Hu, Q., Chen, X., He, Y., ... & Sun, R. (2019). Long non-coding RNA PVT1 promotes tumor progression by regulating the miR-143/HK2 axis in gallbladder cancer. *Molecular cancer*, 18, 1-16.
19. Sun, W., Wang, D., Zu, Y., & Deng, Y. (2022). Long noncoding RNA CASC7 is a novel regulator of glycolysis in oesophageal cancer via a miR-143-3p-mediated HK2 signalling pathway. *Cell Death Discovery*, 8(1), 231.
20. Xu, Z., Zhang, D., Zhang, Z., Luo, W., Shi, R., Yao, J., ... & Liao, B. (2021). MicroRNA-505, suppressed by oncogenic long non-coding RNA LINC01448, acts as a novel suppressor of glycolysis and tumor progression through inhibiting HK2 expression in pancreatic cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 625056.
21. Zhang, W., Liu, Y., Zhang, J., & Zheng, N. (2020). Long non-coding RNA taurine upregulated gene 1 targets miR-185 to regulate cell proliferation and glycolysis in acute myeloid leukemia cells in vitro. *OncoTargets and therapy*, 13, 7887.
22. Zuo, S., Wu, L., Wang, Y., & Yuan, X. (2020). Long non-coding RNA MEG3 activated by vitamin D suppresses glycolysis in colorectal cancer via promoting c-Myc degradation. *Frontiers in oncology*, 10, 274.
23. Yin, D., Hua, L., Wang, J., Liu, Y., & Li, X. (2020). Long non-coding RNA DUXAP8 facilitates cell viability, migration, and glycolysis in non-small-cell lung cancer via regulating HK2 and LDHA by inhibition of miR-409-3p. *OncoTargets and therapy*, 13, 7111.

24. Liu, G., Wang, L., & Li, Y. (2020). Inhibition of lncRNA-UCA1 suppresses pituitary cancer cell growth and prolactin (PRL) secretion via attenuating glycolysis pathway. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-A-nimal*, 56, 642-649.
25. Liu, Y., He, X., Chen, Y., & Cao, D. (2020). Long non-coding RNA LINC00504 regulates the Warburg effect in ovarian cancer through inhibition of miR-1244. *Molecular and cellular biochemistry*, 464, 39-50.
26. Zhang, D., Zou, X., Song, Y., & Wu, D. (2021). Long non-coding RNA UPK1A-AS1 promotes glycolysis in hepatocellular carcinoma cells via stabilization of HIF-1 α . *Nan Fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University*, 41(2), 193-199.
27. Pan, X., Guo, J., Liu, C., Pan, Z., Yang, Z., Yao, X., & Yuan, J. (2022). LncRNA HCG18 promotes osteosarcoma growth by enhanced aerobic glycolysis via the miR-365a-3p/PGK1 axis. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 27(1), 5.
28. Wang, W., He, X., Wang, Y., Liu, H., Zhang, F., Wu, Z., ... & Chen, D. (2022). LINC01605 promotes aerobic glycolysis through lactate dehydrogenase A in triple-negative breast cancer. *Cancer Science*, 113(8), 2484.
29. Huo, N., Cong, R., Sun, Z. J., Li, W. C., Zhu, X., Xue, C. Y., ... & Xu, X. J. (2021). STAT3/LINC00671 axis regulates papillary thyroid tumor growth and metastasis via LDHA-mediated glycolysis. *Cell death & disease*, 12(9), 799.
30. Chen, X., Luo, R., Zhang, Y., Ye, S., Zeng, X., Liu, J., ... & Song, E. (2022). Long noncoding RNA DIO3OS induces glycolytic-dominant metabolic reprogramming to promote aromatase inhibitor resistance in breast cancer. *Nature Communications*, 13(1), 7160.
31. Hu, R., Zhong, P., Xiong, L., & Duan, L. (2017). Long noncoding RNA cancer susceptibility candidate 8 suppresses the proliferation of bladder cancer cells via regulating glycolysis. *DNA and cell biology*, 36(9), 767-774.
32. Zhang, L., Fu, Y., & Guo, H. (2019). c-Myc-induced long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 7 regulates glycolysis in breast cancer. *Journal of breast cancer*, 22(4), 533-547.
33. Chen, H., Pei, H., Hu, W., Ma, J., Zhang, J., Mao, W., ... & Zhou, G. (2018). Long non-coding RNA CRYBG3 regulates glycolysis of lung cancer cells by interacting with lactate dehydrogenase A. *Journal of Cancer*, 9(14), 2580.
34. Wang, C., Li, Y., Yan, S., Wang, H., Shao, X., Xiao, M., ... & Zhang, N. (2020). Interactome analysis reveals that lncRNA HULC promotes aerobic glycolysis through LDHA and PKM2. *Nature communications*, 11(1), 3162.

35. Zhu, Y., Jin, L., Shi, R., Li, J., Wang, Y., Zhang, L., ... & Wu, M. (2022). The long noncoding RNA glycoLINC assembles a lower glycolytic metabolon to promote glycolysis. *Molecular Cell*, 82(3), 542-554.
36. Ma, J., Zhao, W., Zhang, H., Chu, Z., Liu, H., Fang, X., & Tang, D. (2022). Long non-coding RNA ANRIL promotes chemoresistance in triple-negative breast cancer via enhancing aerobic glycolysis. *Life Sciences*, 306, 120810.
37. Xing, Z., Zhang, Y., Liang, K., Yan, L., Xiang, Y., Li, C., ... & Lin, C. (2018). Expression of long noncoding RNA YIYA promotes glycolysis in breast cancer. *Cancer research*, 78(16), 4524-4532.
38. Zhao, L., Ji, G., Le, X., Wang, C., Xu, L., Feng, M., ... & Zhou, S. (2017). Long noncoding RNA LINC00092 acts in cancer-associated fibroblasts to drive glycolysis and progression of ovarian cancer. *Cancer research*, 77(6), 1369-1382.
39. Lai, S., Quan, Z., Hao, Y., Liu, J., Wang, Z., Dai, L., ... & Tang, B. (2021). Long Non-Coding RNA LINC01572 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression via Sponging miR-195-5p to Enhance PFKFB4-Mediated Glycolysis and PI3K/AKT Activation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 783088.
40. Liu, J., Liu, Z. X., Wu, Q. N., Lu, Y. X., Wong, C. W., Miao, L., ... & Ju, H. Q. (2020). Long noncoding RNA AGPG regulates PFKFB3-mediated tumor glycolytic reprogramming. *Nature communications*, 11(1), 1507.
41. Jin, X., Qiao, L., Fan, H., Liao, C., Zheng, J., Wang, W., ... & Zhao, W. (2021). Long non-coding RNA MSC-AS1 facilitates the proliferation and glycolysis of gastric cancer cells by regulating PFKFB3 expression. *International journal of medical sciences*, 18(2), 546.
42. Shen, C., Ding, L., Mo, H., Liu, R., Xu, Q., & Tu, K. (2021). Long non-coding RNA FIRRE contributes to the proliferation and glycolysis of hepatocellular carcinoma cells by enhancing PFKFB4 expression. *Journal of Cancer*, 12(13), 4099.
43. Rupaimoole, R., Lee, J., Haemmerle, M., Ling, H., Previs, R. A., Pradeep, S., ... & Sood, A. K. (2015). Long noncoding RNA ceruloplasmin promotes cancer growth by altering glycolysis. *Cell reports*, 13(11), 2395-2402.
44. Li, X., Zhang, Y., Wang, X., Lin, F., Cheng, X., Wang, Z., & Wang, X. (2021). Long non-coding RNA CTSLP8 mediates ovarian cancer progression and chemotherapy resistance by modulating cellular glycolysis and regulating c-Myc expression through PKM2. *Cell Biology and Toxicology*, 1-19.
45. Lang, N., Wang, C., Zhao, J., Shi, F., Wu, T., & Cao, H. (2020). Long non-coding RNA BCYRN1 promotes glycolysis and tumor progression

- by regulating the miR-149/PKM2 axis in non-small-cell lung cancer. *Molecular Medicine Reports*, 21(3), 1509-1516.
46. He, H., Chen, T., Mo, H., Chen, S., Liu, Q., & Guo, C. (2020). Hypoxia-inducible long noncoding RNA NPSR1-AS1 promotes the proliferation and glycolysis of hepatocellular carcinoma cells by regulating the MAPK/ERK pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 533(4), 886-892.
 47. Wang, L., Wang, H., Wu, B., Zhang, C., Yu, H., Li, X., ... & Yang, J. (2020). Long noncoding RNA LINC00551 suppresses glycolysis and tumor progression by regulating c-Myc-mediated PKM2 expression in lung adenocarcinoma. *OncoTargets and therapy*, 13, 11459.
 48. Chen, W., Li, X., Du, B., Cui, Y., Ma, Y., & Li, Y. (2022). The long non-coding RNA HOXA11-AS promotes lung adenocarcinoma proliferation and glycolysis via the micro RNA-148b-3p/PKM2 axis. *Cancer Medicine*.
 49. Wang, Y., Yang, F., Peng, Q., Mei, K., He, H., & Yang, Q. (2022). Long non-coding RNA SNHG1 activates glycolysis to promote hepatocellular cancer progression through the miR-326/PKM2 axis. *The Journal of Gene Medicine*, 24(8), e3440.
 50. Liu, X., Zhu, Q., Guo, Y., Xiao, Z., Hu, L., & Xu, Q. (2019). LncRNA LINC00689 promotes the growth, metastasis and glycolysis of glioma cells by targeting miR-338-3p/PKM2 axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 117, 109069.
 51. Liu, S., Huang, F., Ye, Q., Li, Y., Chen, J., & Huang, H. (2020). SPRY4-IT1 promotes survival of colorectal cancer cells through regulating PDK1-mediated glycolysis. *Animal Cells and Systems*, 24(4), 220-227.
 52. Feng, X., & Yang, S. (2020). Long non-coding RNA LINC00243 promotes proliferation and glycolysis in non-small cell lung cancer cells by positively regulating PDK4 through sponging miR-507. *Molecular and cellular biochemistry*, 463(1-2), 127-136.
 53. Li, Y., Li, H., Wang, W., Yu, X., & Xu, Q. (2020). LINC00346 regulates glycolysis by modulation of glucose transporter 1 in breast cancer cells. *Molecular and cellular probes*, 54, 101667
 54. Liu, H., Zhang, Q., Song, Y., Hao, Y., Cui, Y., Zhang, X., ... & Fan, T. (2021). Long non-coding RNA SLC2A1-AS1 induced by GLI3 promotes aerobic glycolysis and progression in esophageal squamous cell carcinoma by sponging miR-378a-3p to enhance Glut1 expression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40, 1-20.
 55. Shang, R., Wang, M., Dai, B., Du, J., Wang, J., Liu, Z., ... & Li, Y. (2020). Long noncoding RNA SLC2A1-AS1 regulates aerobic glycolysis and progression in hepatocellular carcinoma via inhibiting the STAT3/FOXO1/GLUT1 pathway. *Molecular oncology*, 14(6), 1381-1396.

56. Wang, Y., Zhang, X., Wang, Z., Hu, Q., Wu, J., Li, Y., ... & Cheng, B. (2018). LncRNA-p23154 promotes the invasion-metastasis potential of oral squamous cell carcinoma by regulating Glut1-mediated glycolysis. *Cancer letters*, 434, 172-183
57. Zheng, F., Chen, J., Zhang, X., Wang, Z., Chen, J., Lin, X., ... & Song, E. (2021). The HIF-1 α antisense long non-coding RNA drives a positive feedback loop of HIF-1 α mediated transactivation and glycolysis. *Nature communications*, 12(1), 1341.
58. Shi, J., Wang, H., Feng, W., Huang, S., An, J., Qiu, Y., & Wu, K. (2019). Long non-coding RNA HOTTIP promotes hypoxia-induced glycolysis through targeting miR-615-3p/HMGB3 axis in non-small cell lung cancer cells. *European journal of pharmacology*, 862, 172615.
59. Ma, F., Liu, X. U., Zhou, S., Li, W., Liu, C., Chadwick, M., & Qian, C. (2019). Long non-coding RNA FGF13-AS1 inhibits glycolysis and stemness properties of breast cancer cells through FGF13-AS1/IGF2BPs/Myc feedback loop. *Cancer letters*, 450, 63-75.
60. Liu, N., Feng, S., Li, H., Chen, X., Bai, S., & Liu, Y. (2020). Long non-coding RNA MALAT1 facilitates the tumorigenesis, invasion and glycolysis of multiple myeloma via miR-1271-5p/SOX13 axis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146, 367-379.
61. Gao, W., Weng, T., Wang, L., Shi, B., Meng, W., Wang, X., ... & Fei, L. (2019). Long non-coding RNA NORAD promotes cell proliferation and glycolysis in non-small cell lung cancer by acting as a sponge for miR-136-5p. *Molecular Medicine Reports*, 19(6), 5397-5405.

Basal Nucleusların Tarihçesi ve Terminolojisinin Oluşumu

Zehra Seznur Kasar¹

Özet

Merkezi sinir sisteminin (MSS) ak cevheri içinde yer alan nöron topluluklarına nuclei basales (NB) adı verilir. MSS'nin en gizemli ve karmaşık yapılarından olan NB'nin keşfi ve tanımlanması uzun yıllar almıştır. Bugün bu yapılar hakkındaki sahip olduğumuz bilgiler 1500'lü yıllarda başta nörolog Thomas Willis ve Karl Friedrich Burdach olmak üzere beyin anatomisi ve fizyolojisi üzerinde araştırma yapan birkaç öncü bilim adamının muazzam çabalarına sayesinde aşamalı olarak elde edilmiştir. NB, hareketin planlanması, öğrenilmesi ve modülasyonu, hafıza, göz hareketleri, ödül ve motivasyon gibi bazı kortikal işlevlere katkıda bulunurlar. Motor hareketin kontrolü ve sensorimotor entegrasyon üzerinde etkili olan bu nöron gruplarının tanımlanması ve fonksiyonlarını gerçekleştirirken hangi yolları kullandıkları hakkındaki bazı belirsizlikler günümüzde devam etmektedir. Bu sebeple NB oluşturan nucleuslar nelerdir? sınıflandırılması nasıl yapılır? ve özellikle duyu-motor fonksiyonlar üzerinde hangi nucleusun nasıl etki gösterdiği ile ilgili bazı sorular halen cevabını beklemektedir. Bu kitap bölümünde, motor davranışın ve sensorimotor entegrasyonun kontrolünde önemli rol oynayan bu subkortikal yapıların tarihçesi kısaca gözden geçirildi.

GİRİŞ

Nuclei basales (NB), cortex cerebri'yi crus cerebri'ye bağlayan projeksiyon lifleri arasında bulunan nöron kümeleridir. David Ferrier (1843-1928) NB ile ilgili yaptığı derleme çalışmasında bu subkortikal nöron grupları için ilk kez "Basal Ganglia" tanımını kullanmıştır (Ferrier, 1876). Anatomik terminolojiye göre Merkezi sinir sistemi (MSS) içinde bulunan nöron topluluklarına nucleus, MSS dışında yer alan nöron topluluklarına ise ganglion adı verilir. Bu açıklamaya göre bu yapılar için günümüzde de yaygın olarak

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Nazilli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Aydın, TÜRKİYE, zehra.kasar@adu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9226-0659

kullanılan basal ganglia teriminde geçen basal terimi, bu nöron kümelerinin encephalon tabanında yerleşmiş olmalarını yansıtıyorsa da ganglion terimi bu nöron gruplarının MSS içinde olmaları sebebiyle yanlış bir tanımlamadır.

IFAA (International Federation of Associations of Anatomists) tarafından 1998 yılında uluslararası anatomik terimleri içeren “Terminologia Anatomica” kitabı çıkarılmıştır. Bu kitapta bu yapıların tanımında kullanılan “basal ganglion” terimi terminolojik olarak yanlış olduğu için düzeltilerek “Nuclei Basales” şeklinde Terminologia Anatomica’ya eklenmiştir (Sakai, 2007). Ganglion ve nucleus terimlerinin tanımı bu yapıların keşfinden sonra yapıldığı için bu iki yapı arasındaki fark bilinse de günümüzde eski tanımlama olan basal ganglion terimi kullanılmaya devam etmektedir (Aziz ve Pereira, 2016)

Basal Nucleusların Tarihçesi

Beynin ak cevheri içindeki yer alan NB’in, psikomotor davranışın kontrolünde rol oynayan nöron grupları olarak keşfi uzun yıllar almıştır. Bu yapıları ilk olarak 2. yüzyılda yaşamış Roma’da görev yapan ünlü Yunan hekim ve anatomist Galen (129-201) tanımlamıştır. Galen incelemelerinde, ventriculus lateralis’in tabanında yerleşim gösteren bu nöron kümelerini insan kalçalarına benzetmesi sebebiyle Yunanca “γλυτία” (glutia) terimini kullanarak beynin gluteal parçaları olarak adlandırmıştır (Steiner and Tseng, 2016). Galen’in ortaya koyduğu bu terminoloji bir milenyumdan fazla bir süre tartışmasız kabul görmüş ve Ortaçağ ve erken Rönesans dönemlerinde de kullanılmıştır.

Daha sonra Rönesans döneminde, Flaman anatomist Andreas Vesalius’un (1514-1564) dönüm noktası niteliğindeki ünlü eseri “*De Humani Corporis Fabrica libri septem*” sayesinde NB’nin kaba ama çok daha net bir tasviri yapılmıştır (Vesalius, 1964). Bu incelemenin yedinci kitabında, Titian Venedik Okulu’unda görev yapan Flaman sanatçı Jan van Calcar’a (1499-1545) ait bir figürde, bazal nucleus bileşenlerinin şaşırtıcı derecede ayrıntılı bir taslağı çizilmiştir. Fakat Vesalius tarafından ne figür üzerinde ne de eserin başka bir yerinde bu yapılara isim verilmemiş ve olası işlevleri hakkında yorum yapılmamıştır. Yapılan bu çizim, bugün putamen, nucleus (nuc). caudatus, globus pallidus ve hatta thalamus olarak bilinenlerin yapıları oldukça net bir şekilde tasvir etmekteydi (Steiner and Tseng, 2016).

NB ilgili ilk önemli keşif, 17. yüzyılda Oxford Üniversitesi’nde doktor ve anatomist olan Thomas Willis (1621-1675) tarafından gerçekleşti. Uyguladığı yeni, künt diseksiyon yöntemi ile insan beyninin yanı sıra birkaç insan dışı türün beyninin derinliklerine gömülü olan yapıları inceleme imkanı

bulmuş ve beyin sapının proksimalinde çizgisel görünüm gösteren gri ve beyaz cevher yapısına “*corpus striatum*” adını vermiştir. Willis’in, beynin anatomik yapısını ele aldığı 1664’te yayınlanan ünlü “*Cerebri anatome*” kitabında corpus striatum tanımını beyin sapının proksimalinde yer alan mercek şeklindeki iki çıkıntı şeklinde yapmıştır (Willis, 1664). Willis ayrıca aynı diseksiyon yöntemiyle Galen’in belirttiği gibi kranial sinirin yedi değil dokuz çift olduğunu göstermiş ve bugün kendi adıyla anılan beyni besleyen vasküler poligonu (Willis poligonu) keşfetmiştir. Bunun yanında corpus callosum dahil olmak üzere beynin çeşitli kısımlarını tanımlamış ve cerebrum ile cerebellum arasındaki fonksiyonel farklılıkları da ayırt etmiştir. Willis, ayrıca cerebral cortex’in içinde beyin yarım kürelerini birleştiren birçok subkortikal merkezin olduğu düşüncesindeydi. Corpus striatum’un, çizgili görünümü ve korteksten, beyin sapı ve medulla spinalis’e kadar uzanan bir alanda merkezi bir konuma sahip olması bakımından, 1600’lü yıllara kadar Galen tarafından tanımlandığı şekliyle “*sensorium commune*” olduğuna inanılıyordu. Willis, anatomik olarak “*Thalami nervorum opticorum*” adını verdiği corpus striatum’u, thalamus’tan ayıran ilk kişiydi. Ancak bununla birlikte, globus pallidus’u ve bölümlerini ayırt etmemiştir. İşlevsel bir bakış açısına göre, corpus striatum’u hem motor hem de duyuşsal bilginin kontrolünde rol oynayan bir düğüm noktası olarak kabul edecektir. Felçli hastaların beyinlerini incelerken fark ettiği belirgin strial atrofi nedeniyle corpus striatum’un daha çok istemli motor hareketin kontrolünde etkili olduğunu düşünmüştür. Willis, yaptığı çalışmalar neticesinde canlının ana fonksiyonlarından gri cevherin sorumlu olduğunu, ak cevherin ise gri cevherin komutlarını vücuda ilettiği sonucuna varmıştır. Böylece corpus striatum’dan çıkan uyarıların medulla oblongata, medulla spinalis, periferik sinirler boyunca kesintisiz şekilde devam ettiğini ve bu uyarılar sonucunda kas kasılmasının meydana geldiği kanısındaydı. Sonuç olarak ilk kez Willis tarafından corpus striatum’un motor hareketlerin kontrolünde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Willis’in motor hareket üzerinde subkortikal yapıların etkisine ilişkin görüşü 19. yüzyılın sonuna kadar sürmüştür (Steiner and Tseng, 2016).

19. yüzyılın sonunda NB’nin istemli hareketinin başlatılması ve düzenlenmesindeki rolü anlaşılmasına başlamıştır (Eadie, 2003). Pankreas’ın kanalı ductus parotideus’u keşfeden bilim adamı Stensen, Willis’in hipotezlerinin ispatının olmadığını savunmuştur Willis’in diyagramlarının mevcut olanların en iyisi olduğunu kabul ederken, bu çizimlerde birkaç yanlışlık olduğunu vurgulamıştır. Örneğin, Willis’in bazı örneklerinde striatum’un enine kesit çizimlerinin inen-çıkan sinir liflerini gerçeğine uygun şekilde tasvir etmediğini ileri sürmüştür (Stensen, 1669). Willis, Stensen’in

yayınladığı eleştirilerden sadece birkaç yıl sonra yayınladığı “*De anima brutorum*”da bu eleştirileri olumlu bir şekilde kabul ederek Stensen’e büyük övgüde bulunmuştur (Steiner and Tseng, 2016).

Raymond Vieussens (1641-1715) NB’den “*le grand ganglion cerebral*” (büyük beyin ganglionu) olarak bahseden ilk bilim insanıdır. 1684’te yayınlanan “*Neurographia Universalis*” adlı eserinde bu büyük yapıyı altı farklı bölüme ayırmış. Bu tanımladığı bölümlerden anterior’da olan kısım Willis’in tanımladığı corpus striatum’a karşılık gelirken ve posterior’da olan kısım ise thalamus’a karşılık gelmektedir. Vieussens ilave olarak Willis’in corpus striatum tanımlamasını genişleterek corpora striata inferiora, corpora striata suprema posterior ve corpora striata media olmak üzere üç alt bölüme ayırmıştır (Vieussens, 1684).

Substantia nigra’nın keşfi Alman bilim adamı ve filozof Samuel Thomas von Soemmerring’e (1755 -1830) atfedilmiştir. Soemmerring ayrıca “*De basi encephali*” adlı eserinde bazı beyin yapıları yanında, bugün de geçerli olan Willis’in öne sürdüğü gibi kraniyal sinirlerin 9 çift değil, 12 çift olduğunu belirtmiştir (Soemmerring, 1778).

Kraliçe Marie-Antoinette’in özel doktoru olarak görev yapan Fransız anatomist Félix Vicq d’Azyr (1748-1794), NB’lerden mesencephalon’da yer alan nöron topluluklarının oluşturduğu substantia nigra’yı keşfederek “*locus niger crurum cerebri*” ismini vermiştir. Onun ünlü “*Traité d’anatomie et de physiologie*” kitabında nuc. caudatus, putamen ve globus pallidus dahil NB’nin bileşenlerinin açıkça görüldüğü birkaç şekil bulunmaktadır. Vicq d’Azyr’in daha öncekilere kıyasla o güne kadar yapılmış en ayrıntılı NB çizimlerinin elde edilmesini sağlamış olsa da Vesalius gibi bu yapıların ayrı ayrı tanımını yapmamıştır (Vicq d’Azyr, 1786).

19. yüzyılın başında Alman doktor nöroanatomist Karl Friedrich Burdach (1776- 1847) başta olmak üzere Alman doktor Johann Christian Reil (1759-1813) ve Alman nöroanatomist Franz Joseph Gall (1758-1828) genel olarak beyin ve NB anatomisine önemli derecede katkı sağlamışlardır (Gall, 1810; Reil, 1809). Franz Joseph Gall (1758-1828) Viyana’da ve daha sonra Paris’te, genel olarak beyin ve NB anatomisi hakkında çalışmalar yapmış ve NB’den “*le grand ganglion cérebral*” (büyük serebral gangliyon) olarak bahsetmiştir. NB tanımlarken Willis’in corpus striatum’unu üst bölüm ve thalamus’a karşılık gelen kısma ise alt bölüm olarak ayırmıştır. Gall 1810’da yayımlanan sinir sisteminin anatomisi ve fizyolojisi üzerine yazdığı “*Corps Strie*” (corpus striatum) yapıtında, Johann Kaspar Spurzheim (1766-1832) ile birlikte şaşırtıcı derecede doğru NB (putamen ve nuc. caudatus) çizimlerini yayınlamıştır. (Gall, 1810).

Johann Christian Reil'e gelince ganglionuna ek olarak, beynin içinde bulunan bu gri madde kitlelerini tanımlamak için ilk kez Almanca'da çekirdek anlamına "Kern" terimini kullanan kişiler arasındaydı (Reil, 1809). Karl Friedrich Burdach üzerinde yedi yıldan fazla çalışarak yayınladığı "*Vom Baue und Leben des Gehirns*" adlı üç ciltlik nöroanatomide çığır açan eseri, NB'nin ayrıntılı ve çarpıcı modern bir tasvirini içermektedir (Steiner and Tseng, 2016). Bu yapıtında frontal ve parasagittal insan beyni kesitlerini dikkatlice incelenmesi sonucunda ilk kez nuc. caudatus ile nuc. putamen'i birbirinden ayırt etmeyi başarmıştı (Burdach, 1826). Burdach, beyinde bu kadar uzun gri madde kitlesinin varlığından söz eden ilk kişi olan Vincenzo Malacarne'yi (1744-1816) destekleyerek nuc. caudatus'u tanımlamak için "*Streifenbügel*" (çizgili tepelik) kelimesini kullanmıştır. Ancak Malacarne'nin, bu bilgiyi orta çağın başlarında Galen'in çalışmasını çeviren Avicenna'dan (980-1037) almış olma ihtimali bulunmaktadır. Burdach, ayrıca Willis ve Reil'den alıntı yaparak "*Linsenkern*" (mercek şeklindeki çekirdek) adını verdiği nuc. lentiformis'i detaylı olarak tarif etmiştir. Nuc. lentiformis'i tanımlarken lateralde daha grimsi görünen kabuk şekline benzettiği kısma "*Schhale*" veya "*putamen*" medialde ve daha soluk görünen kısma ise "*globus pallidus*" adını vermiştir. Globus pallidus'un ve iç ve dış capsula interna ve capsula externa'yı doğru bir şekilde tanımlamıştır. Burdach ayrıca Vicq-d'Azyr'ya atıfta bulunarak substantia nigra'ya "*stratum nigrum*" ismini vermiş ve claustrum'u tarif etmiştir (Steiner ve Tseng, 2016).

Fransız psikiyatrist Jules Bernard Luys (1828-1897), ilk kez substantia nigra nöronlarının histolojik görüntülerini elde etmiş ve bu nöronların daha fazla pigment içerdikleri için daha koyu şekilde boyandığını belirtmiştir. Luys, ilaveten 40 yıl önce Burdach tarafından açıklanan globus pallidus'un iki segmenti ve onları ayıran lamina medullaris'i boyama yolu ile ayırt etmiştir (Luys, 1865).

Luys'un bu öncü çalışmalarından yaklaşık 20 yıl sonra, İtalyan nöroanatomist Giovanni Mingazzini (1859-1929), Domenico Mirto ve Japon morfoloğ Torata Sano nigral nöronlar hakkında daha ayrıntılı açıklamalar yapmışlardır. Mingazzini, substantia nigra'nın, dorsal bölümünün çeşitli piramidal hücre tiplerini içerdiğini ventral bölümün de "atipik" hücreleri barındıran oldukça tabakalı bir yapı olarak tasvir etmiştir. Orta beynin tegmentum bölümü içinde piramidal hücrelerin aksonlarının yer aldığından bahsetmiştir (Mingazzini, 1888). Mirto, da ilk kez substantia nigra nöronları ile globus pallidus nöronları arasındaki yakın morfolojik benzerliğe dikkat çekmiş ve ayrıca nigral nöronların büyük çoğunluğunun Golgi tip I nöronlarından oluştuğunu fark etmiştir (Mirto, 1896). Sano, insan dahil çok çeşitli türlere ait substantia nigra yapısını incelediği kapsamlı

ve karşılaştırmalı çalışmaların sonuçlarını bildirmiş ve bugün hala geçerli olan nigral nöronlar hakkında ayrıntılı açıklamalarda bulunmuştur. Sano, substantia nigra'nın yoğun pigment içeren nöronları barındıran kısmına pars compacta, yoğun bir fibril ağ örgüsü içinde oldukça gevşek bir şekilde dağılmış olan daha az pigment içeren nöronların bulunduğu kısmına ise pars reticulata adını vermiştir (Sano, 1910).

Bugün hala kullanımda substantia nigra'nın yapısı hakkındaki bu bilgiler büyük ölçüde 19. yüzyılın sonunda ilk kez Santiago Ramo'n y Cajal (1852-1934) tarafından yapılan açıklamalara dayanmaktaydı. Ramo'n y Cajal, ayrıca nigral nöronlarının aksonlarının striatum'a kadar rostral olarak uzandığını belirtmiştir (Ramo'n y Cajal, 1899). Nigrostriatal yolların projeksiyonu ile dopaminin Parkinson hastalığındaki rolünün keşfi, yirminci yüzyılın ikinci yarısında yapılan yoğun araştırmaların sonucu kesin olarak gösterilmiştir (Steiner ve Tseng, 2016).

Burdach, NB'nin duyuşsal algı ile ilgili görevi olduğuna inanıyordu. Bununla birlikte, bu hipotezini destekleyecek sağlam deneysel kanıtı yoktu. Çalışmalarının fizyolojik kısmıyla ilgili eksikliklere rağmen Burdach'ın, NB ile ilgili bilime kazandırdığı anatomik bilgi iki yüzyıl kadar kullanılmıştır (Parent, 2002). Oskar Vogt (1870-1959) ve eşi Ce'cile Vogt-Mugnier (1875-1962) çalışmışlarında nuc. putamen ve globus pallidus'un yakın ilişki halinde olduklarını gözlemlemiş bu iki yapıya nuc. lentiformis adını vermişlerdir. Ayrıca nuc. caudatus ve putamen'in ventral seviyelerde nuc. accumbens aracılığıyla birbirleriyle bağlantı kurduklarını belirterek, bu üç yapıya birden sadece "*striatum*" adını vermişlerdir (Vogt, 1920). Striatum'dan çıkan geniş lif sistemi, 20. yüzyılın başlarında birçok nöroanatomistin dikkatini çekmiştir (Steiner ve Tseng, 2016).

Striatum'un diğer beyin yapıları ve bağlantıları üzerinde duran bir diğer bilim adamı Amerikalı nörolog Samuel Alexander Kinnier Wilson'dur (1878-1937). Wilson, NB terminolojisi ve fonksiyonel organizasyonu ile ilgili olarak ekstrapiramidal sistem kavramına açıklık getirmiştir. Ünlü nörolog, NB çekirdek yapılarını, tüm beyin çekirdekleriyle bağlantılarını hemen hemen tek bir fonksiyonel sistemde birleştirmeyi önerdi ve bu sistemi piramidal projeksiyon lifleri dışında kalan, inen motor projeksiyon lifleri şeklinde açıkladı. Wilson, bu yeni terminolojiyi ortaya koyarak esas olarak, NB'nin kortikal piramidal motor yolak üzerine etkisinin altını çizmeye çalışmıştır (Wilson, 1912). Bununla birlikte, ekstrapiramidal sistem tanımı Wilson'dan çok önce "*Extrapiramidenbahnen*" (ekstrapiramidal yollar) şeklinde 19. yüzyılın sonunda Theodor Meynert'in (1833-1892) önderliğinde Viyana

nöroloji okulunun üyeleri tarafından yaygın olarak kullanılmıştır (Prus, 1898).

Nuc. subthalamicus, Burdach'ın gözünden den kaçan tek NB bileşenydi. Bu çekirdek ilk kez 1865 yılında Fransız psikiyatris Jules Bernard Luys (1828-1897) tarafından keşfedilmiştir. Aslında, çoğu Fransız nörolog, bu çekirdeği, nuc. subthalamicus adı ile NB yapısına dahil edildiği 20. yüzyılın sonuna kadar “*le corps de Luys*” olarak adlandırmıştır. İsviçreli psikiyatris Auguste Forel (1848-1931), 1865'te Luys tarafından yapılan subthalamik çekirdeğin orijinal tanımını yeniden gözden geçirdi. Forel'in bu nuc. subthalamicus'tan çıkan liflerin oluşturduğu yapıya Almanca tepe anlamına gelen “*Hauben*” ismini vermiş ve bu kelimeni baş harfi ile bu liflerin buldukları bölgeleri H, H1 ve H2 alanları olarak tanımlamıştır. Forel, ayrıca insan ve çeşitli memelilerin beyin sapının tegmental bölgesinin organizasyonundan bahsettiği dikkate değer makalesinde kendi adını taşıyan karmaşık fibriler organizasyonun da net bir tanımını yapmıştır (Forel, 1877).

Sonuç

Bu kitap bölümünde, motor hareketin kontrolünde çok önemli bir rol oynayan subkortikal yapılar olan NB'nin tarihçesi gözden geçirilmiştir. Bugün NB kavramının ortaya çıkması ve bu subkortikal nucleolar hakkında nöroanatomik bilgilerin elde edilmesi yüzyıllar almıştır. Bu elde edilen bilgiler yukarıda adı geçen öncü bilim adamlarının muazzam çabaların sonucudur. NB üzerine yapılan çalışmalardaki en son gelişmeler, 20. yüzyılın son çeyreğinde tractusların seyrini izlemeyi sağlayan çeşitli yöntemlerinin geliştirilmesiyle gerçekleşmiştir. En güncel bilgilere dayanarak NB sınıflaması şu şekildedir; telencephalon'da substantia alba içerisinde yerleşmiş olan corpus striatum (nuc. caudatus, putamen, globus pallidus) mesencephalon'da bulunan alan substantia nigra ve diencephalon'da yer alan nuc. subthalamicus'tur (Erzurumlu ve ark., 2019). Eskiden yeniye doğru yapılan filogenetik sınıflamaya göre corpus amygdaloideum archistriatum, globus pallidus paleostriatum, nuc. caudatus ve putamen de neostriatum olarak isimlendirilmiştir. Ancak corpus amygdaloideum limbik sistem içinde yer aldığı claustrum'un ise fonksiyonel olarak görevi bilinmediği için NB sınıflamasından çıkarılmıştır. Buna karşılık substantia nigra ve nuc. subthalamicus'un bu nöron grupları ile daha yakın fonksiyonel ilişkileri nedeni ile NB içine dahil edilmiştir. (Yıldırım, 2018).

KAYNAKLAR

- Aziz T, Pereira EA. Basal ganglia. In: Crossman AR, editor. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41 ed. Edinburgh, Churchill Livingstone: Elsevier; 2016. p. 364-73.7: 585-8. Kitap kaynağı yazma sorun olursa sil.
- Burdach, K. F. (1826). Vom Baue und Leben des Gehirns (Vol. 3). *Leipzig, Germany: In der Dyk'schen Buchhandlung.*
- Eadie, M. J. (2003). A pathology of the animal spirits—the clinical neurology of Thomas Willis (1621–1675) Part I—Background, and disorders of intrinsically normal animal spirits. *Journal of clinical neuroscience*, 10(1), 14-29.
- Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. Nöroanatomî. Güneş Tıp Kitabevi; 2019.
- Ferrier, D. (1876). The Functions of the Brain, Smith, Elder, and Company.
- Gall, F. J. (1810). Anatomie et physiologie du système nerveux en général, et du cerveau en particulier: *Atlas* (Vol. 1)
- Luis, J. B. (1865). Recherches sur le système nerveux cérébro-spinal: sa structure, ses fonctions et ses maladies (Vol. 1). *JB Baillière et fils.*
- Mingazzini, G. (1888). *Sulla fine struttura della Substantia nigra Sömmeringii: memoria...* Tipografia della R. *Accademia dei Lincei.*
- Mirto, D. (1986). Sula fina anatomia delle regioni peduncolare e subthalamica nell'uomo. *Riv. Patol. Nervosa mentale (Frenze)*.1, 57-60
- Parent, A. (2002). “Jules Bernard Luis and the Subthalamic Nucleus,” *Movement Disorders*, Vol. 17, No. 1, pp. 181-185. doi:10.1002/mds.1251
- Parent, A. (2012). The history of the basal ganglia: the contribution of Karl Friedrich Burdach.
- Prus, J. (1898). Die Leitungsbahnen und Pathogenese der Rindenepilepsie. *Wien Klin Wschr*, 11, 857-863.
- Ramón y Cajal, S. (1899). Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados, 3 vols. *Gobierno de Aragon, Zaragoza.*
- Reil, J. C. (1809). Untersuchungen über den Bau des grossen Gehirns im Menschen. *Arch Physiol*, 9, 136-208.
- Robinson, J. L., Laird, A. R., Glahn, D. C., Blangero, J., Sanghera, M. K., Pessoa, L., ... & Fox, P. T. (2012). The functional connectivity of the human caudate: an application of meta-analytic connectivity modeling with behavioral filtering. *Neuroimage*, 60(1), 117-129.
- Sakai, T. (2007). Historical evolution of anatomical terminology from ancient to modern. *Anatomical Science International*, 82, 65-81.
- Sano, TD. (1910). Beitrag zur vergleichenden Anatomie der Substantia nigra, des Corpus Luysii und der Zona incerta. *European Neurology*, 27(2), 110-127.

- Steiner, H., Tseng, K. Y. (Eds.). (2016). Handbook of basal ganglia structure and function. *Academic Press*.
- Sténon, N. (1669). Discours de Monsieur Sténon sur l'anatomie du cerveau, À messieurs de l'assemblée qui se fait chez Monsieur Thévenot. de Ninville, Paris
- Swanson, L. W. (2000). What is the brain?. *Trends in neurosciences*, 23(11), 519-527.
- Soemmerring, S. T. (1778). De basi encephali et originibus nervorum cranio egredientium libri quinque. *prostant apud A. Vandenhoeck*.
- Vicq d'Azyr, F. (1786). Traité d'anatomie et de physiologie. *Didot, Paris*.
- Vesalius, A. (1964). De humani corporis fabrica libri septem, *Oporinus, Basel*.
- Vieussens, R. (1684). Neurographia Universalis, *Certe, Lyon*.
- Vogt, C. (1920). Zur lehre der erkrankungen des striaren systems. *Z Psychol Neurol*, 25, 627-846.
- Willis, T. (1664). Cerebri Anatomie cui accessit nervorum descriptio et usus. *London, Jo Martyn and Ja Allestry*.
- Wilson, S. K. (1912). Progressive lenticular degeneration. *British Medical Journal*, 2(2710), 1645.
- Yıldırım, M. (2018). Temel Nöroanatomî. Nobel Tıp Kitabevi.

Kanser Gelişiminde Sirtuinlerin Rolü

Rumeysa Duyuran¹

Hülya Çiçek²

Özet

Sirtuin (SIRT) proteinleri ile ilgili, moleküler yapısı ve vücutta katıldığı metabolik yollar ile kanserden diyabete birçok hastalık ve sağlıkla bağlantısı bulunan çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Sirtuinler metabolik düzenlemelerde rolü olan sinyal protein ailesinin bir üyesidir. Birçok kaynakta protein yapısının oldukça korunmuş bir yapıya sahip olduğu ile ilgili ifadeler bulunmaktadır. Metabolizma, transkripsiyon ve DNA onarımı gibi çeşitli biyokimyasal role sahip NAD bağımlı lizin deasetilaz protein sınıfına ait bir yapıdır almaktadırlar. SIRT1'den SIRT7 kadar olmak üzere adlandırılan yedi homologu bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, SIRT ailesinin yedi üyesinin sağlık ve hastalık koşullarında hayati rol oynadığını göstermektedir. Özellikle, tüm SIRT'ler bir nikotin adenin dinükleotid (NAD) bağlayıcı katalitik bölgeyi paylaşırlar ve dahil oldukları biyolojik süreçlere bağlı olarak farklı substratlar üzerinde spesifik olarak etki edebilirler. İn vitro çalışmalardan, sirtuinlerin yaşlanma, transkripsiyon, apoptoz, iltihaplanma ve stres direnci gibi hücrel süreçleri ve ayrıca düşük kalorili durumlarda enerji verimliliği etkilemesiyle ilişkilendirilmiştir.

GİRİŞ

Sirtuinler; metabolizma, transkripsiyon ve DNA onarımı gibi çeşitli hücrel süreçlerde biyokimyasal role sahip NAD bağımlı lizin deasetilazlardır ve çok sayıda biyolojik olaylarda yer almaktadırlar. SIRT1'den SIRT7 kadar olmak üzere adlandırılan yedi memeli homologu tanımlanmıştır (1, 2). Yapılan çalışmalar, SIRT ailesinin yedi üyesinin sağlık ve hastalık koşullarında hayati rol oynadığını göstermektedir. Özellikle, SIRT'ler bir nikotin adenin

1 Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-7110-0303, rduyuran@hotmail.com

2 Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1065-1582, drhulyacicek@hotmail.com

dinükleotid (NAD) bağlayıcı katalitik bölgeyi paylaşırlar ve dahil oldukları biyolojik süreçlere bağlı olarak farklı substratlar üzerinde spesifik olarak etki edebilirler (3).

Özellikle, bu protein ailesi, enflamasyon, metabolizma, oksidatif stres ve apoptoz, vb. gibi hücrel biyolojide çeşitli önemli roller oynar. Bu nedenle kanser, kardiyovasküler hastalık, solunum yolu hastalığı ve diğer durumlar dahil olmak üzere farklı patoloji türleri için potansiyel bir terapötik hedef olarak kabul edilir (4).

SIRT modülatörlerinin tanımlanması ve bu farklı modülatörlerin işlevlerinin araştırılması, SIRT aktivitesini değiştirebilen yeni küçük moleküllerin keşfedilmesi ile araştırmacılarının ilgisini çekmiştir(5). Ayrıca, birkaç randomize kontrollü çalışma, SIRT modülatörlerinin takviyesinin yapıldığı kişilerden, alınan insan numunelerinde SIRT proteininin ekspresyonunu etkileyebileceğini ve fizyolojik fonksiyon üzerinde farklı etkilere sahip olabileceğini göstermiştir. SIR protein kompleksi, transkripsiyonun susturulmasında ve rekombinasyonun baskılanmasında yer almaktadır. SIR kompleks molekülleri, telomerlerde transkripsiyonu baskılamaktadır (6). Moleküler yapılarıyla ilgili olarak, SIRT(1-7) molekülleri genel olarak kimyasal ve yapısal olarak korunmuş çekirdek yapıları vardır ve aktif bölgenin altyapısında küçük farklılıklar olabilir. SIRT proteinlerinin farklı N- ve C-terminallerinin uzunlukları oldukça değişkendir. Bu durumda kimyasal yapısında, post-translasyonel modifikasyonlarında ve substratların bağlanma bölgelerinde farklılıklar göstermektedir (7).

SIRT Moleküllerinin Enflamasyondaki Rolü.

Enflamasyon, enfeksiyon veya yaralanma sırasında hayatta kalmayı sağlayan ve çeşitli zararlı koşullar altında doku homeostazını koruyan temel bir bağışıklık tepkisidir. Enflamasyonun moleküler süreci değişkendir ve iltihaplı hücre ve organların tipine bağlıdır (8). Enflamatuvar yanıt, enflamatuvar hücreleri içeren birkaç ayrılmaz yoldan oluşur, sensör hücreleri tarafından indüklenen inflamatuvar mediatörler, inflamatuvar yol bileşenleri ve inflamatuvar araçlardan etkilenen hedef dokular (9). Son zamanlarda, iltihaplanma sürecinin daha derinlemesine anlaşılmasıyla, çok sayıda çalışma, SIRT protein ailesinin iltihaplanma ile nasıl yakın bir ilişkiye sahip olduğunu başarılı bir şekilde göstermiştir (10). Enflamatuvar yanıtta yer alan hücreler, makrofajlar, mast hücreleri ve endotelial hücreler gibi enflamatuvar hücreleri içerir. SIRT'ler, özellikle SIRT1 ve SIRT6, enflamatuvar mediatörlerin salgılanması üzerine etkilidir

ve dendritik hücrelerin farklılaşmasında ve makrofajların aktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynayabilir (11).

Enflamatuvar mediatörler, enflamasyon sırasında üretilen ve enflamatuvar bir cevaba neden olan kimyasallardır. Enflamatuvar sürece yanıt olarak, enflamatuvar hücreler, vazoaktif aminler ve peptidler, eikosanoidler, proenflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinleri dahil olmak üzere özel bazı maddeler salarlar. Aşırı eksprese edilmiş veya aktive edilmiş SIRT'ler, özellikle SIRT1–3, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi anti-enflamatuvar etkiler yoluyla enflamatuvar yanıt, akut inflamasyon sırasında makrofajlar/monositler tarafından üretilen ve çeşitli enflamatuvar olaylarda sitokin kaskadının düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (12).

Tüm sirtuinler substrat olarak NAD⁺'yi kullanır ve yaşam süresi, metabolizma ve kanser gelişiminde etkili hale gelir. Sirtuinlerin kanserdeki rollerini incelemek için birçok çalışma yapılmıştır ve bu konuda zengin veriler sağlanmıştır. Tüm sirtuinler, ortak korunmuş NAD⁺ bağlama bölgesini paylaşırlar, ancak katalitik aktivitelere ve hücre içindeki spesifik konumlarına katkıda bulunan amino ve karboksi-terminal bölgelerinde farklılık gösterirler. Sirtuinlerin fare modellerindeki ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, etkileri hakkında kapsamlı veriler mevcuttur (13).

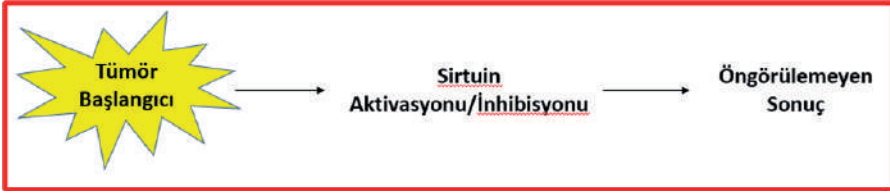
Sirtuin ailesinin tarihinde büyük bir buluş, SIR2, SIR3 ve SIR4'ün genomik değişikliği önleyebileceğini ve bu şekilde yaşam süresini uzatabileceğinin keşfedilmesiyle geldi. SIRT1 esas olarak çekirdekte bulunur, ancak esas olarak dokuya, gelişim aşamasına ve enerji taleplerine bağlı olarak sitozol ve çekirdek arasında gidip gelebilir. Daha spesifik olarak, Warburg etkisi, anjiyogenez, otofaji, genom stabilitesi, oksidatif stres ve diğerleri gibi kanserle ilgili birçok hücrel ve fizyolojik fonksiyonda sirtuinlerin rolleri üzerine birkaç revizyon vardır. Mevcut revizyonda, her bir sirtuin üyesinin pro- veya anti-tümör rolleri hakkındaki mevcut tüm bilgileri tümörün orijin dokusuna göre gruplandırarak ve bunların en ilgili etki mekanizmalarını belirleyen çalışmalar mevcuttur (14).

Sirtuinin birçok farklı tümör tiplerindeki onkogenik rolü nedeniyle, klinik ile ilgili olarak yeni antikanser terapötik ajanları olarak kullanılabilir ve sağlam inhibitörleri belirlemek için güçlü birçok çalışmalar yapıldı. Bu çalışmaların sonucunda şu anda, SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT5 ve SIRT6 için farklı seçiciliğe sahip tanımlanmış birkaç sirtuin inhibitörü bulunmaktadır (15). Tarif edilen ilk inhibitörlerden biri, bir molekül olan Sirtinol molekülüdür. β -naftol içeren bileşikler ailesine ait bir yapıdır. Sirtinol, ilk olarak SIRT2'nin ve onun maya homologu Sir2p'nin deasetilasyon aktivitesinin bir inhibitörü

olarak tanımlanmıştır (16). Prostat kanseri (PCa) hücre hatlarında, sirtinol tedavisinin normal epitel hücrelerinde belirgin bir etki göstermeden asetilasyonu artırdığı ve hücre büyümesini ve canlılığını azalttığı gözlenmiştir. Meme ve akciğer tümör hücrelerinde, sirtinol kaynaklı yaşlanma benzeri büyüme, MAPK yolunun inhibisyonuna bağlı bir mekanizma yoluyla durduğu çalışmalarda belirtilmektedir(17).

Bir SIRT1 ve SIRT2 inhibitörü olan Salermide'in lösemi, lenfoma, kolon, meme ve hücre modellerinde apoptozu indüklemeye etkili olduğu ancak tümörijenik olmayan hücrelerde olmadığı kanıtlanmıştır. Yaygın olarak kullanılan başka bir sirtuin inhibitörü, ilk olarak SIRT2'yi inhibe etme kabiliyeti açısından bir silico taramasında tanımlanan nikotinamidirdir, nikotinamidin SIRT1, SIRT3 ve SIRT6'yı inhibe eden bir pan-sirtuin inhibe etme kapasitesine sahip olduğunu bulunmuştur (18). Nikotinamidin, SIRT1 inhibisyonuna, p53 ve kaspaz-3 aktivasyonuna bağlı bir mekanizma yoluyla kronik lenfositik lösemide (CLL hücreleri) hücre büyümesini inhibe etmeye etkili olduğu kanıtlanmıştır (19).

Sirtuin modülatörlerinin de kullanılan terapötik stratejiler şekil 1 ve şekil 2 de gösterilmiştir (15).



Şekil 1: Tümör başlangıcından sonra Sirtuin modülasyonunun, farklı dokulardaki yedi sirtuin üyesinin tamamının heterojen tepkisi nedeniyle öngörülemez sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (15).



Şekil 2: Tümörün ortaya çıkmasından önceki sirtuin aktivasyonunun genel olarak kanserin ortaya çıkmasını önlediği veya geciktirdiği gösterilmiştir (15, 20).

PCa hücrelerinde nikotinamidin, hücre büyümesini ve gelişmesini inhibe edici özelliği ve B3 vitamininin bir türevi olan niasinamid, sirtuin katalitik alanını bağlayan ve inhibe eden başka bir pan-sirtuin inhibitörü olduğu çalışmalarda belirlenmiştir. Yani diğer ilaçlarla birlikte niasinamid ile lenfoma insanlarda veya fare modellerinin tedavisi umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu bileşiklerin sirtuin aktivitesini inhibe etmede etkili olduğu ortaya çıksada, bunların özgüllüğü belirli bir sirtuin ile sınırlı değildir. Bu nedenle, artan özgüllüğe sahip yeni bileşiklerin tanımlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (20).

Sirtuinlerin İşlevleri

Gen İfadesi: SIRT protein ailesinin etki ettiği mekanizmalardan biri de gen ifadesinin düzenlenmesi gelir. Histonların deasetilasyonu yoluyla gen ifadesinin baskılanmasını sağlamaktadır. Üç histon deasetilaz sınıfı vardır. Bunlardan III. sınıf deasetilazlar NAD bağımlı Sirtuin enzim ailesini kapsamakta ve maya Sir2 proteini ile homoloji göstermektedirler. SIRT1, transkripsiyon faktörlerini hedefleyerek gen ifadesinde önemli bir rol oynar (21).

SIRT ve Kanser İlişkisi: Tümör gelişimini baskılama özelliğinden dolayı tümör baskılayıcı protein olarak tanımlanan p53 proteininin işlevine SIRT7 'nin etkisi olduğu gözlemlenmiştir. p53 bozuklukları anormal hücre bölünmesine neden olduğu için de kanserleşmeye neden olmaktadır. Sirtuin genlerinden SIRT1 ve SIRT7, p53'ü aktive etmeleri ile kanser oluşumunu engellemiş olurlar. SIRT7, bölünen hücrelerde ribozom biyogenezini yürütür, bu etkinin ise tiroid ve meme kanseri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. SIRT7 gen ifadesi, bu kanser türlerinde yukarı yönlü düzenlenir ve bu düzenlenme seviyeleri tümör gelişimi ile yakından ilgilidir. Sirtuinlerin hücre proliferasyonuna etkisi çeşitli moleküler süreçler ile gerçekleşir (21, 22).

Apoptoz: SIRT ailesinin etki ettiği diğer bir mekanizma ise programlı hücre ölümü ve hücre sağ kalımıdır. SIRT1; p53'ü lizin amino asid kalıntılarından deasetilize ederek transkripsiyonel etkinliğini azaltır ve oksidatif strese ve DNA zararlarına karşı programlı hücre ölümünü baskılar. SIRT1 p53 aracılığıyla hücrenin sağ kalımını ve tümör oluşumunu (tümörigenesis) sağlayarak tümör baskılayıcı gen olan HIC1'i (hypermethylated in cancer 1) bağlar ve programlı hücre ölümünün bypass edilmesine aracılık eder. Bunlara ek olarak SIRT1, DNA'nın replikasyonunda replikasyon baloncuğunu oluşturan transkriptozomların bileşenlerini düzenlemek suretiyle hücrenin yaşamında önemli rol oynamaktadır (23).

DNA Tamiri: Memeli sirtuinlerinin DNA onarımında önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir. SIRT 6 geni susturulmuş farelerle yapılan çalışmalarda nükleus kesip çıkarma onarımında bozulma gözlemlenmiştir. Son yapılan çalışmalarda SIRT1 geninin birçok metabolik aktivitesine, DNA onarım mekanizmasında ki faaliyeti de eklenmiştir. Kalori kısıtlaması yapılan kemirgenlerde SIRT1 üst düzeyde ifade edilirken iltihabi yanıtlarda da azalma gözlemlenmiştir (21).

Sonuç olarak; tümörler oluşuktan sonra genetik veya farmakolojik yaklaşımlarla sirtuin aktivitesinin modülasyonunun öngörülemez sonuçlara yol açtığı genel sonucunu çıkarabiliriz. Bir yandan, belirli bir sirtuin aynı veya farklı dokularda pro- veya anti-tümöral fonksiyonlara sahip olabilir. Bu nedenle, bir sirtuini modüle etmenin etkileri kesin tümör tipi için olumlu görünse bile, farklı bir dokuda zararlı etkileri olabilir. Yani büyük olasılıkla, özgüllüğü tam olarak kontrol edilmemiş olan diğer sirtuin modülatörleri için de geçerli olabilir (24, 25).

Ayrıca, kanser gelişiminde farklı sirtuin ailesi üyelerinin pleiotropik ve genellikle zıt işlevleri göz önüne alındığında, sirtuin modülatörlerinin kanser önleyici maddeler olarak kullanılması önerilmeden önce özel olarak düşünülmesi birçok çalışmada tavsiye edilmiştir. Bu modülatörlerle tedavi sırasında başka bir sirtuin ailesi üyesinin aktivitesinin ölçülmesi ve sirtuinlerin pro- veya anti-tümör etkilerinin tanımlandığı dokulara özel olarak dikkat gösterilmesi, gelecekteki herhangi bir terapötik strateji için makul bir koruma teşkil edecektir.

KAYNAKLAR

1. Chen H-H, Zhang Y-X, Lv J-L, Liu Y-Y, Guo J-Y, Zhao L, et al. Role of sirtuins in metabolic disease-related renal injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;161:114417.
2. Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD⁺ in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases. *Circulation research*. 2018;123(7):868-85.
3. North BJ, Verdin E. Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases. *Genome biology*. 2004;5:1-12.
4. Palomer X, Román-Azcona MS, Pizarro-Delgado J, Planavila A, Villarroya F, Valenzuela-Alcaraz B, et al. SIRT3-mediated inhibition of FOS through histone H3 deacetylation prevents cardiac fibrosis and inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):14.
5. Chang AR, Ferrer CM, Mostoslavsky R. SIRT6, a mammalian deacylase with multitasking abilities. *Physiological reviews*. 2020;100(1):145-69.
6. Xi J, Chen Y, Jing J, Zhang Y, Liang C, Hao Z, et al. Sirtuin 3 suppresses the formation of renal calcium oxalate crystals through promoting M2 polarization of macrophages. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(7):11463-73.
7. Li X-T, Zhang Y-P, Zhang M-W, Zhang Z-Z, Zhong J-C. Sirtuin 7 serves as a promising therapeutic target for cardiorenal diseases. *European Journal of Pharmacology*. 2022:174977.
8. Ma F, Wu J, Jiang Z, Huang W, Jia Y, Sun W, et al. P53/NRF2 mediates SIRT1's protective effect on diabetic nephropathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2019;1866(8):1272-81.
9. Mulero MC, Huang D-B, Nguyen HT, Wang VY-F, Li Y, Biswas T, et al. DNA-binding affinity and transcriptional activity of the RelA homodimer of nuclear factor κ B are not correlated. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(46):18821-30.
10. Stuart JA, Aibueku O, Bagshaw O, Moradi F. Hypoxia inducible factors as mediators of reactive oxygen/nitrogen species homeostasis in physiological normoxia. *Medical hypotheses*. 2019;129:109249.
11. Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(4):603.
12. Grootaert MO, Finigan A, Figg NL, Uryga AK, Bennett MR. SIRT6 protects smooth muscle cells from senescence and reduces atherosclerosis. *Circulation Research*. 2021;128(4):474-91.
13. Bi X, Wang R, Song H, Wang Y, Hao P, Li X. The miRNA-34a/Sirt1/p53 pathway in a rat model of lens regeneration. *Annals of Translational Medicine*. 2022;10(11).

14. Vaziri H, Dessain SK, Eaton EN, Imai S-I, Frye RA, Pandita TK, et al. hSIR2SIRT1 functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell*. 2001;107(2):149-59.
15. Costa-Machado LF, Fernandez-Marcos PJ. The sirtuin family in cancer. *Cell Cycle*. 2019;18(18):2164-96.
16. Costa-Machado LF, Martín-Hernández R, Sanchez-Luengo MÁ, Hess K, Vales-Villamarin C, Barradas M, et al. Sirt1 protects from K-Ras-driven lung carcinogenesis. *EMBO reports*. 2018;19(9):e43879.
17. Huang J-Y, Hirschey MD, Shimazu T, Ho L, Verdin E. Mitochondrial sirtuins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. 2010;1804(8):1645-51.
18. Pfluger PT, Herranz D, Velasco-Miguel S, Serrano M, Tschöp MH. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2008;105(28):9793-8.
19. Lin S-J, Defossez P-A, Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science*. 2000;289(5487):2126-8.
20. Yang Q, Wang B, Gao W, Huang S, Liu Z, Li W, et al. SIRT1 Is Downregulated in Gastric Cancer and Leads to G1-phase Arrest via NF- κ B/Cyclin D1 Signaling SIRT1 Inhibits Gastric Cancer via G1 Arrest. *Molecular cancer research*. 2013;11(12):1497-507.
21. BAYRAM A, Mehri İ. Sirtuin genleri ve işlevleri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2013;18(3):136-40.
22. Bae HJ, Noh JH, Kim JK, Eun JW, Jung KH, Kim MG, et al. MicroRNA-29c functions as a tumor suppressor by direct targeting oncogenic SIRT1 in hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2014;33(20):2557-67.
23. Wang C, Yang W, Dong F, Guo Y, Tan J, Ruan S, et al. The prognostic role of Sirt1 expression in solid malignancies: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(39):66343.
24. Menssen A, Hydbring P, Kapelle K, Vervoorts J, Diebold J, Lüscher B, et al. The c-MYC oncoprotein, the NAMPT enzyme, the SIRT1-inhibitor DBC1, and the SIRT1 deacetylase form a positive feedback loop. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(4):E187-E96.
25. Wilking MJ, Singh C, Nihal M, Zhong W, Ahmad N. SIRT1 deacetylase is overexpressed in human melanoma and its small molecule inhibition imparts anti-proliferative response via p53 activation. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2014;563:94-100.

Sağlık Bilimleri Araştırmaları:
Temel Tıp

Editör: Prof. Dr. Hülya Çiçek

 ÖZGÜR
YAYINLARI

ISBN 978-975-447-589-0

9 789754 475890