

Güncel Biyokimya Çalışmaları

Editör

Doğan YÜCEL

© Copyright 2021

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da Bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-625-7401-27-2

Kitap Adı

Güncel Biyokimya Çalışmaları

Editör

Doğan YÜCEL

ORCID iD: 0000-0001-5487-2857

Yayın Koordinatörü

Yasin Dilmen

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No

47518

Baskı ve Cilt

Vadi Matbaacılık

Bisac Code

MED008000

DOI

10.37609/akya.124

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 30 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 1000 kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan **“Bilimsel Araştırmalar Kitabı”** serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Mart ve Eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Tetrahidrobiopterin ve Kardiyovasküler Hastalıklar	1
	<i>Ahmet Ufuk KÖMÜROĞLU</i>	
Bölüm 2	Aterosklerozun Besinlerle Olan İlişkisi ve Klinik Biyokimya Açısından Değerlendirilmesi	9
	<i>Ayla YILDIZ</i>	
Bölüm 3	Laboratuvar ve Klinik Bakış Açısıyla: Vitamin D	27
	<i>Gamze AVCIOĞLU</i>	
Bölüm 4	Vitaminlerin Kanserdeki Rolü: Etki Mekanizmaları.....	43
	<i>Fatih KAR</i>	
	<i>Ezgi KAR</i>	
Bölüm 5	Kanserde Epigenetik Yaklaşımlar: Polifenollerin Terapötik Potansiyelleri	55
	<i>Özlem CESUR GÜNAY</i>	
Bölüm 6	Yeni Bir Nöromodülatör / Nörotransmitter Olan Agmatinin Kanser Üzerindeki Etkisi.....	73
	<i>Naci Ömer ALAYUNT</i>	
	<i>Osman ÖZÜDOĞRU</i>	
Bölüm 7	Apoptoz ve Nekroz Dışındaki Hücre Ölüm Mekanizmaları ve Kanser İle İlişkileri	81
	<i>Z. Duygu TİRYAKİOĞLU</i>	
	<i>Hilal OĞUZ SOYDİNÇ</i>	
Bölüm 8	CA-125 ve Over Kanseri Haricindeki Klinik Kullanımları.....	97
	<i>Esra DÖKÜMCÜ</i>	
Bölüm 9	Tümör Biyobelirteçleri: Enzimler.....	105
	<i>Harun ÜN</i>	
Bölüm 10	Yeni Adipokinler: Metrnl, TGF- β 2, Fibroblast Growth Factor-21 (FGF21), Apelin	113
	<i>Gülşen ŞENER</i>	
Bölüm 11	Speksin: Metabolizmanın Yeni Modülatörü	125
	<i>Burak YAZGAN</i>	

Bölüm 12 Çöpçü Reseptörler ve Hastalıklarla İlişkisi	135
<i>Burak YAZGAN</i>	
Bölüm 13 Nörodejenerasyon ve Yaşlılık: Hücresel Yaklaşımlar.....	153
<i>Ceyhan HACIOĞLU</i>	
Bölüm 14 Ovaryum Follikül Gelişimi Üzerine Etkili TGF-B Ailesi Büyüme Faktörleri	167
<i>Hale ERGİN EĞRİTAĞ</i>	
<i>Seyfullah HALİLOĞLU</i>	
Bölüm 15 Galectin-3 ve Kalp Hastalıklarındaki Rollerini	179
<i>Esra DÖKÜMCÜ</i>	
Bölüm 16 Bakır Metabolizması.....	189
<i>Muhammet ÇELİK</i>	
Bölüm 17 İmmünokimyasal Yöntemler	197
<i>Esra FIRAT OĞUZ</i>	
Bölüm 18 D-Dimer Ölçümü ve Klinik Kullanımı.....	205
<i>Gamze AVCIOĞLU</i>	
Bölüm 19 COVID-19’da Koagülopati	223
<i>Hediye Çiğdem ŞİMŞEK</i>	
Bölüm 20 COVID-19 ve Biyokimyasal Parametreler.....	237
<i>Hediye Çiğdem ŞİMŞEK</i>	
Bölüm 21 Glike Hemoglobini (HbA1C).....	255
<i>Funda EREN</i>	

YAZARLAR

Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU

Selcuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Biyokimyası AD
ORCID iD: 0000-0001-8269-9668

Doç. Dr. Hilal OĞUZ SOYDİNÇ

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-7858-1584

Doç. Dr. Naci Ömer ALAYUNT

Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0003-2215-0934

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0002-9536-8101

Dr. Öğr. Üyesi Hale ERGİN EĞRİTAĞ

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Biyokimyası AD
ORCID iD: 0000-0003-4240-4698

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Ufuk KÖMÜROĞLU

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler Ve Teknikler Bölümü, Perfüzyon Teknikleri Pr
ORCID iD: 0000-0002-0371-9251

Dr. Öğr. Üyesi Özlem CESUR GÜNAY

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-1670-696X

Dr. Öğr. Üyesi Harun ÜN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0003-1772-282X

Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN

Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu/
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü/Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Pr.
ORCID iD: 0000-0003-0717-7768

Arş. Gör. Dr. Ceyhan HACIOĞLU

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi/ /Biyokimya AD

ORCID iD: 0000-0002-0993-6118

Arş. Gör. Ezgi KAR

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi/ /Tıbbi Biyokimya AD

ORCID iD: 0000-0003-2134-4067

Uzm. Dr. Gamze AVCIOĞLU

Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği

ORCID iD: 0000-0002-4333-2641

Uzm. Dr. Esra DÖKÜMCÜ

Edirne Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi Biyokimya

ORCID iD: 0000-0001-8287-2766

Uzm. Dr. Funda EREN

Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

ORCID iD: 0000-0002-8649-2493

Uzm. Dr., Esra FIRAT OĞUZ

Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

ORCID iD: 0000-0002-8147-5379

Uzm. Dr. Osman ÖZÜDOĞRU

Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ORCID iD: 0000-0003-1212-2251

Uzm. Dr. Hediye Çiğdem ŞİMŞEK

Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

ORCID iD: 0000-0003-1615-1164

Uzm. Dr. Ayla YILDIZ

S.B.Ü.Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği

ORCID iD: 0000 0002 2982 9918

Öğr. Gör. Dr. Fatih KAR

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,

Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Pr.

ORCID iD: 0000-0001-8356-9806

Dr. Gülsen ŞENER

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

ORCID iD: 0000-0002-2006-2175

MSc. Z. Duygu TİRYAKİOĞLU

İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu/Tıbbi Hizmetler ve
Teknikler Bölümü/Radyoterapi Pr.

ORCID iD: 0000-0001-8450-8976

Bölüm 1

TETRAHİDROBİOPTERİN VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Ahmet Ufuk KÖMÜROĞLU¹

GİRİŞ

Tetrahidrobiopterin (BH4) (6R-L-erythro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterin) nitrik oksit, tirozin, serotonin ve fenilalanini içeren esansiyel biyomoleküllerin çeşitli enzimatik dönüşümleri için endojen bir kofaktördür. Molekülün fizyolojik fonksiyonlarına bağlı olarak, BH4 kardiyovasküler, immün, sinir ve endokrin sistemde birçok rol oynar. BH4 eksikliği veya biopterin redoks durumundaki bir dengesizlik çeşitli kardiyovasküler ve metabolik hastalıklara dahil olur. Bu nedenle, BH4 takviyesi, bu hastalıklar için töröpotik bir seçenek olarak kabul edilir.

BH4 muhtemelen yüksek organizmaların bütün doku ve organlarında vardır ve birçok biyolojik süreçte rol oynar. Ağrı hassasiyeti, immün yanıt, kardiyovasküler ve endotel disfonksiyon, monoamin nörotransmitter formasyonu ile ilişkili biyolojik süreçlerde rol oynar.

Son yapılan çalışmalar, hipertansiyon, iskemi reperfüzyon hasarı, kardiyak hipertrofinin tedavisinde BH4 replasmanının potansiyel kardiyovasküler faydalarını ortaya koymuştur. Bu tür hastalıklarda, BH4'ün oksidasyonu veya sentezinin azalmasından dolayı BH4 tükenir, bu da nitrik oksit sentazın (NOS) fonksiyonel ayrılmasına neden olur. Bağlanmamış NOS, daha fazla oksijen radikali ve daha az nitrik oksit üretir, nitro-redoks dengesi değişir ve kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz sonuçlara neden olur.

BH4'ÜN BİYOLOJİK ROLÜ VE SENTEZİ

Tetrahidrobiopterin GTP-siklohidrolaz1 (GTPCH), 6-piruvoyl-tetrahidropterin sentaz (PTPS) ve sepiapterin redüktaz'ı (SPD) içeren üç enzim tarafından üretilen guanozin trifosfattan (GTP) türetilmiş bir kofaktördür (1). Alternatif ve kurtarma yolu dihidrofolat redüktazı içerir ve periferik dokularda önemli

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, aukomuroglu@yyu.edu.tr.

rak miyokart enfarktüsünü azalttığı ve kardiyak fonksiyonları koruduğu rapor edilmiştir (12, 13, 32, 33)

SONUÇ

BH4 NOS aktivitesinde önemli rol oynar ve kardiyovasküler bozuklukların altında yatan anahtar bir mekanizma sağlar. Kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesi ve önlenmesinde BH4 önemli bir ajan olabilir. BH4'ün kardiyovasküler sistem için önemli olduğu ve BH4'ü hedefleyen kardiyovasküler hastalıklar üzerine araştırmaların yapılması bu molekülün kardiyovasküler hastalıkları tedavi edebilme potansiyelini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kim HK and Han J. Tetrahydrobiopterin in energy metabolism and metabolic diseases. *Pharmacol Res.* 2020;157(104827). 10.1016/j.phrs.2020.104827
2. Werner ER, Blau N and Thöny B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochem J.* 2011;438(3):397-414. 10.1042/bj20110293
3. Duch DS and Smith GK. Biosynthesis and function of tetrahydrobiopterin. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 1991;2(8):411-423.
4. Tayeh MA and Marletta MA. Macrophage oxidation of L-arginine to nitric oxide, nitrite, and nitrate. Tetrahydrobiopterin is required as a cofactor. *J Biol Chem.* 1989;264(33):19654-8.
5. Kim HK, Ha SH and Han J. Potential therapeutic applications of tetrahydrobiopterin: from inherited hyperphenylalaninemia to mitochondrial diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1201(177-82). 10.1111/j.1749-6632.2010.05623.x
6. Kaufman S, Berlow S, Summer GK, et al. . Hyperphenylalaninemia due to a deficiency of biopterin. A variant form of phenylketonuria. *N Engl J Med.* 1978;299(13):673-9. 10.1056/nejm197809282991301
7. Doehring A, Antoniadis C, Channon KM, et al. . Clinical genetics of functionally mild non-coding GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) polymorphisms modulating pain and cardiovascular risk. *Mutat Res.* 2008;659(3):195-201. 10.1016/j.mrrev.2008.04.007
8. Bendall JK, Douglas G, McNeill E, et al. . Tetrahydrobiopterin in cardiovascular health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(18):3040-77. 10.1089/ars.2013.5566
9. Kase H, Hashikabe Y, Uchida K, et al. . Supplementation with tetrahydrobiopterin prevents the cardiovascular effects of angiotensin II-induced oxidative and nitrosative stress. *J Hypertens.* 2005;23(7):1375-82. 10.1097/01.hjh.0000173520.13976.7d
10. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, et al. . Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest.* 2003;111(8):1201-9. 10.1172/jci14172
11. Hattori Y, Hattori S, Wang X, et al. . Oral administration of tetrahydrobiopterin slows the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(4):865-70. 10.1161/01.ATV.0000258946.55438.0e

12. Tiefenbacher CP, Lee CH, Kapitza J, et al. . Sepiapterin reduces postischemic injury in the rat heart. *Pflugers Arch.* 2003;447(1):1-7. 10.1007/s00424-003-1131-y
13. Oidor-Chan VH, Hong E, Pérez-Severiano F, et al. . Fenofibrate plus Metformin Produces Cardioprotection in a Type 2 Diabetes and Acute Myocardial Infarction Model. *PPAR Res.* 2016;2016(8237264). 10.1155/2016/8237264
14. Verma S, Maitland A, Weisel RD, et al. . Novel cardioprotective effects of tetrahydrobiopterin after anoxia and reoxygenation: Identifying cellular targets for pharmacologic manipulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(6):1074-83. 10.1067/mtc.2002.121687
15. Félétou M and Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(3):H985-1002. 10.1152/ajpheart.00292.2006
16. Francis BN, Salameh M, Khamisy-Farah R, et al. . Tetrahydrobiopterin (BH(4)): Targeting endothelial nitric oxide synthase as a potential therapy for pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(1):10.1111/1755-5922.12312
17. Alp NJ and Channon KM. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):413-20. 10.1161/01.ATV.0000110785.96039.f6
18. Tsikas D, Böhrer A and Flentje M. Tetrahydrobiopterin and endothelial nitric oxide synthase uncoupling. *Hypertension.* 2012;59(2):e12-e12.
19. Channon KM. Tetrahydrobiopterin: regulator of endothelial nitric oxide synthase in vascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2004;14(8):323-7. 10.1016/j.tcm.2004.10.003
20. Nandi M, Leiper J, Arrigoni F, et al. . Developmental regulation of GTP-CH1 in the porcine lung and its relationship to pulmonary vascular relaxation. *Pediatric research.* 2006;59(6):767-772.
21. Khoo JP, Zhao L, Alp NJ, et al. . Pivotal role for endothelial tetrahydrobiopterin in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2005;111(16):2126-33. 10.1161/01.Cir.0000162470.26840.89
22. Francis B, Wilkins M and Zhao L. Tetrahydrobiopterin and the regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *European Respiratory Journal.* 2010;36(2):323-330.
23. Bode VC, McDonald JD, Guenet JL, et al. . hph-1: a mouse mutant with hereditary hyperphenylalaninemia induced by ethylnitrosourea mutagenesis. *Genetics.* 1988;118(2):299-305.
24. Wang S, Xu J, Song P, et al. . Acute inhibition of guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 uncouples endothelial nitric oxide synthase and elevates blood pressure. *Hypertension.* 2008;52(3):484-90. 10.1161/hypertensionaha.108.112094
25. Bai YP, Xiao S, Tang YB, et al. . Shear stress-mediated upregulation of GTP cyclohydrolase/tetrahydrobiopterin pathway ameliorates hypertension-related decline in reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells. *J Hypertens.* 2017;35(4):784-797. 10.1097/hjh.0000000000001216
26. Duda DG, Fukumura D and Jain RK. Role of eNOS in neovascularization: NO for endothelial progenitor cells. *Trends Mol Med.* 2004;10(4):143-5. 10.1016/j.molmed.2004.02.001
27. Giannotti G, Doerries C, Mocharla PS, et al. . Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2010;55(6):1389-97. 10.1161/hypertensionaha.109.141614
28. Ali ZA, Rinze R, Douglas G, et al. . Tetrahydrobiopterin determines vascular remodeling through enhanced endothelial cell survival and regeneration. *Circulation.* 2013;128(11 Suppl 1):S50-s58. 10.1161/circulationaha.112.000249

29. 29: Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, et al. . Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide*. 2006;15(4):265-79. 10.1016/j.niox.2006.03.011
30. 30: Douglas G, Hale AB, Patel J, et al. . Roles for endothelial cell and macrophage Gch1 and tetrahydrobiopterin in atherosclerosis progression. *Cardiovasc Res*. 2018;114(10):1385-1399. 10.1093/cvr/cvy078
31. 31: Alp NJ, McAteer MA, Khoo J, et al. . Increased endothelial tetrahydrobiopterin synthesis by targeted transgenic GTP-cyclohydrolase I overexpression reduces endothelial dysfunction and atherosclerosis in ApoE-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(3):445-50. 10.1161/01.Atv.0000115637.48689.77
32. 32: Dumitrescu C, Biondi R, Xia Y, et al. . Myocardial ischemia results in tetrahydrobiopterin (BH4) oxidation with impaired endothelial function ameliorated by BH4. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(38):15081-6. 10.1073/pnas.0702986104
33. 33: Baumgardt SL, Paterson M, Leucker TM, et al. . Chronic Co-Administration of Sepiapterin and L-Citrulline Ameliorates Diabetic Cardiomyopathy and Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Obese Type 2 Diabetic Mice. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002424. 10.1161/circheartfailure.115.002424

Bölüm 2

ATEROSKLEROZUN BESİNLERLE OLAN İLİŞKİSİ VE KLİNİK BİYOKİMYA AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayla YILDIZ¹

ATEROSKLEROZUN TANIMI

Ateroskleroz gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Ateroskleroz ile ilgili mevcut bilgilere rağmen halen bazı temel özellikleri anlaşılamamıştır. Birçok yaygın ve sistemik risk faktörünün hastalığın oluşmasına zemin hazırlamasına rağmen ateroskleroz, dolaşımın belirli bölgelerini etkilemekte ve etkilenen bölgeye göre farklı klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır.

Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteryel hastalık grubunun bir parçasıdır. Elastik arterlerin ve büyük, orta büyüklükteki musküler arterlerin hastalığıdır. Arter yatağını düzenli bir şekilde tutmaz, fokal olmaya eğilimlidir (1). Ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulma ile başlar. Son evresi olan plak rüptürü aşamasıdır. Başlangıçta endotel altında lipit birikimi, makrofajların köpük hücresi oluşturması, daha sonraki aşamalarda düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu, kollajen sentezi, sonunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile karakterize olan aterogenezin her aşamasında endotel, hem olaya birinci derecede katkıda bulunan ve hem de olaydan birinci derecede etkilenen dokudur (2). Aterosklerotik süreç belirgin olarak intima tabakasında lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve medial düz kas hücrelerinin birçoğunun intima tabakasına göç etmiş olmasına bağlıdır. Medial atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Media tabakasında yeni bir yapı oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Arter ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına

¹ Uzm. Dr. S.B.Ü.Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, aylayildizm@gmail.com.

Konjuge linoleik asit (KLA)'nın kansere karşı koruyucu olabildiği, bağışıklık sistemi ve kalp damar hastalıkları üzerinde olumlu etkiler yaptığı, vücutta yağ birikimini ve obeziteyi önlemede etkili olduğu anlaşılmaktadır. Yağlar ışık geçir-meyen ambalajlarda muhafaza edilmeli, sıcaklık ve güneşe maruz bırakılmama-lıdır. Fazla miktarda doymamış yağ asidi tüketiminin vücutta serbest radikalleri artırdığı, bu nedenle omega -3 ve KLA'nın stabilitesi için mikroenkapsülasyon ve antioksidan ilavesi gibi tekniklerin gerekli olduğu ortaya çıkmaktadır. Hazır balık yağı preparatlarının antioksidan da içerdiğine bakılmalıdır. Omega-3 yağ asitlerinin hayatın her aşamasında önem taşıdığı ve yaşam kalitesini etkilediği, yapılan araştırma sonuçları ile ortaya konulmuştur. Omega-3 takviyesi alanlar-da bariz bir yan etki görülmediği, önemli yan etki olarak balık tat ve kokusunun hissedilebileceği belirtilmektedir. Omega-3 bakımından zengin balık yağlarını herhangi bir balık tadı ve kokusu olmaksızın gıdalara eklemek, yüksek rafinas-yon veya mikroenkapsüle edilmiş balık yağlarının kullanılmasıyla mümkündür. Yapılan literatür araştırması, omega-3 ve KLA'nın insan sağlığı üzerindeki etki-leri konusunda bilimsel çalışmaların yoğun şekilde devam ettiğini göstermekte-dir. Balık yağının diyet eki olarak alınımının güvenli olduğu belirtilmekte ancak, kanama riski olanlarda doktor denetimi tavsiye edilmektedir (78).

Ateroksleroz oluşumu yaşamın erken dönemlerinde dahi oluşabilen ve gene-tik risk fakörlerinin de içinde olduğu multifaktöriyel bir enflamatuvar süreçtir. Ateroksleroz oluşumunu engelleyebilecek olan değişebilen risk faktörlerinden biri olan beslenme üzerine yapılan bu derlemede , kullanılan besin öğelerinin özellikle yağ asidi türevleri , antioksidanlar, vitaminler, mineraller vb'lerin biyo-kimyasal etki mekanizmalarına değinildi.

KAYNAKLAR

1. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, New York ,McGraw Hill 2005:1425-7.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801-9
3. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbit. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. Arteriosclerosis 1989;9:908-18.
4. Tokgözoğlu L. Ateroksleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroksleroz Dergisi. Tok-gözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002: 22-7.
5. Seyfettin U. Hiperkolesterolemi İle Oluşabilecek Oksidatif Stresin ve Monosit CD36 Reseptor Ekspresyonunun Ateroksleroz Riski Açısından Değerlendirilmesi (Uzmanlık-Tezi). MU Tıp Fakultesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul. 2012.

6. Nimbe Torres, Martha Guevara-Cruz, Laura A. Velazquez-Villegas, and Armando R. Tovar, *Nutrition and Atherosclerosis*, Elsevier, Review Article, 2015
7. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, et al. Nutraceuticals and prevention of atherosclerosis: focus on omega-3 polyunsaturated fatty acids and Mediterranean diet polyphenols. *Cardiovasc Ther* 2010;28:e13e19.
8. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279e1290.
9. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454e1459.
10. Korre M, Tsoukas MA, Frantzeskou E, et al. Mediterranean diet and workplace health promotion. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2014;8:416.
11. Liu S, Stampfer MJ, Hu FB, et al. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* 1999;70:412e419.
12. Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Dietary fiber intake and reduced risk of coronary heart disease in US men and women: the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Followup Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1897e1904.
13. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004;164:370e376.
14. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486e2497.
15. Anderson JW, Tietjen-Clark J. Dietary fiber: hyperlipidemia, hypertension, and coronary heart disease. *Am J Gastroenterol* 1986;81:907e919.
16. Brown L, Rosner B, Willett WW, et al. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69: 30e42.
17. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486e2497.
18. Fernandez ML, Vega-Lopez S. Efficacy and safety of sitosterol in the management of blood cholesterol levels. *Cardiovasc Drug Rev* 2005;23:57e70.
19. Ito T, Tamura T, Matsumoto T. Sterol composition of 19 vegetable oils. *J Am Oil Chem Soc* 1973;50:122e125.
20. Patch CS, Tapsell LC, Williams PG, et al. Plant sterols as dietary adjuvants in the reduction of cardiovascular risk: theory and evidence. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:157e162.
21. Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY, et al. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res* 2000;41:697e705.
22. Boden WE, Sidhu MS, Toth PP. The therapeutic role of niacin in dyslipidemia management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:141e158.
23. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, et al. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:g4379.
24. Abebe W, Mozaffari MS. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1:293e311.
25. WHO and WHO Collaborating Centers. CARDIAC (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison) Study Protocol. Geneva: Shimane;1986.

26. Yamori Y, Liu L, Mori M, et al. Taurine as the nutritional factor for the longevity of the Japanese revealed by a world-wide epidemiological survey. *Adv Exp Med Biol* 2009;643:13e25.
27. Mori M, Xu JW, Mori H, et al. Comparative studies on 24-hour urinary excretion in Japanese and Chinese adults and children need for nutritional education. *Adv Exp Med Biol* 2009;643:399e405.
28. Yamori Y, Liu L, Ikeda K, et al. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHOCARDIAC study. *Hypertens Res* 2001;24:453e457.
29. Yamori Y, Taguchi T, Hamada A, et al. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies. *J Biomed Sci* 2010;17(Suppl 1):S6.
30. Yamori Y, Taguchi T, Mori H, et al. Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world. *J Biomed Sci* 2010;17(Suppl 1):S21.
31. Kris-Etherton PM, Krummel D, Russell ME, et al. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins, and coronary heart disease. *J Am Diet Assoc* 1988;88:1373e1400.
32. Altura BM, Zhang A, Altura BT. Magnesium, hypertensive vascular diseases, atherogenesis, subcellular compartmentation of Ca²⁺ and Mg²⁺ and vascular contractility. *Miner Electrolyte Metab* 1993;19: 323e336.
33. Petersen KS, Clifton PM, Keogh JB. The association between carotid intima media thickness and individual dietary components and patterns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:495e502.
34. Chang CL, Deckelbaum RJ. Omega-3 fatty acids: mechanisms underlying 'protective effects' in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:345e350.
35. De Pascale C, Avella M, Perona JS, et al. Fatty acid composition of chylomicron remnant-like particles influences their uptake and induction of lipid accumulation in macrophages. *FEBS J* 2006;273: 5632e5640.
36. Vilahur G, Badimon L. Antiplatelet properties of natural products. *Vascu Pharmacol* 2013;59:67e75.
37. Kaliora AC, Dedoussis GV, Schmidt H. Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis* 2006;187:1e17.
38. Mustacich DJ, Leonard SW, Patel NK, et al. Alpha-tocopherol betaoxidation localized to rat liver mitochondria. *Free Radic Biol Med* 2010;48:73e81.
39. Cordero Z, Drozan D, Weikert C, et al. Vitamin E and risk of cardiovascular diseases: a review of epidemiologic and clinical trial studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:420e440.
40. Honarbakhsh S, Schachter M. Vitamins and cardiovascular disease. *Br J Nutr* 2009;101:1113e1131.
41. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, et al. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2014;235: 9e20.
42. Frikke-Schmidt H, Lykkesfeldt J. Role of marginal vitamin C deficiency in atherogenesis: in vivo models and clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104:419e433.
43. Ozkanlar S, Akcay F. Antioxidant vitamins in atherosclerosis: animal experiments and clinical studies. *Adv Clin Exp Med* 2012;21:115e123.
44. Catalan U, Fernandez-Castillejo S, Pons L, et al. Alpha-tocopherol and BAY 11-7082 reduce vascular cell adhesion molecule in human aortic endothelial cells. *J Vasc Res* 2012;49:319e328.

45. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, et al. Resveratrol: French paradox revisited. *Front Pharmacol* 2012;3:141.
46. Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annu Rev Pathol* 2010;5:253e295.
47. Canto C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature* 2009;458:1056e1060.
48. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Trace Elem Med Biol* 2014;28:357e363.
49. Prasad AS, Bao B, Beck FW, et al. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1182e1190.
50. Shin D, Joh HK, Kim KH, et al. Benefits of potassium intake on metabolic syndrome: The Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV). *Atherosclerosis* 2013; 230:80e85.
51. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med* 2014;371:601e611.
52. Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am J Phys* 1995;268:R825eR837.
53. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, et al. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev* 2014;22:182e192.
54. Romani AM, Maguire ME. Hormonal regulation of Mg²⁺ transport and homeostasis in eukaryotic cells. *Biometals* 2002;15:271e283.
55. Hans CP, Chaudhary DP, Bansal DD. Magnesium deficiency increases oxidative stress in rats. *Indian J Exp Biol* 2002;40:1275e1279.
56. Wolf FI, Trapani V, Simonacci M, et al. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? *Magn Res* 2008;21:58e64.
57. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2014;100:756e764.
58. Ravn HB, Korsholm TL, Falk E. Oral magnesium supplementation induces favorable antiatherogenic changes in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:858e862.
59. Inselstein JD. Methionine metabolism in liver diseases. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1094e1095.
60. Lin SY, Lee WR, Su YF, et al. Folic acid inhibits endothelial cell proliferation through activating the cSrc/ERK 2/NF- κ B/p53 pathway mediated by folic acid receptor. *Angiogenesis* 2012;15:671e683.
61. Akimoto M, Sato Y, Okubo T, et al. Conversion of FAD to FMN and riboflavin in plasma: effects of measuring method. *Biol Pharm Bull* 2006;29:1779e1782.
62. Hustad S, Ueland PM, Schneede J. Quantification of riboflavin, flavin mononucleotide, and flavin adenine dinucleotide in human plasma by capillary electrophoresis and laser-induced fluorescence detection. *Clin Chem* 1999;45:862e868.
63. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med* (Maywood) 2007;232:1266e1274.
64. Chen Z, Crippen K, Gulati S, et al. Purification and kinetic mechanism of a mammalian methionine synthase from pig liver. *J Biol Chem* 1994;269:27193e27197.
65. Fenton WA, Hack AM, Willard HF, et al. Purification and properties of methylmalonyl coenzyme A mutase from human liver. *Arch Biochem Biophys* 1982;214:815e823.

66. Zeisel SH, Da Costa KA, Franklin PD, et al. Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J* 1991;5:2093e2098.
67. Li Z, Vance DE. Phosphatidylcholine and choline homeostasis. *J Lipid Res* 2008;49:1187e1194.
68. Rubic T, Trottmann M, Lorenz RL. Stimulation of CD36 and the keyeffector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoïd cells by niacin. *Biochem Pharmacol* 2004;67:411e419.
69. Anderson JW, Tietyen-Clark J. Dietary fiber: hyperlipidemia, hypertension, and coronary heart disease. *Am J Gastroenterol* 1986;81: 907e919.
70. Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 1998;68(6 Suppl):1333Se1346S.
71. Guevara-Cruz M, Lai CQ, Richardson K, et al. Effect of a GFOD2 variant on responses in total and LDL cholesterol in Mexican subjects with hypercholesterolemia after soy protein and soluble fibersupplementation. *Gene* 2013;532:211e215.
72. Guevara-Cruz M, Tovar AR, Aguilar-Salinas CA, et al. A dietary pattern including nopal, chia seed, soy protein, and oat reduces serum triglycerides and glucose intolerance in patients with metabolic syndrome. *J Nutr* 2012;142:64e69.
73. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: a summary of a statement for professionals from the American Heart Association Nutrition Committee. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1689e1692.
74. Dumas ME, Barton RH, Toye A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulinresistant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:12511e12516.
75. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472:57e63.
76. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576e585.
77. Koeth RA, Levison BS, Culley MK. et al. Gamma-butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. *Cell Metab* 2014;20:799e812.
78. Çaknakçı S, Kahyağolu DT. Yağ asitlerinin sağlık ve beslenme üzerine etkilerine genel bir bakış, *Academic Food Journal, Akademik Gıda* 10(1) (2012) 103-113.

Bölüm 3

LABORATUVAR VE KLİNİK BAKIŞ AÇISIYLA: VİTAMİN D

Gamze AVCIOĞLU¹

Vitamin D, yağda çözünen vitaminler grubunda yer alan ve hormon benzeri özellikler taşıyan bir bileşik olup sekosteroid sınıfında yer almaktadır. D vitamini bitkilerde yer alan ergokalsiferol (D_2) ve hayvanlarda yer alan kolekalsiferol (D_3) şeklinde diyetle alınabilmektedir.

Kolekalsiferol güneş ışınları aracılığıyla deride üretilirken, ergokalsiferol bitkisel kaynaklı olup ergosterolün mor ötesi ışınlarla maruz kalmasıyla oluşmaktadır. D vitamini Ca ve P metabolizması, kemik mineralizasyonu, parathormon (PTH) metabolizması, vücudun büyüme ve gelişmesi ve immün sistemdeki önemli rolleriyle bilinmektedir (1). D vitamini seviyelerinin gen regülasyonunu önemli düzeyde etkilediği ve D vitamini eksikliği veya yetersizliğinin diyabet, kanser, enfeksiyon hastalıkları, osteoporoz, otoimmün hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, hipertansiyon ile ilişkili olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (2-8).

D vitamini eksikliği dünya genelinde oldukça yaygın olup küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir (9). Ülkemizde güneşli gün sayısı fazla olmasına rağmen Uçar ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; Ankara çevresinde D vitamini eksikliği ve yetersizliği sırasıyla %51,8 ve %20,7 olarak raporlanmıştır (10).

Vitamin D hem hücressel, hem de hümorale immünitede önemli rol oynamaktadır. Aktif D vitamini, epiteloid ve myeloid hücrelerde monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini stimüle etmektedir (11). Antimikrobial peptid katelisin üretimini aktif D vitamini tarafından arttırıldığı bildirilmiştir (11,12). D vitamini eksikliği durumunda regülatör T hücrelerinin sayısı ve aktivitesi azalır ve otoimmün hastalıkların gelişimi artar (13). Enflamatuvar artrit, otoimmün diyabet, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve deneysel alerjik ensefaliti içeren birçok hücre kültürü ve hayvan deneyi çalışmalarında aktif vitamin D kullanımı bu hastalıkların önlenmesini ve/veya tedavisini sağlamıştır (14,15).

¹ Uzm. Dr., Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği, gamzeeavcioglu@gmail.com.

KAYNAKLAR

1. Müller MJ, et al. Mass spectrometric profiling of vitamin D metabolites beyond 25-hydroxyvitamin D. *Clinical Chemistry* 2015;61:1033-48.
2. Kendrick J, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009;205:255-60.
3. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:1678S-88S.
4. Autier P, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014;2:76-89.
5. Melamed ML, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Archives of Internal Medicine* 2008;168:1629-37.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007;357:266-81.
7. Hossein-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013;8:e58725.
8. Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2012;15:567-79.
9. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
10. Şenkal E, et al. D Vitamini Bakılmasının Gerekliliği ve Düzeylerinin Yorumu. *Journal of the Child/Cocuk Dergisi* 2018;18.
11. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94:26-34.
12. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54.
13. Penna G, Adorini L. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *The Journal of Immunology* 2000;164:2405-11.
14. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cellular Immunology* 2005;233:115-24.
15. KIDIR M. D vitamininin immün sistem, deri ve kanser ile ili? kisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2013;20:158-61.
16. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo clinic proceedings*; 2003. Mayo Foundation for Medical Education and Research.
17. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook Of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics-E-Book*: Elsevier Health Sciences, 2012.
18. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6:23-31.
19. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. *Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2016.
20. Zerwekh JE. The measurement of vitamin D: analytical aspects. *Annals of Clinical Biochemistry* 2004;41:272-81.

21. Stepman HC, et al. Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry* 2011;57:441-48.
22. Farrell C-JL, et al. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography–tandem mass spectrometry methods. *Clinical Chemistry* 2012;58:531-42.
23. Erdem BK, Akbas H. D Vitamini ve Metabolomik. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2018; 16(2): 127-94
24. Knox S, Harris J, Calton L, Wallace AM. A simple automated solid-phase extraction procedure for measurement of 25-hydroxyvitamin D3 and D2 by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Annals of Clinical Biochemistry* 2009;46:226-30.
25. Strathmann FG, Laha TJ, Hoofnagle AN. Quantification of 1 α , 25-dihydroxy vitamin D by immunoextraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry* 2011;57:1279-85.
26. Baş FY, Öngel K, Kara S. D hipervitaminozu: Olgu sunumu. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2012;16:93-95.
27. St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM. *Nelson textbook of pediatrics*. 2020. Philadelphia, PA : Elsevier Inc.
28. Atalay A, Ertas Z. Osteomalazi.
29. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer: ready for prime time? *Obstetrical & Gynecological Survey* 2011;66:494-95.
30. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2011;51:311-36.
31. Buchtele N, et al. Prevalence and Impact of Vitamin D Deficiency in Critically Ill Cancer Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Nutrients* 2020;13.
32. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutrition Research Reviews* 2009;22:82-92.
33. Billaudel B, Faure AG, Sutter B. Effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on isolated islets from vitamin D3-deprived rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 1990;258:E643-E48.
34. Billaudel BJ, et al. Stimulatory effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on calcium handling and insulin secretion by islets from vitamin D3-deficient rats. *Steroids* 1993;58:335-41.
35. Iyidir OT, Altinova AE. Vitamin D ve diabetes mellitus: vitamin D and diabetes mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012;16:89-95.
36. Yıldırım Dİ. Diyabet Hastalarında D Vitamini İle HbA1c İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Dergisi* 2019;35:37-42.
37. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017;102:3097-110.
38. Wu C, et al. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2017;73:67-76.
39. Patel P, Poretsky L, Liao E. Lack of effect of subtherapeutic vitamin D treatment on glycemic and lipid parameters in type 2 diabetes: a pilot prospective randomized trial. *Journal of Diabetes* 2010;2:36-40.
40. Gao Y, et al. Vitamin D and incidence of prediabetes or type 2 diabetes: a four-year follow-Up community-based study. *Dis Markers* 2018;2018.

41. Gorham ED, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2005;97:179-94.
42. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002;94:1867-75.
43. Ren L-L, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal* 2020.
44. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473-74.
45. Zhang C, et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020;105954.
46. Grant WB, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020;12:988.
47. Hii CS, Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients* 2016;8:135.
48. Ahmed F. A Network-Based Analysis Reveals the Mechanism Underlying Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Virus in SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in Immunology* 2020;11.
49. Mariani J, et al. Association Between Vitamin D Deficiency and COVID-19 Incidence, Complications, and Mortality in 46 Countries: An Ecological Study. *Health Security* 2020.
50. Murdaca G, Pioggia G, Negrini S. Vitamin D and Covid-19: an update on evidence and potential therapeutic implications. *Clinical and Molecular Allergy* 2020;18:1-8.
51. Tripkovic L, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2012;95:1357-64.
52. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. UpToDate, Waltham, MA Accessed 2014;3.

Bölüm 4

VİTAMİNLERİN KANSERDEKİ ROLÜ: ETKİ MEKANİZMALARI

Fatih KAR¹

Ezgi KAR²

GİRİŞ

Kanser, mortalite seviyeleri her geçen yıl artan, kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci ölüm sebebi olan bir halk sağlığı sorunudur. Şimdiye kadar, bilim adamları kanseri önlemek ve tedavi etmek için çok sayıda strateji geliştirmeye çalıştılar. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi antitümöral tedaviler ile bazı ilerlemeler görülsede, kanserin etkili tedavisini ele alan yenilikçi yaklaşımlar geliştirmek hala büyük bir gerekliliktir (1).

Neoplazmlar, hücrede genetik ve epigenetik değişikliklerin birikmesi sonucu ortaya çıkar (2). Aşağıdaki gen grupları karsinogenez sürecine dahil olur: 1) Protoonkogenler normalde hücrelerde inaktif bir formda bulunur. Normal hücre büyümesi ve proliferasyonuna katılan proteinleri kodlayan genlerdir. Onkogenler mutasyona uğramış protoonkogenlerdir. Şimdiye kadar, 500'den fazla protoonkogen izole edilmiş ve tanımlanmıştır, bunların arasında üç grup ayırt edilmiştir; hücre döngüsünü düzenleyen proteinleri kodlayan genler, apoptoza katılan proteinleri ve iyon kanallarının oluşumu gibi bir hücrede diğer önemli fonksiyonlara sahip olan genler. 2) Tümör baskılayıcı genler, replikasyonun kontrolünden ve hücrelerin genetik stabilitesinden sorumlu olan, diğerlerinin yanı sıra apoptotik proteinleri kodlayan "genomun koruyucuları" olarak adlandırılan genler. 3) Son olarak ise DNA tamir enzimlerini kodlayan mutajen genleri sürece dâhil olmaktadır (3).

Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan genetik değişiklikler karsinogenez sürecini başlatmaktadır. Normal hücrelerdeki genetik değişiklikler aşağıdaki faktörlerin etkisi altında meydana gelir: fiziksel (UV radyasyonu, kozmetik ürünler), kimyasal (ağır metaller, asbest, otomobil egzozu veya sigara-

¹ Öğr. Gör. Dr. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, fatihkarahasanoglu_@hotmail.com

² Arş. Gör., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, ezgikar@comu.edu.tr.

KAYNAKLAR

1. Ana CM, Sónia DT, Ana MA, et al. The Role of Vitamins in Cancer: A Review, *Nutrition and Cancer*, 2011; 63 (4), 479-494.
2. Gruber BM. B-Group Vitamins: Chemoprevention? *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2016; 25 (3), 561-568.
3. Kozłowska J, Łaczmajska I. Niestabilność genetyczna – jej znaczenie w procesie powstawania nowotworów oraz diagnostyka laboratoryjna. *Journal of Oncology*, 2010; 60, 548–553.
4. Young VR, Newberne PM. Vitamins and cancer prevention: issues and dilemmas. *Cancer*, 1981; 47, 1226–1240.
5. Smith W, Saba N. Retinoids as chemoprevention for head and neck cancer: where do we go from here? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2005; 55, 143–152.
6. Sun SY, Lotan R. Retinoids and their receptors in cancer development and chemoprevention. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2002; 41, 41–55.
7. Wolbach SB, Howe PR. Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin. *The Journal of experimental medicine*, 1925; 42, 753–777.
8. Lasnitzki I. The influence of A hypervitaminosis on the effect of 20-methylcholanthrene on mouse prostate glands grown in vitro. *British journal of cancer*, 1955; 9, 434–441.
9. Zhang D, Holmes WF, Wu S, et al. Retinoids and ovarian cancer. *Journal of cellular physiology*, 2000; 185, 1–20.
10. Trump DL. Retinoids in bladder, testis and prostate cancer: epidemiologic, pre-clinical and clinical observations. *Leukemia*, 1994; 8 (3), 50–54.
11. Lotan R. Retinoids and apoptosis: implications for cancer chemoprevention and therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 1995; 87, 1655–1657.
12. Poulain S, Evenou F, Carre MC, et al. Vitamin A/retinoids signalling in the human lung. *Lung Cancer*, 2009; 66, 1–7.
13. Lotan R, Xu XC, Lippman SM, et al. Suppression of retinoic acid receptor-beta in premalignant oral lesions and its upregulation by isotretinoin. *New England Journal of Medicine*, 1995; 332 (21), 1405–1410.
14. Lotan Y, Xu XC, Shalev M, et al. Differential expression of nuclear retinoid receptors in normal and malignant prostates. *Journal of clinical oncology*, 2000; 18 (1), 116–121.
15. Kristal AR. Vitamin A, retinoids and carotenoids as chemopreventive agents for prostate cancer. *The Journal of urology*, 2004; 171 (2), 54–58.
16. Uray IP, Dmitrovsky E, Brown PH. Retinoids and retinoids in cancer prevention: from laboratory to clinic. *In Seminars in oncology* 2016; 43 (1), 49-64.
17. Kitareewan S, Pitha-Rowe I, Sekula D, et al. UBE1L is a retinoid target that triggers PML/RAR α degradation and apoptosis in acute promyelocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002; 99 (6), 3806-3811.
18. Guo Y, Dolinko AV, Chinyengeter F, et al. Blockade of the ubiquitin protease UBP43 destabilizes transcription factor PML/RAR α and inhibits the growth of acute promyelocytic leukemia. *Cancer research*, 2010; 70 (23), 9875-9885.
19. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, et al. Interleukin-2-and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Journal of clinical oncology*, 2004; 22 (7), 1188-1194.

20. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *Journal of clinical oncology*, 2009; 27(7), 1007.
21. Dragnev KH, Freemantle SJ, Spinella MJ, et al. Cyclin proteolysis as a retinoid cancer prevention mechanism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001; 952 (1), 13-22.
22. Weinstock MA, Bingham SF, DiGiovanna JJ, et al. Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (Basal and squamous cell carcinoma of the skin): a veterans affairs randomized chemoprevention trial. *Journal of investigative dermatology*, 2012; 132 (6), 1583-1590.
23. Costa A, Formelli F, Chiesa F, et al. Prospects of chemoprevention of human cancers with the synthetic retinoid fenretinide. *Cancer Research*, 1994; 54 (7), 2032-2037.
24. Czeczot H. Kwas foliowy w fizjologii i patologii. Folic acid in physiology and pathology. *Postępy Hig Med Dosw*, 2008; 62, 405-419.
25. Choi S-W, Mason JB. Folate and carcinogenesis: An integrated scheme. *The Journal of nutrition*, 2000; 130 (2), 129-132.
26. Liu Z, Choi S-W, Crott JW, et al. Multiple B-vitamin inadequacy amplifies alterations induced by folate depletion in p53 expression and its downstream effector MDM2. *International journal of cancer*, 2008; 123 (3), 519-525.
27. Ames BN. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2001; 475, 7-20.
28. Kim YI. Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility. *The Journal of nutrition*, 2005; 135 (11), 2703-2709.
29. Rogers AE. Methyl donors in the diet and responses to chemical carcinogens. *The American journal of clinical nutrition*, 1995; 61 (3), 659-665.
30. Moore K, Hughes CF, Ward M, et al. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2018; 77 (2), 152-163.
31. Zschäbitz S, Cheng TYD, Neuhauser ML, et al. B vitamin intakes and incidence of colorectal cancer: Results from the Women's Health Initiative Observational Study cohort. *Am J Clin Nutr* 2013;97, 332-343.
32. Pangrekar J, Krishnaswamy K, Jagadeesan V. Effects of riboflavin deficiency and riboflavin administration on carcinogen-DNA binding. *Food Chem Toxicol*, 1993; 31 (10), 745-750.
33. Holick, MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007; 357 (3), 266-281.
34. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature reviews cancer*, 2014; 14 (5), 342-357.
35. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: Potential for anticancer therapeutics. *Nature reviews cancer*, 2007; 7, 684-700.
36. Abu El Maaty MA, Wolf S. Effects of 1,25(OH)(2)D(3) on cancer cells and potential applications in combination with established and putative anti-cancer agents. *Nutrients* 2017; 9 (1), 87.
37. Reichrath J, Reichrath S, Heyne K et al. Tumor suppression in skin and other tissues via cross-talk between vitamin D- and p53-signaling. *Frontiers in physiology*, 2014; 5, 166.

38. Boyle BJ, Zhao XY, Cohen P, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates 1 α ,25-dihydroxy vitamin d(3) growth inhibition in the LNCaP prostate cancer cell line through p21/WAF1. *The Journal of urology*, 2001; 165, 1319– 1324.
39. Campbell MJ, Elstner E, Holden S, et al. Inhibition of proliferation of prostate cancer cells by a 19-nor-hexafluoride vitamin D3 analogue involves the induction of p21waf1, p27kip1 and E-cadherin. *Journal of Molecular Endocrinology*, 1997; 19 (1), 15–27.
40. Bao BY, Yao J, Lee YF. 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3s suppresses interleukin-8-mediated prostate cancer cell angiogenesis. *Carcinogenesis*, 2006; 27, 1883–1893.
41. Pandolfi F, Franza L, Mandolini C, et al. Immune modulation by vitamin D: special emphasis on its role in prevention and treatment of cancer. *Clinical therapeutics*, 2017; 39 (5), 884–893.
42. Dang CV. Myc, metabolism, cell growth, and tumorigenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2013; 3 (8), a014217.
43. Semenza GL. Hif-1: Upstream and downstream of cancer metabolism. *Current opinion in genetics & development*, 2010; 20 (1), 51–56.
44. Berkers CR, Maddocks OD, Cheung EC, et al. Metabolic regulation by p53 family members. *Cell metabolism*, 2013; 18 (5), 617–633.
45. Hoyer-Hansen M, Bastholm L, Szyniarowski P, et al. Control of macroautophagy by calcium, calmodulin-dependent kinase kinase-beta, and Bcl-2. *Molecular cell*, 2007; 25 (2), 193–205.
46. Lisse TS, Liu T, Irmeler M, et al. Gene targeting by the vitamin D response element binding protein reveals a role for vitamin D in osteoblast mtor signaling. *FASEB Journal*. 2011; 25 (3), 937–947.
47. Abu El Maaty MA, Alborzinia H, Khan SJ, et al. 1,25(OH)2D3 disrupts glucose metabolism in prostate cancer cells leading to a truncation of the TCA cycle and inhibition of txnip expression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2017; 1864 (10), 1618–1630.
48. Zhou J, Yu Q, Chng WJ. Txnip (VDUP-1, TBP-2): A major redox regulator commonly suppressed in cancer by epigenetic mechanisms. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2011; 43 (12), 1668–1673.
49. Jin HO, Seo SK, Kim YS, et al. Txnip potentiates REDD1-induced mtor suppression through stabilization of REDD1. *Oncogene*, 2011; 30, 3792–3801.
50. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, et al. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *Journal of the national cancer institute*. 2008; 100 (11), 773–783.
51. Verrax J, Calderon PB. The controversial place of vitamin C in cancer treatment. *Biochemical pharmacology*, 2008; 76 (12), 1644–1652.
52. Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N, et al. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer research*, 2008; 68 (19), 8031–8038.
53. Fruehauf JP, Meyskens FL. Reactive oxygen species: a breath of life or death? *Clinical Cancer Research*, 2007; 13 (3), 789–794.
54. Chen Q, Espey MG, Sun AY, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008; 105 (32), 11105–11109.
55. Rozanova N, Zhang JZ, Heck DE. Catalytic Therapy of cancer with ascorbate and extracts of medicinal herbs. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2010; 7 (2), 203–212.

56. Toohey JI. Dehydroascorbic acid as an anti-cancer agent. *Cancer letters*, 2008; 263 (2), 164–169.
57. MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant, and nothing more. *Free radical biology and medicine*, 2007; 43 (1), 4–15.
58. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of longterm supplementation on and cancer vitamin E cardiovascular events: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 293 (11), 1338–1347.
59. Traber MG. Vitamin E regulatory mechanisms. *Ann Rev Nutr*, 2007; 27, 347–362.
60. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase allcause mortality. *Annals of internal medicine*, 2005; 142 (1), 37–46.
61. Bermudez Y, Ahmadi S, Lowell NE. Vitamin E suppresses telomerase activity in ovarian cancer cells. *Cancer Detection and Prevention*, 2007; 31 (2), 119–128.
62. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301, 39–51.

Bölüm 5

KANSERDE EPİGENETİK YAKLAŞIMLAR: POLİFENOLLERİN TERAPÖTİK POTANSİYELLERİ

Özlem CESUR GÜNAY¹

GİRİŞ

Kanser, genetik sapmalar, epigenetik bozukluklar ve post-translasyonel modifikasyonda gerçekleşen hatalar gibi çeşitli biyolojik disfonksiyonlara duyarlı bir süreçtir. Tümör baskılayıcı genler ve onkogenler sadece genetik değişikliklerden değil, aynı zamanda miRNA müdahalesi, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik modifikasyonlardan ve bu epigenetik modifikasyonlar da günlük beslenme düzeni ve çevresel faktörlerden etkilenirler. Dolayısıyla epigenetik bozukluklar ve genetik sapmalar birlikte tümör oluşumunu teşvik eder.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları sonucunda kompleks insan hastalıkları ve özellikleri ile ilişkili yüzlerce genetik varyant tanımlamıştır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının kanser ile ilişkili lokusları tanımlamasına yönelik bu büyük başarısına rağmen, geri kalan birçok durumda (poligenik hastalıklar hariç) kalıtsal özellik gösteren kanser türlerine bir açıklama getirilememiştir (1, 2). Kanserlerden sadece az bir kısmı germline mutasyonlar ile büyük çoğunluğu ise (%90) somatik mutasyonlar ve çevresel faktörlerle ilişkili bulunmuştur (3). Gözlemsel çalışmalar, sigara, obezite, alkol kullanımı, aşırı yağlı beslenme, radyasyon ve enfeksiyonlar gibi kansere yol açabilecek yaşam tarzına ait risk faktörlerini tanımlamıştır (3). Kanser ölümlerinin büyük bir kısmının diyet kompozisyonlarının modifiye edilmesi (lif, polifenol, bazı yağlar, protein, baharat ve tahıllarla zengin beslenme) ve düzenli fiziksel egzersiz ile önlenebileceği düşünülmektedir (4, 5). Kanser kemoprevensiyonu, besin maddelerinde doğal olarak bulunan kimyasal ajanların ya da bu ajanların farmasötikler şeklinde karsinogenez sürecini inhibe edecek veya tersine çevirecek şekilde kullanımını ifade eder. Besin maddeleri bilinenin aksine sadece enerji veya metabolizma için gerekli maddelere kimyasal dönüşümde gerekli olmayıp, (epi)

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, ozlemcesur@karabuk.edu.tr

Quercetin, narenciye, soğan ve karabuğdayda bol miktarda bulunan bir diyet flavonoididir. Quercetin'in insan kolon kanseri RKO hücreleri üzerindeki *in vitro* etkileri araştırılmış ve quercetin muamelesi sonucu p16INK4a geninin hipermetilasyon durumunun doza bağımlı bir şekilde tersine çevrilebileceği gösterilmiştir (71). Başka bir çalışma, quercetin tedavisinin, gen promotörlerindeki cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteini (CBP)/p300 ve histon H3 fosforilasyon/asetilasyonunu engellendiğini ve ayrıca histon asetiltransferaz aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir (72). İnsan lösemi hücrelerinden olan HL-60 üzerinde, quercetin tedavisinin histon H3 asetilasyonu ile Fas-L ekspresyonunu artırarak Fas-L ile ilişkili apoptozu indüklediği ve ERK (hücre dışı sinyal ile düzenlenen kinaz) ve JNK (Jun N-terminus kinaz) sinyal yollarını aktive ettiği gösterilmiştir (73). Quercetin uygulamasının HAT aktivasyonuna ve HDAC inhibisyonuna yol açtığı da gösterilmiştir. Quercetin tedavisi sonrası gözlenen HDAC1 ve DNMT1 inhibisyonu ile pro-apoptoz, anti-anjiyogenez ve anti-invazivlik gibi anti-tümör özellikleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş olup, quercetin potansiyel SIRT6 inhibitörü olarak düşünülmüştür (74). Quercetin, miR-16 ekspresyonunu upregüle ederek akciğer adenokarsinom hücrelerinde claudin-2 ekspresyonunu ve mRNA instabilitesini azaltmıştır (75). Başka bir çalışmada quercetin, osteosarkomada miR-217-KRAS eksenini modüle ederek kanser hücrelerinin kemoterapi ilaçlarına karşı direncini düzenleyerek cisplatin duyarlılığını artırmıştır (76).

KAYNAKLAR

1. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461(7265):747-53.
2. Rakyen VK, Down TA, Balding DJ, Beck S. Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nat Rev Genet*. 2011;12(8):529-41.
3. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 2008;25(9):2097-116.
4. Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(8):529-37.
5. Tennant DA, Duran RV, Gottlieb E. Targeting metabolic transformation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(4):267-77.
6. Huang J, Plass C, Gerhauser C. Cancer chemoprevention by targeting the epigenome. *Curr Drug Targets*. 2011;12(13):1925-56.
7. Lin HJ, Zuo T, Chao JR, Peng Z, Asamoto LK, Yamashita SS, et al. Seed in soil, with an epigenetic view. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(9):920-4.

8. Ducasse M, Brown MA. Epigenetic aberrations and cancer. *Mol Cancer*. 2006;5:60.
9. Illingworth R, Kerr A, Desousa D, Jorgensen H, Ellis P, Stalker J, et al. A novel CpG island set identifies tissue-specific methylation at developmental gene loci. *PLoS Biol*. 2008;6(1):e22.
10. Li E, Beard C, Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature*. 1993;366(6453):362-5.
11. Payer B, Lee JT. X chromosome dosage compensation: how mammals keep the balance. *Annu Rev Genet*. 2008;42:733-72.
12. Gos M. Epigenetic mechanisms of gene expression regulation in neurological diseases. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2013;73(1):19-37.
13. Suter MA, Aagaard-Tillery KM. Environmental influences on epigenetic profiles. *Semin Reprod Med*. 2009;27(5):380-90.
14. Issa JP, Kantarjian HM. Targeting DNA methylation. *Clin Cancer Res*. 2009;15(12):3938-46.
15. Link A, Balaguer F, Goel A. Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: promising role for epigenetics. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(12):1771-92.
16. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16(1):6-21.
17. Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals. *Hum Mol Genet*. 2000;9(16):2395-402.
18. Wang Y, Leung FC. An evaluation of new criteria for CpG islands in the human genome as gene markers. *Bioinformatics*. 2004;20(7):1170-7.
19. Ruitenbergh EJ, Elgersma A, Lamers CH. Thymus-dependence and kinetics of intestinal mast cells and globule leucocytes. *Adv Exp Med Biol*. 1979;114:687-91.
20. Shukla S, Meeran SM, Katiyar SK. Epigenetic regulation by selected dietary phytochemicals in cancer chemoprevention. *Cancer Lett*. 2014;355(1):9-17.
21. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2042-54.
22. Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends Genet*. 2000;16(4):168-74.
23. Chowdhury S, Erickson SW, MacLeod SL, Cleves MA, Hu P, Karim MA, et al. Maternal genome-wide DNA methylation patterns and congenital heart defects. *PLoS One*. 2011;6(1):e16506.
24. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(8):794-809.
25. Maier S, Olek A. Diabetes: a candidate disease for efficient DNA methylation profiling. *J Nutr*. 2002;132(8 Suppl):2440S-3S.
26. Milagro FI, Campion J, Cordero P, Goyenechea E, Gomez-Uriz AM, Abete I, et al. A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. *FASEB J*. 2011;25(4):1378-89.
27. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*. 2000;403(6765):41-5.
28. Shankar E, Kanwal R, Candamo M, Gupta S. Dietary phytochemicals as epigenetic modifiers in cancer: Promise and challenges. *Semin Cancer Biol*. 2016;40-41:82-99.
29. Mottet D, Castronovo V. Histone deacetylases: target enzymes for cancer therapy. *Clin Exp Metastasis*. 2008;25(2):183-9.
30. Suzuki T, Miyata N. Epigenetic control using natural products and synthetic molecules. *Curr Med Chem*. 2006;13(8):935-58.

31. Peschansky VJ, Wahlestedt C. Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation. *Epigenetics*. 2014;9(1):3-12.
32. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*. 2005;120(1):15-20.
33. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. 2004;23(20):4051-60.
34. Yi B, Piazza GA, Su X, Xi Y. MicroRNA and cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6(5):401-9.
35. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(9):2999-3004.
36. Izzotti A, Cartiglia C, Steele VE, De Flora S. MicroRNAs as targets for dietary and pharmacological inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res*. 2012;751(2):287-303.
37. Miyamoto K, Ushijima T. Diagnostic and therapeutic applications of epigenetics. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(6):293-301.
38. Horrobin DF. Are large clinical trials in rapidly lethal diseases usually unethical? *Lancet*. 2003;361(9358):695-7.
39. Choo QY, Ho PC, Tanaka Y, Lin HS. Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF-kappaB p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1447-60.
40. Hurtubise A, Bernstein ML, Momparler RL. Preclinical evaluation of the antineoplastic action of 5-aza-2'-deoxycytidine and different histone deacetylase inhibitors on human Ewing's sarcoma cells. *Cancer Cell Int*. 2008;8:16.
41. Jones K, Nourse J, Corbett G, Gandhi MK. Sodium valproate in combination with ganciclovir induces lysis of EBV-infected lymphoma cells without impairing EBV-specific T-cell immunity. *Int J Lab Hematol*. 2010;32(1 Pt 1):e169-74.
42. Kim SH, Kang HJ, Na H, Lee MO. Trichostatin A enhances acetylation as well as protein stability of ERalpha through induction of p300 protein. *Breast Cancer Res*. 2010;12(2):R22.
43. Sato N, Maitra A, Fukushima N, van Heek NT, Matsubayashi H, Iacobuzio-Donahue CA, et al. Frequent hypomethylation of multiple genes overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(14):4158-66.
44. Costello JF, Plass C. Methylation matters. *J Med Genet*. 2001;38(5):285-303.
45. Leuci R, Brunetti L, Polisenio V, Laghezza A, Loiodice F, Tortorella P, et al. Natural Compounds for the Prevention and Treatment of Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Foods*. 2020;10(1).
46. Basli A, Belkacem N, Amrani I. Health Benefits of Phenolic Compounds Against Cancers. In: Soto-Hernández M, editor. *Phenolic compounds - biological activity*. London:InTechOpen. 2017:193-210.
47. De Bruyne T, Steenput B, Roth L, De Meyer GRY, Santos CND, Valentova K, et al. Dietary Polyphenols Targeting Arterial Stiffness: Interplay of Contributing Mechanisms and Gut Microbiome-Related Metabolism. *Nutrients*. 2019;11(3).
48. Cory H, Passarelli S, Szeto J, Tamez M, Mattei J. The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Front Nutr*. 2018;5:87.

49. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(10):1397-421.
50. D'Archivio M, Santangelo C, Scazzocchio B, Vari R, Filesi C, Masella R, et al. Modulatory effects of polyphenols on apoptosis induction: relevance for cancer prevention. *Int J Mol Sci.* 2008;9(3):213-28.
51. Yen TT, Gill AM, Frigeri LG, Barsh GS, Wolff GL. Obesity, diabetes, and neoplasia in yellow A(vy)/- mice: ectopic expression of the agouti gene. *FASEB J.* 1994;8(8):479-88.
52. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet.* 2003;33 Suppl:245-54.
53. Gerhauser C. Cancer chemoprevention and nutriepigenetics: state of the art and future challenges. *Top Curr Chem.* 2013;329:73-132.
54. Hauser AT, Jung M. Targeting epigenetic mechanisms: potential of natural products in cancer chemoprevention. *Planta Med.* 2008;74(13):1593-601.
55. Thakur VS, Deb G, Babcook MA, Gupta S. Plant phytochemicals as epigenetic modulators: role in cancer chemoprevention. *AAPS J.* 2014;16(1):151-63.
56. Graham HN. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev Med.* 1992;21(3):334-50.
57. Fang M, Chen D, Yang CS. Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *J Nutr.* 2007;137(1 Suppl):223S-8S.
58. Lin JK, Liang YC, Lin-Shiau SY. Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade. *Biochem Pharmacol.* 1999;58(6):911-5.
59. Morey Kinney SR, Zhang W, Pascual M, Grealley JM, Gillard BM, Karasik E, et al. Lack of evidence for green tea polyphenols as DNA methylation inhibitors in murine prostate. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(12):1065-75.
60. Thakur VS, Gupta K, Gupta S. Green tea polyphenols causes cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells by suppressing class I histone deacetylases. *Carcinogenesis.* 2012;33(2):377-84.
61. Nandakumar V, Vaid M, Katiyar SK. (-)-Epigallocatechin-3-gallate reactivates silenced tumor suppressor genes, Cip1/p21 and p16INK4a, by reducing DNA methylation and increasing histones acetylation in human skin cancer cells. *Carcinogenesis.* 2011;32(4):537-44.
62. Chen LL, Han WF, Geng Y, Su JS. A genome-wide study of DNA methylation modified by epigallocatechin-3-gallate in the CAL-27 cell line. *Mol Med Rep.* 2015;12(4):5886-90.
63. Tsang WP, Kwok TT. Epigallocatechin gallate up-regulation of miR-16 and induction of apoptosis in human cancer cells. *J Nutr Biochem.* 2010;21(2):140-6.
64. Lee WJ, Zhu BT. Inhibition of DNA methylation by caffeic acid and chlorogenic acid, two common catechol-containing coffee polyphenols. *Carcinogenesis.* 2006;27(2):269-77.
65. Pandey M, Kaur P, Shukla S, Abbas A, Fu P, Gupta S. Plant flavone apigenin inhibits HDAC and remodels chromatin to induce growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells: in vitro and in vivo study. *Mol Carcinog.* 2012;51(12):952-62.
66. Athar M, Back JH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Multiple molecular targets of resveratrol: Anti-carcinogenic mechanisms. *Arch Biochem Biophys.* 2009;486(2):95-102.
67. Savouret JF, Quesne M. Resveratrol and cancer: a review. *Biomed Pharmacother.* 2002;56(2):84-7.
68. Boily G, He XH, Pearce B, Jardine K, McBurney MW. SirT1-null mice develop tumors at normal rates but are poorly protected by resveratrol. *Oncogene.* 2009;28(32):2882-93.

69. Qin W, Zhang K, Clarke K, Weiland T, Sauter ER. Methylation and miRNA effects of resveratrol on mammary tumors vs. normal tissue. *Nutr Cancer*. 2014;66(2):270-7.
70. Azimi A, Hagh MF, Talebi M, Yousefi B, Hossein pour feizi AA, Baradaran B, et al. Time- and Concentration--Dependent Effects of Resveratrol on miR 15a and miR16-1 Expression and Apoptosis in the CCRF-CEM Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Line. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(15):6463-8.
71. Tan S, Wang C, Lu C, Zhao B, Cui Y, Shi X, et al. Quercetin is able to demethylate the p16INK4a gene promoter. *Chemotherapy*. 2009;55(1):6-10.
72. Ruiz PA, Braune A, Holzlwimmer G, Quintanilla-Fend L, Haller D. Quercetin inhibits TNF-induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J Nutr*. 2007;137(5):1208-15.
73. Lee WJ, Chen YR, Tseng TH. Quercetin induces FasL-related apoptosis, in part, through promotion of histone H3 acetylation in human leukemia HL-60 cells. *Oncol Rep*. 2011;25(2):583-91.
74. Priyadarsini RV, Vinothini G, Murugan RS, Manikandan P, Nagini S. The flavonoid quercetin modulates the hallmark capabilities of hamster buccal pouch tumors. *Nutr Cancer*. 2011;63(2):218-26.
75. Sonoki H, Sato T, Endo S, Matsunaga T, Yamaguchi M, Yamazaki Y, et al. Quercetin Decreases Claudin-2 Expression Mediated by Up-Regulation of microRNA miR-16 in Lung Adenocarcinoma A549 Cells. *Nutrients*. 2015;7(6):4578-92.
76. Zhang X, Guo Q, Chen J, Chen Z. Quercetin Enhances Cisplatin Sensitivity of Human Osteosarcoma Cells by Modulating microRNA-217-KRAS Axis. *Mol Cells*. 2015;38(7):638-42.

Bölüm 6

YENİ BİR NÖROMODÜLATÖR / NÖROTRANSMİTTER OLAN AGMATİNİN KANSER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Naci Ömer ALAYUNT¹

Osman ÖZÜDOĞRU²

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerden sonra gelen en önemli ölüm nedeni kanserdir. Tam olarak tedavisi olmadığından ve yüksek morbidite ve mortalite oranında seyrettiğinden dolayı önemini hep korumuştur. Kanserın başka bir ifadesi somatik genetik hastalıkların en sık, en yaygın ve aynı zamanda en komplike olanı ve büyüme özellikleri bozulmuş hücrelerin klonal yayılımıdır.⁽¹⁾ Tüm kanser türleri, DNA dizisindeki birtakım anormalliklerle oluşur ve kanserlerin %10-15'i, kalıtsal olarak ortaya çıkar. Bu oranı ebeveynlerin aktarılan genleri oluştururken, geriye kalan %85-90'lık kısmın ise hayat döngüsünde canlı hücrelerin DNA'ları üzerindeki mutajen maruziyeti sonucu progressif replikasyon hataları ile ortaya çıktığı öngörülmektedir. Bu mutasyonlardan bazıları, hücrenin büyüme ve gelişme süreçlerinde bu hücreden türeyen bir kanser klonunun oluşmasını sağlayabilir. Kanser multifaktöryel olup, bakterilerden virüslere, radyasyondan kalıtıma, çevresel faktörlerden beslenme alışkanlığına ve kimyasallara kadar birçok faktör kanser oluşumunda suçlanmaktadır.^(1, 2) Kalıtım yoluyla kanser meydana gelme olasılığı çevresel faktörlere oranla çok daha azdır. Genlerin, bazı hastalıklara karşı yatkınlığa neden olup olmadıkları konusundaki araştırmalar halen devam etmektedir. Normalde tümör gelişimini önleyen tümör baskılayıcı genlerdeki bir bozukluğun, kalıtsal olarak aktarılması ve sigara gibi bir karsinojenin ilave katkısı ile bireyler kansere yatkın bir hale gelebilmektedirler. Meme ve yumurtalık kanseri gibi bazı kanser türlerinde, kanserin kalıtsal geçişine ait bazı genler tespit edilmiştir. Lösemiler ve bazı çocukluk çağı tümörleri (Wilms tümörü, retinoblastoma) kalıtsal özellik gösterir. Çevresel olarak maruz kaldığımız birçok kimyasal madde, kansere se-

1 Doç. Dr, Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi, nacialayunt@hotmail.com.

2 Uzm. Dr, Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, osmanozudogru2@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Yokus B, Ülker DÜ. Kanser Biyokimyası. Dicle Üniv Vet Fak Derg. 2012; 1(2): 7-18.
2. Williams GM. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. Toxicology. 2001; 14:166(1-2):3-10.
3. Williams GM. DNA reactive and epigenetic carcinogens. In: Barrett JC, ed. Mechanisms of Environmental Carcinogenesis, Vol 1: Role of Genetic and Epigenetic Changes. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc. 1987; 113-27.
4. Craddock C. Nonmyeloablative stem cell transplants. Curr Opin Hematol, 1999;6(6), 383-7.
5. Miller M, Kearney N. Nurses knowledge and attitudes towards cancer-related fatigue. Eur J Oncol Nurs. 2001; 5(4),218-20.
6. Aslan Ö, Vural H. Kömürcü Ş, Özet A. Kemoterapi alan kanser hastalarına verilen eğitimin kemoterapi semptomlarına etkisi. C.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi.2006; 10(1).
7. Gümrü S, Şahin C, Arıcıoğlu F. Yeni bir nörotransmitter/nöromodülatör olarak agmatine genel bir bakış. Müsbed. 2013; 1,23-28.
8. Li G, Regunathan S, Reis DJ. Agmatine is synthesized by a mitochondrial arginine decarboxylase in rat brain. Ann NY Acad Sci. 1995;763, 325-329.
9. Regunathan S, Youngson C, Raasch W, Wang H, Reis DJ. Imidazoline receptors and agmatine in blood vessels: A novel system inhibiting vascular smooth muscle proliferation. J. Pharmacol Exp Ther.1996; 276, 1272-1282.
10. Long DE, Repta AJ. Cisplatin: chemistry, distribution and biotransformation. Biopharm Drug Dispos. 1981; 2 1-16.
11. Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJ. et al. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. J Clin Oncol. 1992; 10 795-803.
12. Avan A, Postma TJ, Ceresa C. et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future. Oncologist. 2015;20 411-432.
13. Seto Y, Takase M, Tsuji Y, To H. Pregabalin reduces cisplatin-induced mechanical allodynia in rats. J Pharmacol Sci. 2017; 134 175-180.
14. Han Y, Smith MT. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). Front Pharmacol. 2013; 4 156.
15. Binnetoglu D, Hacimuftuoglu A, Aricioglu F. Neuroprotective effects of agmatine in antineoplastic drugs induced neurotoxicity: In vitro study. Life Sciences. 2019; 221,15 311-318.
16. Williams GM, Jeffrey A. Oxidative DNA damage: endogenous and chemically induced. Reg PharmToxicol. 2000; 32: 283-92.
17. Satoru S, Mika H, Tomoko K, Yoshihiro H, Kazuyuki S, Takayuki O. Adverse effects of anti-tumor drug, cisplatin, on rat kidney mitochondria: Disturbances in glutathione peroxidase activity. Bio and Biophys Res Com. 1989; 159(3) 31, 1121-1127.
18. Abudayyak M, Yalçın CÖ, Korkut E. Kemoterapi İle İndüklenmiş Periferik Nöropatinin Tedavisi ve Önlenmesine Yönelik Farmakolojik Yaklaşımlar. FABAD J Pharm. Sci. 2018; 43, 2, 203-217.
19. Laufer M, Schoenberg M, Eisenberger M. Paclitaxel-induced stomal neuropathy: a unique cause of pain in a patient with ileal conduit. Urology. 2000; 56(6),1056.

20. David JME. TNF ligands and receptors - a matter of life and death. *British Jour of Pharm.* 2002;135, 855-875
21. Wood S, Tang X, Tesfamariam, B. Paclitaxel Potentiates Inflammatory Cytokine-induced Prothrombotic Molecules in Endothelial Cells. *Jour of Cardio Pharm.* 2010;55-3, 276-285.
22. Y Zhu, Z Yao, Z Wu, Y Mei & M Wu. Role of tumor necrosis factor alpha-induced protein 1 in paclitaxel resistance. *Oncogene.* 2014; 33, 3246–3255.
23. Binnetoğlu D and Yayla M. Agmatine and glutamate induced primary neuron damage: In vitro study. *Int Res Jour of Pharm and Med Sci.* 2018; 2, 52-56.24.
24. Piletz JE, Chikkala DN, Ernsberger P. Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine-displacing substance at imidazoline and alpha 2-adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.*1995; 272:581-587.
25. Pfeiffer B, Sarrazin W, Weitzel G. Insulin-like effects of agmatine derivatives in vitro and in vivo (author's transl). *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1981; 362:1331-1337.

Bölüm 7

APOPTOZ ve NEKROZ DIŞINDAKİ HÜCRE ÖLÜM MEKANİZMALARI ve KANSER İLE İLİŞKİLERİ

Z. Duygu TIRYAKIOĞLU¹
Hilal OĞUZ SOYDİNÇ²

HÜCRE ÖLÜMÜNÜN TANIMLANMASI

Ölmekte olan hücrelerin ölümlerinin kesinleşmesi ve “ölü” olarak kabul edilebilmeleri için bir geri dönüşsüz noktayı aşmaları gerekmektedir. Bu noktanın büyük bir kaspaz aktivasyonu, mitokondri transmembran potansiyeli düşüşü, mitokondri dış membranının tam geçirgenliği veya çevre hücreler için bir “beni ye” sinyali oluşturan fosfatidilserin kalıntılarının yayılması gibi olaylarla temsil edilebileceği düşünülmüş ancak bahsi geçen olayların hücre ölümüne özgü olmaması veya geriye döndürülebilir olması, daha iyi bir tanımlamayı gerekli kılmıştır (1).

Geri dönüşsüz nokta olarak kabul edilebilecek açıkça tanımlanmış bir biyokimyasal olayın yokluğunda, 2005 yılından beri düzenli olarak toplanan ve hücre ölümünün morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel olarak tanımlanması için ilkeler ortaya koyan “Hücre Ölümü Nomenklatür Komitesi (NCCD)” aşağıdaki moleküler veya morfolojik kriterleri sağlayan hücrelerin “ölü” olarak düşünülmesi önerisini sunmuştur (1):

1. Hücre, yaşamsal boyalarla (örn. PI) *in vitro* olarak tanımlanabilecek şekilde plazma zarı bütünlüğünü kaybetmiştir.
2. Hücre, çekirdeği de dahil olmak üzere tam bir parçalanma yaşayarak fragmanlarına ayrılmıştır (apoptotik cisimcikler).
3. Hücre gövdesi veya fragmanları yakındaki bir hücre tarafından *in vivo* olarak fagosite edilmiştir.

¹ MSc, İstanbul Aydın Üniversitesi, duygutiryakioglu@aydin.edu.tr

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, hoguz@istanbul.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ*, 2009; 16(1), 3-11. Doi: 10.1038/cdd.2011.96
2. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*, 2018; 25(3), 486-541. Doi: 10.1038/s41418-017-0012-4
3. Frisch SM, Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol*, 1994; 124(4), 619-626. Doi: 10.1083/jcb.124.4.619
4. Frisch SM, Screaton RA. Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol*, 2001; 13(5), 555-562. Doi: 10.1016/s0955-0674(00)00251-9
5. Gilmore AP. Anoikis. *Cell Death Differ*, 2005;12(2),1473-7. Doi: 10.1038/sj.cdd.4401723
6. Mawji IA, Simpson CD, Gronda M, et al. A chemical screen identifies anisomycin as an anoikis sensitizer that functions by decreasing FLIP protein synthesis. *Cancer Res*, 2007; 67(17), 8307-8315. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1687
7. Roth W, Reed J C. FLIP protein and TRAIL-induced apoptosis. *Vitam Horm*, 2004; (67), 189-206. Doi: 10.1016/S0083-6729(04)67011-7
8. Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Mitochondrial regulation of cell death: a phylogenetically conserved control. *Microb Cell*, 2016; 3(3), 101. Doi: 10.15698/mic2016.03.483
9. Zhou W, Yuan J. Necroptosis in health and diseases. *Semin Cell Dev Biol*, 2014;35, 14-23. Doi: 10.1016/j.semcdb.2014.07.013
10. Cao JY, Dixon S.J. Mechanisms of ferroptosis. *Cell Mol Life Sci*, 2016;73(11), 2195-2209. Doi: 10.1007/s00018-016-2194-1
11. Tang D, Kroemer G. Ferroptosis. *Curr Biol*, 2020; 30(21), R1292-R1297. Doi: 10.1016/j.cub.2020.09.068
12. Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*, 2020; 11(2), 1-13. Doi: 10.1038/s41419-020-2298-2.
13. Hao S, Liang B, Huang Q, et al. Metabolic networks in ferroptosis. *Oncol Lett*, 2018; 15(4), 5405-5411. Doi: 10.3892/ol.2018.8066
14. Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*, 2016; 23(3), 369-379. Doi: 10.1038/cdd.2015.158
15. Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med*, 2019;133, 130-143. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043
16. Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation. *Trends Cell Biol*, 2016;26(3), 165-176. Doi: 10.1016/j.tcb.2015.10.014
17. Chen KW, Demarco B, Heilig R, et al. Extrinsic and intrinsic apoptosis activate pan-nexin-1 to drive NLRP 3 inflammasome assembly. *EMBO J*, 2019;38(10), e101638. Doi: 10.15252/embj.2019101638
18. Denton D, Kumar S. Autophagy-dependent cell death. *Cell Death Differ*, 2019; 26(4), 605-616. Doi: 10.1038/s41418-018-0252-y

Bölüm 8

CA-125 VE OVER KANSERİ HARİCİNDEKİ KLİNİK KULLANIMLARI

Esra DÖKÜMCÜ¹

GİRİŞ

Tümör belirteçlerinin keşfi ve klinik uygulamada yer almaya başlaması, malignitelerin erken tespiti için umut verici bir gelişme olmuştur. Ancak ilerleyen zamanlarda çoğu tümör belirtecinin, kanser tarama testi olarak kullanımının başarısız olduğu tespit edilmiştir. Bir biyobelirtecin etkinliği, hastalıkla ilgili faktörlerin yanı sıra, özellikle duyarlılık ve özgüllük test özelliklerine de bağlıdır. Farklı malign ve benign hastalıklarda, tümör belirteçlerinin yüksek serum seviyeleri elde edilebilir ve bu da özgüllüklerinde düşmeye neden olur. Bu durum, Kanser Antijeni 125 (CA-125) için de yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (1,2).

CA-125, over kanseriyle ilişkili bir tümör belirteçidir ve hastalığın prognozunu belirlemek, tedavinin etkinliğini izlemek ve nüksleri tespit etmek için kullanılır. Bununla birlikte, hem over kanseri dışındaki malignitelerde (lenfoma, solid organ tümörleri, akciğer kanseri, gastrointestinal kanser), hem de karaciğer sirozu, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, tüberküloz, kalp yetmezliği ve serozal efüzyonlar a yol açan farklı hastalıklarda, artmış CA-125 seviyeleri sıklıkla gözlenmiştir. Menstrüasyon, gebelik gibi belirli fizyolojik koşullar altında da yüksek değerlerle karşılaşılabilir (1,3-6). Bu nedenle, yüksek CA-125 sonuçları yorumlanırken etiyolojiye dikkat edilmelidir.

CA-125'in BİYOKİMYASAL VE FİZYOLOJİK ROLLERİ

CA-125, insan genomunda 19. kromozom üzerindeki MUC16 geni tarafından kodlanan, müsin ailesine ait yüksek moleküler ağırlıklı çözünür bir glikoproteindir. Karbonhidrat antijen 125 ve MUC16 olarak da bilinir. Yarılanma ömrü yaklaşık 7 gündür (3,7). Fizyolojik rolü olarak, epitel lümen yüzeylerini hidrasyon veya kayganlaştırma yoluyla fiziksel streten koruduğu kabul edil-

¹ Uz. Dr., Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Edirne Halk Sağlığı Laboratuvarı esradokumcu976@gmail.com.

malıdır. Over patolojilerinin olmaması durumunda; asit, serozal efüzyonlar ve yüksek serum CA-125 seviyeleri tespit edildiğinde, klinik olarak farklı algoritmalar uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Faggiano P, D'Aloia A, Canterin FA, et al. Tumour markers in chronic heart failure. Review of the literature and clinical implications. JCM 2006, 7:573–579.
2. Sevinc A, Camci C, Turk HM, et al. How to interpret serum CA 125 levels in patients with serosal involvement? A Clin. Dilemma. Oncology 2003, 65:1–6.
3. Frigy A, Belényi B, Kirchmaier A, et al. Elevated CA-125 as Humoral Biomarker of Congestive Heart Failure: Illustrative cases and a short review of literature. Hindawi, Case Reports in Cardio Vol. 2020, Article ID 1642914, 5 pages.
4. Llàcer P, Genís AB, Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. A New era in the monitoring and control of treatment. Med Clin (Barc). 2019, 152(7):266–273.
5. Santas E, Palau P, Genis AB & Nuñez J. The emerging role of carbohydrate antigen 125 in heart failure. Biomark.Med. 2020, 14 (4), 249-252.
6. Nunez J, Minana G, Nunez E, et al. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. Heart Fail Rev. 2014, 19:575–584.
7. Falcão FJ, Oliveira FR, Cantarelli F, et al. Carbohydrate antigen 125 predicts pulmonary congestion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Braz J Med Biol Res. 2019, 52 (12).
8. Hung CL, Hung TC, Lai YH, et al. Beyond malignancy: the role of carbohydrate antigen 125 in heart failure. Bio Research 2013, 1:25.
9. Wiśniewska AW, Błażejowski J, Bujak R, et al. The value of cancer antigen 125 (Ca 125) and copeptin as markers in patients with advanced heart failure. Folia Cardiol. 2017; 12 (6), 537–542.
10. Méndez AB, Llanos JO, Ferrero A, et al. Prognostic value of increased carbohydrate antigen in patients with heart failure. World J Cardiol 2014, 26; 6(4): 205-212.
11. F, Oliveira F, Cantarelli F, et al. Carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute myocardial infarction. Scien. Reports 2020 10:11016.
12. Nunez J, Nunez E, Consuegra L, et al. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? Heart 2007, 93: 716–721.
13. Miñana G, Espriella R, Mollar A, et al. Factors associated with plasma antigen carbohydrate 125 and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in acute heart failure. EHJ-ACVC 2020, 9 (5).
14. Bedkowska WB, Chelmecka E, Aleksander, Owczarek AJ. CA125 as a Marker of heart failure in the older women: A population-based Analysis. J. Clin. Med. 2019, 8(5), 607.
15. Nadia M. Hamdy. Relationship between pro-anti-inflammatory cytokines, T-cell activation and CA 125 in obese patients with heart failure. Med Sci Monit, 2011, 17(3), 173-178.
16. Yoon JY, Yang DH, Cho HJ, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in combination with N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute decompensated heart failure. Korean J Intern Med 2019, 34, 811-818.
17. Kosar F, Aksoy Y, Ozguntekin G, Ozerol I, Varol E. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2006, 8:270–4.

18. Turgut O, Tandogan I, Yilmaz MB, Gul I, Gurlek A. Ca125 levels among patients with advanced heart failure: an emerging independent predictor for survival. *Int J Cardiol.* 2010; 145:71.
19. Miñana G, Núñez J, Sanchis J, et al. CA 125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2010; 145:547–8.
20. Zhuang J, Faggiano P, Li Q, et al. Insights into the clinical implications of carbohydrate antigen 125 as a biomarker of heart failure: a meta-analysis and systematic review of published studies. *Cardiovasc Med* 2014; 15:864–872.
21. Núñez j, Sanchis j, Bodí V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *EHJ* 2010, 31 (14), 1752–1763.
22. Chen X, Wu M, Xu K, Huang M et al. Prognostic value of carbohydrate antigen 125 combined with N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Acta Cardio.*, <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1769347>.
23. Mădălina Ababei, Alexandru Câmpănu, Diana Nistorescu, Ondin Zaharia, Paul Portelli, Tiberiu Nanea. A New Biomarker in Acute-Decompensated Heart Failure. Preliminary Study. *Int. Medicine* 2019, 16 (3).
24. Ghayumi SM, Mehrabi S, Doroudchi M and Ghaderi A: Diagnostic value of tumor markers for differentiating malignant and benign pleural effusions of Iranian patients. *Pathol Oncol Res* 2005, 11(4): 236-241.
25. Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB, Shlomi D and Kramer MR: Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3, and CA 125 assays in pleural effusions: analysis of 116 cases and review of the literature. *Oncologist* 2005, 10(7): 501-507.
26. Ustun H, Borazan A, Bilgicli N and Yilmaz A: Diagnostic value of tumoural markers in pleural effusions. *Int J Clin Pract* 2004, 58(1): 22-25.
27. Cascinu S, Del Ferro E, Barbanti I, et al. Tumor markers in the diagnosis of malignant serous effusions. *Am J Clin Oncol* 1997, 20(3): 247-250.
28. Topolcan O, Holubec L, Polivkova V, et al. Tumor Markers in Pleural Effusions. *AR.* 2007, 27 (4A) 1921-1924.
29. Yang Y, Liu Y, Shi HZ. Diagnostic Accuracy of Combinations of Tumor Markers for Malignant Pleural Effusion: An Updated Meta-Analysis. *Respiration* 2017; 94:62–69.
30. Faggiano P, D'Aloia A, Canterin FA, et al. Tumor markers in chronic heart failure. Review of the literature and clinical implications. *JCM* 2006, 7:573–579.
31. Topalak O, Saygili U, Soyuturk M, et al. Serum, Pleural Effusion, and Ascites CA-125 Levels in Ovarian Cancer and Nonovarian Benign and Malignant Diseases: A Comparative Study. *Gynecol Oncol.* 2002, 85, 108–113.
32. Kimura Y, Fujii T, Hamamoto K, et al. Serum CA-125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. *Br J Cancer* 1990, 62:676–8.
33. Lindgren J, Kuusela P, Hellstrom PE, et al. The ovarian cancer associated antigen CA 125 in patients with pleural effusions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988, 24:737–739.
34. Sarı R, Yildirim B, Sevinc A, Hilmioglu F: Sensitivity of CA-125 in patients with liver cirrhosis in the presence of ascites. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:253–254.
35. Sevinc A, Buyukberber S, Sarı R, Kiroglu Y, Turk HM, Ates M: Elevated serum CA-125 levels in hemodialysis patients with peritoneal, pleural, or pericardial fluids. *Gynecol Oncol* 2000, 77:254–257.
36. Sevinc A, Buyukberber S, Sarı R, Turk HM, Ates M: Elevated serum CA-125 levels in patients with nephrotic syndrome-induced ascites. *Anticancer Res* 2000, 20:1201–1204.

37. Zuckerman E, Lanir A, Sabo E, et al. Cancer Antigen 125: A sensitive marker of ascites in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1613–1618.
38. Ruibal A, Encabo G, Martinez-Miralles E, Murcia C, et al. CA-125 seric levels in non malignant pathologies. *Bull Cancer* 1984, 71:145–8.
39. Sari R, Camci C, Sevinc A, et al. The effect of abdominal surgery on serum CA-125 levels. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000, 27:244–245.
40. Talbot RW, Jacobsen DJ, Nagorney DM, et al. Temporary elevation of CA 125 after abdominal surgical treatment for benign disease and cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1989, 168:407–412.
41. Zee AG, Duk JM, Aalders JG, et al. The effect of abdominal surgery on the serum concentration of the tumour-associated antigen CA 125. *Br J Obstet Gynaecol* 1990, 97:934–938.

Bölüm 9

TÜMÖR BİYOBELİRTEÇLERİ: ENZİMLER

Harun ÜN¹

GİRİŞ

Enzimler uzun yıllardan beri klinik olarak tanı, tedavi ve hastalık takibi amacıyla kullanılmakta olan ve uzun yıllar boyunca yararlanılacak belirteçlerdir. Klinik öneminin yanında birçok akademik çalışmanın da temel verisi olarak kullanılırlar. Son yıllarda özellikle nadir hastalıklar için enzimlerin tanı parametresi olarak kullanılabilmesi için çokça çalışma ve araştırma yapılmaktadır. Bu bölümde, enzimlerin yine yıllardır süregelen hastalıklardan biri olan tümör teşhisi ve tedavisindeki muhtemel rolleri bir derleme olarak sunulacaktır.

Tümör hücrelerinin protein ve enzim bütünlüğünün sağlıklı hücreden farklı olması, metabolizmasının da farklı olduğunu gösterir. Tümörde belirli enzim aktiviteleri artabilir, azalabilir veya bir enzimin farklı izoformları oluşabilir. Bu izoenzim formları vücudun başka hiçbir yerinde olmayıp sadece malign tümör dokusuna özgü olabilir. Bu nedenle uzun yıllardır süregelen prediktif biyobelirteç çalışmaları tümör tanısı için önemini giderek artırmaktadır. Tümör biyobelirteç testleri yüzey antijeni, spesifik protein veya enzim seviyeleri testlerini içerir. Hem serum hem de doku tümör belirteçlerinin araştırılmasında enzimler önemli bir hedeftir. Tümör hücreleri tarafından üretilen enzimler aşırı ekspresyona veya hücre ölümüne bağlı olarak dolaşıma salınabilir veya dokuda enzim aktivitesi artabilir. Böylece enzimlerin analizi dokunun sağlıklı olması ya da tümör içermesi hakkında bilgi verir.

Serum enzim analizleri, tedavinin etkilerinin izlenmesi ve tümörlerin nükesmesinin saptanması için önemli bir yoldur. Başarılı tedavi sonrası kanser hastalarında yüksek enzim seviyeleri sıklıkla normal seviyelere düşer. Değişmeyen veya yükselen serum enzim seviyeleri ise başarısız tedavinin göstergesidir. Başarılı bir şekilde tedavi edilen hastalar, serum enzimlerinin periyodik tahlilleri ile izlenebilir. Bazı durumlarda, serum enzimlerindeki artışların, tümörün tekrarlamasının bir belirtisi olarak klinik bulgulardan daha önce ortaya çıktığı

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya AD, hun@agri.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*, 1979; 17 (2), 159-163.
2. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 1991; 324 (17), 1156-1161.
3. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 1987; 317 (15), 909-916.
4. Taira A, Merrick G, Wallner K, et al. Reviving the acid phosphatase test for prostate cancer. *Oncology (Williston Park)*, 2007; 21 (8), 1003-1010.
5. Babu GS, Supriya AN, Kumar NGR, et al. Tumor markers: An overview. *J Orofac Sci*, 2012; 4 (2), 87.
6. Malati T. Tumour markers: An overview. *Indian J Clin Biochem*, 2007; 22 (2), 17-31.
7. Afzal S, Ahmad M, Mushtaq S, et al. Morphological features correlation with serum tumour markers in prostatic carcinoma. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2003; 13 (9), 511-514.
8. Potluri HK, Ng TL, Newton MA, et al. Antibody profiling of patients with prostate cancer reveals differences in antibody signatures among disease stages. *J Immunother Cancer*, 2020; 8 (2).
9. Keshav S, Chung P, Milon G, et al. Lysozyme is an inducible marker of macrophage activation in murine tissues as demonstrated by in situ hybridization. *J Exp Med*, 1991; 174 (5), 1049-1058.
10. Osserman EF, Lawlor DP. Serum and urinary lysozyme (muramidase) in monocytic and monomyelocytic leukemia. *J Exp Med*, 1966; 124 (5), 921-952.
11. Bancroft J, Marilyn G. (2002). *Immunohistochemistry and diagnostic pathology. Theory and Practice of Histological Techniques*. (5th edition) NY: Elsevier.
12. Shaikh NA, Memon F, Samro RP. Tumor Markers. *T Pro Med J*, 2014; 21 (04), 621-627.
13. Burtis CA, Bruns DE. (2014). *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics*. (7th edition) NY: Elsevier Health Sciences.
14. Neuschwander-Tetri BA. Common blood tests for liver disease. Which ones are most useful? *Postgrad Med*, 1995; 98 (1), 49-56.
15. Maldonado O, Demasi R, Maldonado Y, et al. Extremely high levels of alkaline phosphatase in hospitalized patients. *J Clin Gastroenterol*, 1998; 27 (4), 342-345.
16. Fishman WH, Inglis NI, Stolbach LL, et al. A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin. *Cancer Res*, 1968; 28 (1), 150-154.
17. Fishman WH, Inglis NR, Green S, et al. Immunology and biochemistry of Regan isoenzyme of alkaline phosphatase in human cancer. *Nature*, 1968; 219 (5155), 697-699.
18. Jung K, Lein M, Stephan C, et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer*, 2004; 111 (5), 783-791.
19. Diamandis EP. (2002). *Tumor markers: physiology, pathobiology, technology, and clinical applications*. (1st edition) NY: Amer. Assoc. for Clinical Chemistry
20. Niewczas M, Paczek L, Krawczyk M, et al. Enzymatic activity of cathepsin B, cathepsin B and L, plasmin, trypsin and collagenase in hepatocellular carcinoma. *Pol Arch Med Wewn*, 2002; 108 (1), 653-662.
21. Peltonen R, Hagstrom J, Tervahartiala T, et al. High Expression of MMP-9 in Primary Tumors and High Preoperative MPO in Serum Predict Improved Prognosis in Colorectal Cancer with Operable Liver Metastases. *Oncology*, 2020; 1-17.

22. Kuropkat C, Plehn S, Herz U, et al. Tumor marker potential of serum matrix metalloproteinases in patients with head and neck cancer. *Anticancer Res*, 2002; 22 (4), 2221-2227.
23. Liutkevicius V, Lesauskaite V, Liutkeviciene R, et al. Matrix Metalloproteinases (MMP-2,-3,-9) Gene Polymorphisms in Cases of Benign Vocal Fold Lesions and Laryngeal Carcinoma. *In Vivo*, 2020; 34 (1), 267-274.
24. Pavlov N, Badet J. Angiogenin: involvement in angiogenesis and tumour growth. *Bull Cancer*, 2001; 88 (8), 725-732.
25. Lucas JJ, Domenico J, Gelfand EW. Cyclin-dependent kinase 6 inhibits proliferation of human mammary epithelial cells. *Mol Cancer Res*, 2004; 2 (2), 105-114.
26. Konturek SJ, Konturek PC, Bielanski W, et al. Serum progastrin and its products, gastric acid secretion and serum pepsinogen I in gastric cancer. *Digestion*, 2003; 68 (4), 169-177.
27. Akcay MN, Polat MF, Yilmaz I, et al. Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*, 2003; 50
28. Akcay MN, Yilmaz I, Polat MF, et al. Serum paraoxonase levels in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 2003; 50
29. Soderberg A, Sahaf B, Rosen A. Thioredoxin reductase, a redox-active selenoprotein, is secreted by normal and neoplastic cells: presence in human plasma. *Cancer Res*, 2000; 60 (8), 2281-2289.
30. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma*, 1996; 22 (5-6), 439-447.
31. Sun H, Zheng H, Yang X, et al. Expression of PTEN and Caspase-3 and their clinicopathological significance in primary gastric malignant lymphoma. *Chin Med Sci J*, 2004; 19 (1), 19-24.
32. Silverman LM, Dermer GB, Zweig MH, et al. Creatine kinase BB: a new tumor-associated marker. *Clin Chem*, 1979; 25 (8), 1432-1435.

Bölüm 10

YENİ ADİPOKİNLER: METRNL, TGF-B2, FİBROBLAST GROWTH FACTOR-21 (FGF21), APELİN

Gülsen ŞENER¹

GİRİŞ

Yağ dokusu artık, yalnızca vücudu soğuktan korumak ve acil kullanım için gerekli olmayan enerjiyi depolamak amaçlarına hizmet eden, atıl, saklama dokusu olarak görülmemektedir. Son yirmi yılda, yağ dokusu tarafından salgılanan bazı moleküllerin keşfi ve sonraki çalışmalar, yağ dokusunun fizyolojik ve metabolik işlevlerini ortaya çıkarmış ve enerji depolama rezervuarı olmasının yanı sıra, adipokin olarak adlandırılan proteinleri/peptitleri sentezleyen ve salgılayan en büyük, oldukça aktif bir endokrin organa dönüşmesine yol açacak önemli ilerlemeler kaydedilmesine yol açmıştır (1,2).

Beyaz yağ dokusundan salgılanan aktif medyatörlere adipokin adı verilmektedir. Adipokinler sadece adipositlerden değil, aynı zamanda yağ dokusunda bulunan çeşitli miktarlarda bağışıklık hücrelerini (makrofajlar, lenfositler, granülositler, mast hücreleri), endotelial hücreleri ve fibroblastları da içerir. Lep-tin ve adiponektin esas olarak adipositlerden türetilirken, pro-enflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF- α) esas olarak makrofajlar ve bağışıklık hücreleri tarafından üretilir. Ayrıca bu heterojen dokunun salgı profilleri, yağ birikimlerinin konumuna göre farklılık gösterebilir. Adipokinler, beyin, karaciğer, iskelet kası, kardiyovasküler sistem ve bağışıklık sistemi, endokrin ve pankreas gibi hedef organlardaki önemli biyolojik süreçleri düzenleyerek beslenme, iştah, yağ dokusu dağılımı değişiklikleri, insülin sekresyonu, insülin duyarlılığı, enerji dengesi, endotel fonksiyonu, anjiyogenez, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler düzenlenme, osteoartiküler fonksiyonlar, koagülasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. Geçtiğimiz yıllarda, birkaç adipokinin metabolizmayı ve insülin direncini düzenlediği, metabolik sendromla ilişkili kronik enflamasyona katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (3,4). Bu durum,

¹ Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, sener.gulsen@hotmail.com

gibi obezite tedavilerinin etkinliği sınırlıdır ve obezite cerrahisi de çoğu zaman önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle, obezite için yeni tedavi stratejileri geliştirmek çok önemlidir. Adipokinlerin, insülin direnci, iştah, tokluk ve enflamasyonun düzenlenmesindeki rolleri gösterilmiştir. Bu nedenle büyük potansiyel klinik önemi olan adipokinlerin daha iyi anlaşılması, obezite ve komorbiditelerinin tedavisi için umut verici adaylar olmuştur. Leptinin keşfinden beri adipokin konusundaki araştırmalar artmaya devam etmekte olup, bu araştırmaların patofizyolojinin anlaşılması ve gelecekte adipokinleri hedef alan yeni, daha etkili tedavi stratejileri oluşturulması konusundaki ilerlemeler için önemli olduğunu düşünüyörüz.

KAYNAKLAR

1. Miao CY. Introduction: adipokines and cardiovascular disease. Clin Exp Pharmacol Physiol 2011; 38: 860-3
2. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N.: O. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. Trends Endocrinol Metab 2014; 25: 348-55.
3. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. Front Neuroendocrinol 2010; 31: pp. 377-393.
4. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB.: Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: pp. 4542-4548.
5. Blüher M, Mantzoros SC: From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. Metabolism 2015; 64: pp. 131-145.
6. Şahin-Efe A, Katsikeris F, Mantzoros SC.: Advances in adipokines. Metabolism 2012; 61: pp. 1659-1665.
7. Blüher M.: Adipose tissue dysfunction in obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009; 117: pp. 241-250.
8. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros C.S: Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. Ann Intern Med 2010; 152: pp. 93-100.
9. Si-li Zheng, Zhi-yong Li, Jie Song, Jian-min Liu. Metrnl: a secreted protein with new emerging functions. Acta Pharmacologica Sinica 37, 571-579(2016)
10. Li ZY, Zheng SL, Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhang YJ, et al. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. CNS Neurosci Ther 2014; 20: 344-54.
11. Jorgensen JR, Fransson A, Larsen LF, Thompson LH, Houchins JP, Andrade N, et al. Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration *in vitro* and supports survival of spiral ganglion neurons *in vivo*. Exp Neurol 2012; 233: 172-81.
12. Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, Fujii H, Shimazaki T, Hamada H. Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. EMBO J 2004; 23: 1998-2008.

13. Li ST, Pan J, Hua XM, Liu H, Shen S, Liu JF, et al. Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20: 154–64.
14. Chen XM, Wang NN, Zhang TY, Wang F, Wu CF, Yang JY. Neuroprotection by sildenafil: neuronal networks potentiation in acute experimental stroke. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20: 40–9.
15. Zeve D, Tang W, Graff J. Fighting fat with fat: the expanding field of adipose stem cells. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 472–81.
16. Cao L, Choi EY, Liu X, Martin A, Wang C, Xu X, et al. White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell Metab* 2011; 14: 324–38.
17. Fenzl A, Kiefer FW. Brown adipose tissue and thermogenesis. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2014; 19: 25–37.
18. Porter C, Chondronikola M, Sidossis LS. The therapeutic potential of brown adipocytes in humans. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 156.
19. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell* 2014; 157: 1279–91.
20. Ma X, Lee P, Chisholm DJ, James DE. Control of adipocyte differentiation in different fat depots; implications for pathophysiology or therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 1.
21. Li ZY, Song J, Zheng SL, Fan MB, Guan YF, Qu Y, et al. Adipocyte Metrnl antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling. *Diabetes* 2015; 64: 4011–22.
22. Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* 2006; 116: 581–9.
23. Gustafson B, Smith U. Regulation of white adipogenesis and its relation to ectopic fat accumulation and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2015; 241: 27–35.
24. McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, Gonzalez O, Yee G, Lamendola C, et al. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia* 2007; 50: 1707–15.
25. Massague J. TGF- β signal transduction. *Annu Rev Biochem* 67, 753–791 (1998).
26. de Martin R, Haendler B, Hofer-Warbinek R, Gaugitsch H, Wrann M, Schlüsener H, et al. Complementary DNA for human glioblastoma-derived T cell suppressor factor, a novel member of the transforming growth factor-beta gene family. *EMBO J* 6, 3673–7 (1987).
27. Maheshwari A, Kelly DR, Nicola T, Ambalavanan N, Jain SK, Murphy-Ullrich J, et al. TGF- β 2 suppresses macrophage cytokine production and mucosal inflammatory responses in the developing intestine. *Gastroenterology* 140, 242–253 (2011).
28. Shimizu C, Jain S, Davila S, Hibberd ML, Lin KO, Molkara D, et al.: Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ. Cardiovasc. Genet* 4, 16–25 (2011).
29. Takashi H, Alves CR, Stanford KI, Middelbeek RJ, Nigro P, Ryan RE, et al. TGF- β 2 is an exercise-induced adipokine that regulates glucose and fatty acid metabolism. *Nat Metab.* 2019 Feb; 1(2): 291–303.
30. Goodwin ML, Harris JE, Hernández A & Gladden LB Blood lactate measurements and analysis during exercise: a guide for clinicians. *J. Diabetes Sci. Technol* 1, 558–69 (2007).

31. Carrier A, Jeanson Y, Berger-Müller S, Andre M, Chenouard V, Arnaud E, et al. Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: An adaptive mechanism to alleviate redox pressure. *Diabetes* 63, 3253–3265 (2014).
32. Schenk S, Saberi M & Olefsky JM. Insulin sensitivity: Modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 118, 2992–3002 (2008).
33. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest* 112, 1821–30 (2003).
34. de Martin R, Haendler B, Hofer-Warbinek R, Gaugitsch H, Wrann M, Schlüsener H, et al. Complementary DNA for human glioblastoma-derived T cell suppressor factor, a novel member of the transforming growth factor-beta gene family. *EMBO J.* 6, 3673–7 (1987).
35. Itoh N.: FGF21 as a hepatokine, adipokine, and myokine in metabolism and diseases. *Front. Endocrinol.* 2014; 5: pp. 107.
36. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al.: The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2013; 18: pp. 333-340.
37. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, et al.: FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev.* 2012; 26: pp. 271-281.
38. Kharitonov A., Adams A.C.: Inventing new medicines: the FGF21 story. *Mol. Metab.* 2014; 3: pp. 221-229.
39. Cheng X., Zhu B., Jiang F., Fan H.: Serum FGF-21 levels in type 2 diabetic patients. *Endocr. Res.* 2011; 36: pp. 142-148.
40. Yamakage H, Tanaka M, Inoue T, Odori S, Kusakabe T, Satoh-Asahara N. Wente W., Efanov A.M., Brenner M., Kharitonov A., Köster A., Sandusky G.E., et. al.: Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase $\frac{1}{2}$ and Akt signaling pathways. *Diabetes* 2006; 55: pp. 2470-2478.
41. Kharitonov A., Wroblewski V.J., Koester A., Chen Y.F., Clutinger C.K., Tigno X.T., et. al.: The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology* 2007; 148: pp. 774-781.
42. Sarruf D.A., Thaler J.P., Morton G.J., German J., Fischer J.D., Ogimoto K., et. al.: Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats. *Diabetes* 2010; 59: pp. 1817-1824.
43. Zhang Y.: The starvation hormone, fibroblast growth factor–21, extends lifespan in mice. *Elife* 2012; 1: pp. e00065.
44. Castan-Laurell I., Dray C., Knauf C., Kunduzova O., Valet P.: Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment?. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: pp. 234-241.
45. Boucher J., Masri B., Daviaud D., Gesta S., Guigné C., Mazzucotelli A., et. al.: Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: pp. 1764-1771.
46. Chapman N.A., Dupré D.J., Rainey J.K.: The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. *Biochem Cell Biol* 2014; 92: pp. 431-440.
47. Knauf C., Drogard A., Fournel A., Duparc T., Valet P.: Hypothalamic actions of apelin on energy metabolism: new insight on glucose homeostasis and metabolic disorders. *Horm Metab Res* 2013; 45: pp. 928-934.

48. Sörhede Winzell M, Magnusson C, Ahrén B.: The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul. Pept.* 2005; 131: pp. 12-17.
49. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al: Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab.* 2008; 8: pp. 437-445.
50. Sörhede Winzell M., Magnusson C., Ahrén B.: The APJ receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005; 131: pp. 12-17.
51. Dray C., Sakar Y., Vinel C., Daviaud D., Masri B., Garrigues L., et. al.: The intestinal glucose-apelin cycle controls carbohydrate absorption in mice. *Gastroenterology* 2013; 144: pp. 771-780.
52. Watez J.S., Ravallec R., Cudennec B., Knauf C., Dhulster P., Valet P., et. al.: Apelin stimulates both cholecystokinin and glucagon-like peptide 1 secretions *in vitro* and *in vivo* in rodents. *Peptides* 2013; 48: pp. 134-136.
53. Castan-Laurell I., Dray C., Attané C., Duparc T., Knauf C., Valet P.: Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine* 2011; 40: pp. 1-9.
54. Habchi M., Duvillard L., Cottet V., Brindisi M.C., Bouillet B., Beacco M., et. al.: Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycemic control. *Clin Endocrinol* 2014; 81: pp. 696-701.
55. Alexiadou K., Kokkinos A., Liatis S., Perrea D., Katsilambros N., Tentolouris N.: Differences in plasma apelin and visfatin levels between patients with type 1 diabetes mellitus and healthy subjects and response after acute hyperglycemia and insulin administration. *Hormones (Athens)* 2012; 11: pp. 444-450.
56. Attané C., Daviaud D., Dray C., Dusaucy R., Masseboeuf M., Prévot D., et. al.: Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue *ex vivo*. *J Mol Endocrinol* 2011; 46: pp. 21-28.
57. Higuchi K., Masaki T., Gotoh K., Chiba S., Katsuragi I., Tanaka K., et. al.: Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* 2007; 148: pp. 2690-2697.
58. Yamamoto T., Habata Y., Matsumoto Y., Yasuhara Y., Hashimoto T., Hamajyo H., et. al.: Apelin-transgenic mice exhibit a resistance against diet-induced obesity by increasing vascular mass and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1810: pp. 853-862.
59. Attané C., Foussal C., Le Gonidec S., Benani A., Daviaud D., Wanecq E., et. al.: Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes* 2012; 61: pp. 310-320.
60. Alfarano C., Foussal C., Lairez O., Calise D., Attané C., Anesia R., et. al.: Transition from metabolic adaptation to maladaptation of the heart in obesity: role of apelin. *Int J Obes* 2015; 39: pp. 312-320.

Bölüm11

SPEKSİN: METABOLİZMANIN YENİ MODÜLATÖRÜ

Burak YAZGAN¹

GİRİŞ

Galanin/kisspeptin/speksin ailesinin bir üyesi olan speksin, diğer bir adı ile nöropeptit Q (NPQ), peptit yapılı bir hormondur. Bu peptit ilk olarak 2007 yılında biyoinformatik araçlar kullanılarak Markov modelleme yöntemiyle Mira-beu tarafından tanımlanmıştır (1). Speksin peptidi vücutta birçok fizyolojik etkisinin yanında özellikle glukoz, protein ve lipid metabolizmasını düzenleyerek enerji homeostazını sağlamaktadır. Bunun yanında bu peptidin miktarı diyabet, obezite, metabolik sendrom ve kronik böbrek yetmezliği gibi birçok patolojik durumda değişmektedir.

SPEKSİNİN YAPISI VE DOKU DAĞILIMI

Speksin hormonunu kodlayan gen insanlarda 12. kromozom (C12orf39) üzerinde lokalize olmuştur. Bu gen 6 ekzonik ve 5 intronik bölgeden oluşmaktadır (2). Birinci ve ikinci ekzonik bölgeler sinyal peptidini kodlarken, üçüncü ve dördüncü ekzonik bölgeler aktif peptit dizisini kodlamaktadır. Bu gen 116 amino asitten oluşan speksin prepropeptidini oluşturmaktadır. Sinyal peptitlerinin kesilmesi sonrasında 14 amino asitten oluşan aktif speksin oluşur ve bu hormonun aktif formu yaklaşık olarak 1.6 kDa ağırlığındadır. Speksin hormonunun amino asit sekansı türler arasında büyük oranda homoloji göstermektedir (3-5). Şekil 1'de farklı türlere ait speksin peptitlerinin amino asit dizilimleri gösterilmiştir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri MYO, burak_yazgan@yahoo.com.

KAYNAKLAR

1. Mirabeau O, Perlas E, Severini C, et al. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Res.* 2007;17:320-27.
2. Wan B, Wang XR, Zhou YB, et al. C12ORF39, a novel secreted protein with a typical amidation processing signal. *Biosci. Rep.* 2010;30(1):1-10.
3. Sonmez K, Zaveri NT, Kerman IA, et al. Evolutionary sequence modeling for discovery of peptide hormones. *PLoS Comput. Biol.* 2009;5(1):e1000258.
4. Lv SY, Zhou YC, Zhang XM, et al. Emerging roles of NPQ/spexin in physiology and pathology. *Front. pharmacol.* 2019;10:457.
5. Gu L, Ma Y, Gu M, et al. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides.* 2015;71:232-39.
6. Liu Y, Sun L, Zheng L, et al. Spexin protects cardiomyocytes from hypoxia-induced metabolic and mitochondrial dysfunction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020;393:25-33.
7. Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, et al. Spexin expression in normal rat tissues. *J. Histochem. Cytochem.* 2010;58(9):825-837.
8. Wong MK, Sze KH, Chen T, et al. Goldfish spexin: solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(3):348-366.
9. Kim DK, Yun S, Son GH, et al. Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: Spexin activates galanin receptor type II and III. *Endocrinology.* 2014;155(5):1864-1873.
10. Reyes-Alcaraz A, Lee YN, Son GH, et al. Development of Spexin-based Human Galanin Receptor Type II-Specific Agonists with Increased Stability in Serum and Anxiolytic Effect in Mice. *Sci. Rep.* 2016;6(1):1-10.
11. Elliott-Hunt CR, Pope RJ, Vanderplank P, et al. Activation of the galanin receptor 2 (GalR2) protects the hippocampus from neuronal damage. *J. Neurochem.* 2007;100(3):780-789.
12. Lang R, Gundlach AL, Kofler B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol. Ther.* 2007;115(2):177-207.
13. Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *J Cell Mol Med.* 2005;9(1):59-71.
14. El-Saka MH, Abo El Gheit RE, El Saadany A, et al. Effect of spexin on renal dysfunction in experimentally obese rats: potential mitigating mechanisms via galanin receptor-2. *Arch. Physiol. Biochem.* 2021;1-10.
15. Lin CY, Zhang M, Huang T, et al. Spexin Enhances Bowel Movement through Activating L-type Voltage-dependent Calcium Channel via Galanin Receptor 2 in Mice. *Sci. Rep.* 2015;5(1):1-12.
16. Lisman J, Schulman H, Cline H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002;3(3):175-190.
17. Lv S, Zhou Y, Feng Y, et al. Peripheral Spexin Inhibited Food Intake in Mice. *J. Endocrinol.* 2020;2020:4913785.
18. Chung HY, Kim DH, Lee EK, et al. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept. *Aging Dis.* 2019;10(2):367-382.
19. Gambaro SE, Zubiria MG, Giordano AP, et al. Spexin improves adipose tissue inflammation and macrophage recruitment in obese mice. *BBA-MOL CELL BIOL L.* 2020;1865(7):158700.

20. Rucinski M, Porzionato A, Ziolkowska A, et al. Expression of the spexin gene in the rat adrenal gland and evidences suggesting that spexin inhibits adrenocortical cell proliferation. *Peptides*. 2010;31(4):676-682.
21. Moazen P, Taherianfard M, Ahmadi Soleimani M, et al. Synergistic effect of spexin and progesterone on pain sensitivity attenuation in ovariectomized rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(4):349-354.
22. Toll L, Khroyan TV, Sonmez K, et al. Peptides derived from the prohormone proNPQ/spexin are potent central modulators of cardiovascular and renal function and nociception. *FASEB J*. 2012;26(2):947-954.
23. Ma A, Bai J, He M, et al. Spexin as a neuroendocrine signal with emerging functions. *Gen. Comp. Endocrinol*. 2018;265:90-96.
24. Zheng B, Li S, Liu Y, et al. Spexin Suppress Food Intake in Zebrafish: Evidence from Gene Knockout Study. *Sci. Rep*. 2017;7(1):14643.
25. Walewski JL, Ge F, Lobdell IV H, et al. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity*. 2014;22(7):1643-1652.
26. Ge JF, Walewski JL, Anglade D, et al. Regulation of Hepatocellular Fatty Acid Uptake in Mouse Models of Fatty Liver Disease with and without Functional Leptin Signaling: Roles of NfKB and SREBP-1C and the Effects of Spexin. *Semin. Liver Dis*. 2016;36(4):360-372.
27. Said MA, Nafeh NY, Abdallah HA. Spexin alleviates hypertension, hyperuricaemia, dyslipidemia and insulin resistance in high fructose diet induced metabolic syndrome in rats via enhancing PPAR- and AMPK and inhibiting IL-6 and TNF-alpha. *Arch. Physiol. Biochem*. 2021;1-6.
28. Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Ostadrahimi A. Different spexin level in obese vs normal weight children and its relationship with obesity related risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(4):674-682.
29. Kumar S, Hossain J, Nader N, et al. Decreased Circulating Levels of Spexin in Obese Children. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016;101(7):2931-2936.
30. Kolodziejski PA, Pruszyńska-Oszmalek E, Korek E, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women. *Physiol. Res*. 2018;67(1):45-56.
31. Kolodziejski PA, Pruszyńska-Oszmalek E, Nowak T, et al. Serum spexin concentration, body condition score and markers of obesity in dogs. *J. Vet. Intern. Med*. 2021;35(1):397-404.
32. Bitarafan V, Esteghamati A, Azam K, et al. Comparing serum concentration of spexin among patients with metabolic syndrome, healthy overweight/obese, and normal-weight individuals. *Med. j. Islam. Repub. Iran*. 2019;33:93.
33. Zhang L, Li G, She Y, et al. Low levels of spexin and adiponectin may predict insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver. *Pract. Lab. Med*. 2021;24:e00207.
34. Karaca A, Bakar-Ates F, Ersoz-Gulcelik N. Decreased Spexin Levels in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):549-554.
35. Al-Daghri NM, Alenad A, Al-Hazmi H, et al. Spexin Levels Are Associated with Metabolic Syndrome Components. *Dis Markers*. 2018;2018:1679690.
36. Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Moludi J, et al. Are spexin levels associated with metabolic syndrome, dietary intakes and body composition in children? *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;172:108634.

37. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.* 2012;33(6):981-1030.
38. Guler A, Demir I. Decreased levels of spexin are associated with hormonal and metabolic disturbance in subjects with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;1-6.

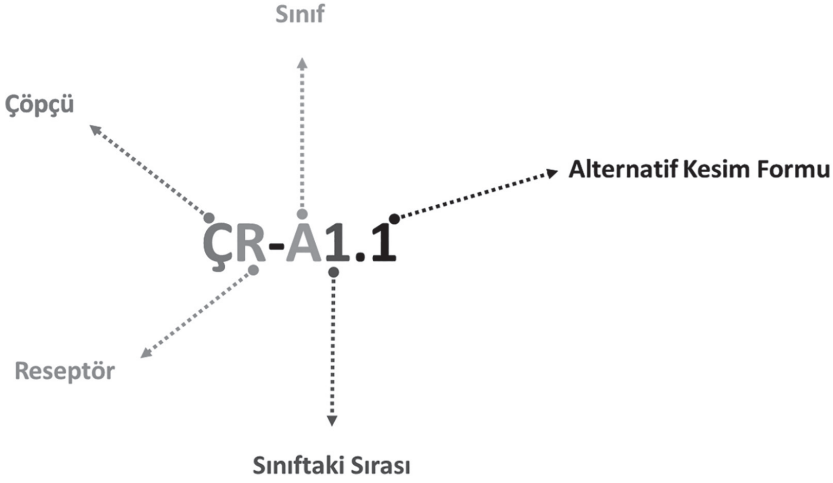
Bölüm 12

ÇÖPÇÜ RESEPTÖRLER VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Burak YAZGAN¹

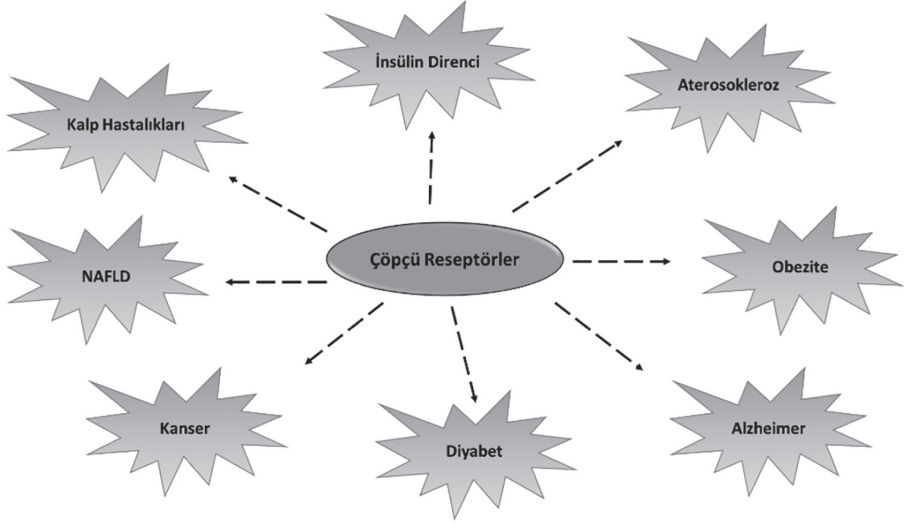
GİRİŞ

Çöpçü reseptörler (ÇR) zara bağlı reseptörlerin bir süper ailesidir. Bu reseptörlerin makrofajlarda bulunduğu ve özellikle okside olmuş LDL'yi bağlayarak hücre içine alınmasını sağladığı ilk olarak 1970'li yıllarda Brown ve Goldstein tarafından keşfedilmiştir (1-2). Bu reseptör ailesi günümüzde protein yapıları ve içerdikleri bağlanma bölgelerine göre 10 sınıf altında değerlendirilmektedir (sınıf A-J) (3-4). Şekil 1'de sınıfların nasıl kategorize edildiği gösterilmektedir.



Şekil 1. Çöpçü reseptörlerin sınıflandırması

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri MYO, burak_yazgan@yahoo.com



Şekil 4. Çöpçü reseptörler ve ilişkili olduğu hastalıklar.

SONUÇ

Çöpçü reseptörler ateroskleroz, kanser, diyabet, obezite, metabolik sendrom, alkol dışı karaciğer yağlanması ve Alzheimer hastalığı gibi birçok patolojik durumda rol oynamaktadır. Özellikle bu reseptör ailesinden CD36, CD68, CD203 ve LOX1 gibi üyelerin yakın gelecekte bu hastalıkların tanısında klinik kullanımları muhtemeldir.

KAYNAKLAR

1. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, et al. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. Proc Natl Acad Sci. 1979;76(1):333-337.
2. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. Annu. Rev. Biochem. 1983;52(1):223-261.
3. Zani IA, Stephen SL, Mughal N, et al. Scavenger receptor structure and function in health and disease. Cells. 2015;4(2):178-201.
4. PrabhuDas MR, Baldwin CL, Bollyky PL, et al. A consensus definitive classification of scavenger receptors and their roles in health and disease. J. Immunol. 2017;198(10):3775-3789.
5. Ingersoll MA, Spanbroek R, Lottaz C, et al. Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets. Blood. 2010;115:10-19.
6. Kodama T, Freeman M, Rohrer L, et al. Type I macrophage scavenger receptor contains α -helical and collagen-like coiled coils. Nature. 1990;343(6258):531-535.

7. Rohrer L, Freeman M, Kodama T, et al. Coiled-coil fibrous domains mediate ligand binding by macrophage scavenger receptor type II. *Nature*. 1990;343(6258):570-572.
8. Dunne DW, Resnick D, Greenberg J, et al. The type I macrophage scavenger receptor binds to gram-positive bacteria and recognizes lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91(5):1863-1867.
9. Plüddemann A, Neyen C, Gordon S. Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands. *Methods*. 2007;43(3):207-217.
10. Frenkel D, Wilkinson K, Zhao L, et al. Scaral deficiency impairs clearance of soluble amyloid- β by mononuclear phagocytes and accelerates Alzheimer's-like disease progression. *Nat. Commun*. 2013;4(1):1-9.
11. Berwin B, Hart JP, Rice S, et al. Scavenger receptor-A mediates gp96/GRP94 and calreticulin internalization by antigen-presenting cells. *EMBO J*. 2003;22(22):6127-6136.
12. Hampton RY, Golenbock DT, Penman M, et al. Recognition and plasma clearance of endotoxin by scavenger receptors. *Nature*. 1991;352(6333):342-344.
13. Araki N, Higashi T, Mori T, et al. Macrophage scavenger receptor mediates the endocytic uptake and degradation of advanced glycation end products of the Maillard reaction. *Eur J Biochem*. 1995;230(2):408-415.
14. Canton J, Neculai D, Grinstein S. Scavenger receptors in homeostasis and immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2013;13(9):621-634.
15. Selman L, Skjodt K, Nielsen O, et al. Expression and tissue localization of collectin placenta 1 (CL-P1, SRCL) in human tissues. *Mol. Immunol*. 2008;45(11):3278-3288.
16. Yu B, Cheng C, Wu Y, et al. Interactions of ferritin with scavenger receptor class A members. *J. Biol. Chem*. 2020;295(46):15727-15741.
17. Jiang Y, Oliver P, Davies KE, et al. Identification and characterization of murine SCA-RA5, a novel class A scavenger receptor that is expressed by populations of epithelial cells. *J. Biol. Chem*. 2006; 281(17):11834-11845.
18. Xu J, Flaczyk A, Neal LM, et al. Scavenger receptor MARCO orchestrates early defenses and contributes to fungal containment during cryptococcal infection. *J. Immunol*. 2017;198(9):3548-3557.
19. Kraal G, van der Laan LJ, Elomaa O, et al. The macrophage receptor MARCO. *Microbes Infect*. 2000;2(3):313-316.
20. Ding Z, Luo N, Kong Y, et al. Scavenger receptor class B, type I, a CD36 related protein in *Macrobrachium nipponense*: characterization, RNA interference, and expression analysis with different dietary lipid sources. *Int J Genomics*. 2016;2016:6325927.
21. Shen WJ, Azhar S, Kraemer FB. SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux. *Annu. Rev. Physiol*. 2018;80:95-116.
22. Lenahan C, Huang L, Travis ZD, et al. Scavenger Receptor Class B type 1 (SR-B1) and the modifiable risk factors of stroke. *Chin. Neurosurg. J*. 2019;5(1):1-10.
23. Zani IA, Stephen SL, Mughal NA, et al. Scavenger receptor structure and function in health and disease. *Cells*. 2015;4(2):178-201.
24. Morel E, Ghezzal S, Lucchi G, et al. Cholesterol trafficking and raft-like membrane domain composition mediate scavenger receptor class B type 1-dependent lipid sensing in intestinal epithelial cells. *BBA-MOL CELL BIOL L*. 2018;1863(2):199-211.
25. Miao L, Okoro EU, Cao Z, et al. High-density lipoprotein-mediated transcellular cholesterol transport in mouse aortic endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2015;465(2):256-261.

26. Wang J, Li Y. CD36 tango in cancer: signaling pathways and functions. *Theranostics*. 2019;9(17):4893-4908.
27. Tabuchi N, Akasaki K, Sasaki T, et al. Identification and characterization of a major lysosomal membrane glycoprotein, LGP85/LIMP II in mouse liver. *J. Biochem*. 1997;122(4):756-763.
28. Reczek D, Schwake M, Schröder J, et al. LIMP-2 is a receptor for lysosomal manno-6-phosphate-independent targeting of β -glucocerebrosidase. *Cell*. 2007;131(4):770-783.
29. Yamayoshi S, Yamashita Y, Li J, et al. Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71. *Nat. Med*. 2009;15(7):798.
30. Ezekowitz RAB, Hoffmann JA. *Innate immunity*. Springer Science&Business Media; 2002.
31. Chistiakov DA, Killingsworth MC, Myasoedova VA, et al. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab. Invest*. 2017;97(1):4-13.
32. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature*. 1997;386:73-77.
33. Mehta JL, Basnakian AG. Interaction of carbamylated LDL with LOX-1 in the induction of endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35(43):2996-2997.
34. Shiu SW, Tan KC, Wong Y, et al. Glycoxidized LDL increases lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):522-527.
35. Shimaoka T, Kume N, Minami M, et al. LOX-1 supports adhesion of Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J. Immunol*. 2001;166(8):5108-5114.
36. Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: regulation, signaling and its role in atherosclerosis. *Antioxidants*. 2019;8(7):218.
37. Herre J, Willment JA, Gordon S, et al. The role of Dectin-1 in antifungal immunity. *Crit. Rev. Immunol*. 2004;24(3):1-12.
38. Drummond RA, Brown GD. The role of Dectin-1 in the host defence against fungal infections. *Curr. Opin. Microbiol*. 2011;14(4):392-399.
39. Reid DM, Montoya M, Taylor PR, et al. Expression of the β -glucan receptor, Dectin-1, on murine leukocytes in situ correlates with its function in pathogen recognition and reveals potential roles in leukocyte interactions. *J. Leukoc. Biol*. 2004;76(1):86-94.
40. Nielsen MC, Hvidbjerg Gantzel R, Clària J, et al. Macrophage activation markers, CD163 and CD206, in acute-on-chronic liver failure. *Cells*. 2020;9(5):1175.
41. Martinez-Pomares L. The mannose receptor. *J. Leukoc. Biol*. 2012;92(6):1177-1186.
42. Hooper JK. ASGR1 and Its Enigmatic Relative, CLEC10A. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(14):4818.
43. Patten DA. SCARF1: a multifaceted, yet largely understudied, scavenger receptor. *Inflamm. Res*. 2018;67(8):627-632.
44. Murshid A, Gong J, Calderwood SK. Heat shock protein 90 mediates efficient antigen cross presentation through the scavenger receptor expressed by endothelial cells-I. *J. Immunol*. 2010;185(5):2903-2917.
45. Sano M, Korekane H, Ohtsubo K, et al. N-glycans of SREC-I (scavenger receptor expressed by endothelial cells): essential role for ligand binding, trafficking and stability. *Glycobiology*. 2012;22(5):714-724.
46. Izquierdo MC, Martin-Cleary C, Fernandez-Fernandez B, et al. CXCL16 in kidney and cardiovascular injury. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(3):317-325.

47. Patten DA, Shetty S. More than just a removal service: scavenger receptors in leukocyte trafficking. *Front. Immunol.* 2018;9:2904.
48. Miller CM, Donner AJ, Blank EE, et al. Stabilin-1 and Stabilin-2 are specific receptors for the cellular internalization of phosphorothioate-modified antisense oligonucleotides (ASOs) in the liver. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(6):2782-2794.
49. Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. *Sci. World J.* 2010;10:2039-2053.
50. Etzerodt A, Moestrup SK. CD163 and inflammation: biological, diagnostic, and therapeutic aspects. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(17):2352-2363.
51. Onofre G, Kolácková M, Jankovicová K, et al. Scavenger receptor CD163 and its biological functions. *Acta Med. (Hradec Kralove).* 2009;52(2):57-61.
52. Kowal K, Silver R, Sławińska E, et al. CD163 and its role in inflammation. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2011;49(3):365-374.
53. Egaña-Gorroño L, López-Díez R, Yepuri G. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and mechanisms and therapeutic opportunities in diabetes and cardiovascular disease: insights from human subjects and animal models. *Front. cardiovasc. med.* 2020;7:37.
54. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response—the evidence mounts. *J. Leukoc. Biol.* 2009;86(3):505-512.
55. Hori O, Brett J, Slattery T, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphoterin: mediation of neurite outgrowth and co-expression of rage and amphoterin in the developing nervous system. *J. Biol. Chem.* 1995;270(43):25752-25761.
56. Stephen SL, Freestone K, Dunn S, et al. Scavenger receptors and their potential as therapeutic targets in the treatment of cardiovascular disease. *Int. J. Hypertens.* 2010;2010:646929.
57. Kamada N, Kodama T, Suzuki H. Macrophage scavenger receptor (SR-A I/II) deficiency reduced diet-induced atherosclerosis in C57BL/6J mice. *J Atheroscler Thromb.* 2001;8(1):1-6.
58. Mäkinen PI, Lappalainen JP, Heinonen SE, et al. Silencing of either SR-A or CD36 reduces atherosclerosis in hyperlipidaemic mice and reveals reciprocal upregulation of these receptors. *Cardiovasc. Res.* 2010; 88(3):530-538.
59. Tang FT, Cao Y, Wang TQ, et al. Tanshinone IIA attenuates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice through down-regulation of scavenger receptor expression. *Eur J Pharmacol.* 2011;650(1):275-284.
60. Yazgan B, Sozen E, Karademir B, et al. CD36 expression in peripheral blood mononuclear cells reflects the onset of atherosclerosis. *BioFactors.* 2018;44(6):588-596.
61. Silverstein RL, Febbraio M. CD36 and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2000;11(5):483-491.
62. Rahaman SO, Lennon DJ, Febbraio M, et al. A CD36-dependent signaling cascade is necessary for macrophage foam cell formation. *Cell Metab.* 2006;4(3):211-221.
63. Ren S, Fan X, Peng L, et al. Expression of NF- κ B, CD68 and CD105 in carotid atherosclerotic plaque. *J Thorac Dis.* 2013;5(6):771-776.
64. Song L, Lee C, Schindler C. Deletion of the murine scavenger receptor CD68. *J. Lipid Res.* 2011;52(8):1542-1550.

65. Mehta JL, Sanada N, Hu CP, et al. Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet. *Circ. Res.* 2007;100(11):1634-1642.
66. Guo X, Xiang Y, Yang H, et al. Association of the LOX-1 rs1050283 polymorphism with risk for atherosclerotic cerebral infarction and its effect on sLOX-1 and LOX-1 expression in a Chinese population. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(6):572-582.
67. Ramirez-Ortiz ZG, Pendergraft III WF, Prasad A, et al. The scavenger receptor SCARF1 mediates the clearance of apoptotic cells and prevents autoimmunity. *Nat. Immunol.* 2013;14(9):917.
68. Gutiérrez-Muñoz C, Méndez-Barbero N, Svendsen P, et al. CD163 deficiency increases foam cell formation and plaque progression in atherosclerotic mice. *FASEB J.* 2020;34(11):14960-14976.
69. Zhu X, Zong G, Zhu L, et al. Deletion of class A scavenger receptor deteriorates obesity-induced insulin resistance in adipose tissue. *Diabetes.* 2014;63(2):562-577.
70. Ma K, Xu Y, Wang C, et al. A cross talk between class a scavenger receptor and receptor for advanced glycation end-products contributes to diabetic retinopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307(12):E1153-E1165.
71. Rojo-Martínez G, Maymo-Masip E, Rodríguez MM, et al. Serum sCD163 levels are associated with type 2 diabetes mellitus and are influenced by coffee and wine consumption: Results of the di@ bet. es study. *PLoS One*, 2014;9(6):e101250.
72. Bak SP, Walters JJ, Takeya M, et al. Scavenger receptor-A-targeted leukocyte depletion inhibits peritoneal ovarian tumor progression. *Cancer Res.* 2007;67(10):4783-4789.
73. Rachidi SM, Qin T, Sun S, et al. Molecular profiling of multiple human cancers defines an inflammatory cancer-associated molecular pattern and uncovers KPNA2 as a uniform poor prognostic cancer marker. *PloS One.* 2013;8(3):e57911.
74. Uray IP, Liang Y, Hyder SM. Estradiol down-regulates CD36 expression in human breast cancer cells. *Cancer Lett.* 2004;207(1):101-107.
75. Mahmoud SMA, Lee AHS, Paish EC, et al. Tumour-infiltrating macrophages and clinical outcome in breast cancer. *J Clin Pathol.* 2012; 65(2):159-163.
76. Khaidakov M, Mitra S, Kang BY, et al. Oxidized LDL receptor 1 (OLR1) as a possible link between obesity, dyslipidemia and cancer. *PloS One.* 2011;6(5):e20277.

Bölüm 13

NÖRODEJENERASYON VE YAŞLILIK: HÜCRESEL YAKLAŞIMLAR

Ceyhan HACIOĞLU¹

GİRİŞ

Yaşlanma, organizmanın zaman içinde geri dönüşümsüz olarak işlevsel düşüşüne yol açan biyolojik anomalilerin birikimiyle karakterize edilen evrensel bir süreçtir. İnsan yaşlanmasına, kademeli olarak bilişsel ve fiziksel bozukluk birikimi, kanser, diyabet, kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi ve nörodejeneratif durumlar dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik ve biyokimyasal yollardaki aksaklıklar eşlik eder. Yaşa bağlı fonksiyon kaybı ve morbidite yaşam kalitesini olumsuz etkiler; nihayetinde artan ölüm riskiyle ilişkilendirilir ve birey, aile ve toplum için ciddi sonuçlar doğurur.(1)

Nörodejeneratif hastalıklar, çeşitli beyin bölgelerinde yanlış katlanmış ve kümelenmiş proteinlerin anormal birikimine bağlı olarak kademeli işlev bozukluğu ve nöron kaybı ile karakterize edilen kronik ilerleyen hastalık durumlarından oluşur.(2) Hücreler, protein kalite kontrol sistemini bozan oligomerik protein komplekslerinin birikimi ile başa çıkma yeteneklerini kaybederek nörotoksositeye ve nihayetinde yaygın nörodejenerasyona yol açar. (3) Yaşlanma, nörodejeneratif hastalık gelişimi için en önemli risk faktörüdür ve tipik olarak çoğu nörodejeneratif bozukluk yaşlılarda ortaya çıkar. Parkinson hastalığı (PD), Alzheimer hastalığı (AD), Huntington hastalığı (HD), Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ve prion hastalıkları (pD) gibi yaşla birlikte insidansı artan nörodejeneratif bozukluklar, nöronal disfonksiyon ve ölümden kaynaklanır. AD ve PD vakalarının büyük çoğunluğu sporadiktir ve tipik olarak kalıtsal olanlardan çok daha ileri yaşlarda ortaya çıkar.(5) İki durum arasındaki patolojideki farklılıklara rağmen, hem kronik progresif nöron kaybı ile karakterize tipik nörodejeneratif hastalıklar, hem de kademeli fonksiyonel düşüşle ortaya çıkan sinaptik bağlantıları vardır. Aynı zamanda yaşlanma, güçlü bir nörodejeneratif bileşene sahip olan multipl skleroz

¹ Arş. Gör. Dr., Düzce Üniversitesi, ceyhanhacioglu@duzce.edu.tr

yucu yaklaşımlar henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Gelecekte, nörodejeneratif hastalıklarla ilgili daha fazla çalışma, nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olan yaşlanma üzerine odaklanmalıdır. Yaşlanmanın hücrel sinyal mekanizmalarıyla olan ilişkisinde, redoks dengesi ve mitokondriyal disfonksiyonla ilgili olanlar merkezi önem taşır ve bunların diğer yollarla iletişimini araştıran çalışmalar, yaşlanma mekanizmasına ve nörodejeneratif hastalıkların patogenezi-ne katkıda bulunacaktır. Bu derlemede odak noktamızı, sıklıkla nörodejenerasyonun nedenleri olarak kabul edilen hücrel redoks durumu, hücre döngüsü, mitokondriyal disfonksiyon, hücrel yaşlanma ve SUMOylasyon yönlerine daraltmamıza rağmen, yaşlanmayla ilişkili diğer özellikler de nörodejeneratif hastalıklar açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kritsilis M, V Rizou S, Koutsoudaki PN, et al. Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):2937.
2. Kovacs GG, Lee VM, Trojanowski JQ. Protein astrogliopathies in human neurodegenerative diseases and aging. *Brain Pathol.* 2017;27(5):675-690.
3. Pratt WB, Gestwicki JE, Osawa Y, et al. Targeting Hsp90/Hsp70-based protein quality control for treatment of adult onset neurodegenerative diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:353-371.
4. Prince M, Ali GC, Guerchet M, et al. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8(1):23.
5. Aarsland D, Creese B, Politis M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(4):217-231.
6. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J.* 2017;19(1):1-10.
7. Kirkwood TB, Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history. *Curr Biol.* 2011 Sep 27;21(18):701-707.
8. Kirkwood TB, Feder M, Finch CE, et al. What accounts for the wide variation in life span of genetically identical organisms reared in a constant environment? *Mech Ageing Dev.* 2005;126(3):439-443.
9. Munoz-Espin D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(7):482-496.
10. Howcroft TK, Campisi J, Louis GB, et al. The role of inflammation in age-related disease. *Aging (Albany NY).* 2013;5(1):84-93.
11. Salama R, Sadaie M, Hoare M, et al. Cellular senescence and its effector programs. *Genes Dev.* 2014;28(2):99-114.
12. Nardella C, Clohessy JG, Alimonti A, et al. Pro-senescence therapy for cancer treatment. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(7):503-511.
13. Sedelnikova OA, Horikawa I, Zimonjic DB, et al. Senescing human cells and ageing mice accumulate DNA lesions with unreparable double-strand breaks. *Nat Cell Biol.* 2004;6(2):168-170.

14. Rodier F, Coppe JP, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol.* 2009;11(8):973-979.
15. Fumagalli M, Rossiello F, Clerici M, et al. Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nat Cell Biol.* 2012;14(4):355-365.
16. Wilcock DM. Neuroinflammation in the aging down syndrome brain; lessons from Alzheimer's disease. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2012;2012:170276.
17. Boccardi V, Pelini L, Ercolani S, et al. From cellular senescence to Alzheimer's disease: The role of telomere shortening. *Ageing Res Rev.* 2015;22:1-8.
18. Barnum KJ, O'Connell MJ. Cell cycle regulation by checkpoints. *Methods Mol Biol.* 2014;1170:29-40.
19. Satyanarayana A, Kaldis P. Mammalian cell-cycle regulation: several Cdks, numerous cyclins and diverse compensatory mechanisms. *Oncogene.* 2009;28(33):2925-2939.
20. Frade JM, Ovejero-Benito MC. Neuronal cell cycle: the neuron itself and its circumstances. *Cell Cycle.* 2015;14(5):712-720.
21. Kristiansen M, Ham J. Programmed cell death during neuronal development: the sympathetic neuron model. *Cell Death Differ.* 2014 Jul;21(7):1025-1035.
22. Vincent I, Rosado M, Davies P. Mitotic mechanisms in Alzheimer's disease? *J Cell Biol.* 1996;132:413-425.
23. Bonda DJ, Evans TA, Santocanale C, et al. Evidence for the progression through S-phase in the ectopic cell cycle re-entry of neurons in Alzheimer disease. *Aging (Milano).* 2009;1:382-388.
24. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11:298-300.
25. Kishida KT, Klann E. Sources and targets of reactive oxygen species in synaptic plasticity and memory. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9:233-244.
26. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest.* 2013;123:951-957.
27. Massaad CA, Klann E. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(10):2013-2054.
28. Jones RG, Plas DR, Kubek S, et al. AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint. *Mol Cell.* 2005;18(3):283-293.
29. Reddy PH. Mitochondrial dysfunction in aging and Alzheimer's disease: strategies to protect neurons. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9(10):1647-1658.
30. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med.* 2008;14(2):45-53.
31. Reddy PH. Role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondria as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *CNS Spectr.* 2009;14(8):8-18.
32. Coskun PE, Beal MF, Wallace DC. Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutations that suppress mitochondrial transcription and replication. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(29):10726-10731.
33. Swerdlow RH, Parks JK, Cassarino DS, et al. Cybrids in Alzheimer's disease: a cellular model of the disease? *Neurology.* 1997;49(4):918-925.
34. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature.* 2006;443(7113):787-795.
35. Mungarro-Menchaca X, Ferrera P, Moran J, et al. beta-Amyloid peptide induces ultrastructural changes in synaptosomes and potentiates mitochondrial dysfunction in the presence of ryanodine. *J Neurosci Res.* 2002;68(1):89-96.

36. Menzies RA, Gold PH. The turnover of mitochondria in a variety of tissues of young adult and aged rats. *J Biol Chem.* 1971;246(8):2425-2429.
37. Sen P, Shah PP, Nativio R, et al. Epigenetic Mechanisms of Longevity and Aging Cell. 2016;166(4):822-839.
38. Kovacs GG, Lee VM, Trojanowski JQ. Protein astrogliopathies in human neurodegenerative diseases and aging. *Brain Pathol.* 2017;27(5):675-690.
39. Flotho A, Melchior F. Sumoylation: a regulatory protein modification in health and disease. *Annu Rev Biochem.* 2013;82:357-385.
40. Princz A, Tavernarakis N. SUMOylation in Neurodegenerative Diseases. *Gerontology.* 2020;66(2):122-130.
41. Wilkinson KA, Nakamura Y, Henley JM. Targets and consequences of protein SUMOylation in neurons. *Brain Res Rev.* 2010;64(1):195-212.
42. Matunis MJ, Rodriguez MS. Concepts and Methodologies to Study Protein SUMOylation: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2016;1475:3-22.
43. Hudson JJ, Chiang SC, Wells OS, et al. SUMO modification of the neuroprotective protein TDP1 facilitates chromosomal single-strand break repair. *Nat Commun.* 2012;3:733.
44. Zunino R, Schauss A, Rippstein P, et al. The SUMO protease SENP5 is required to maintain mitochondrial morphology and function. *J Cell Sci.* 2007;120(7):1178-1188.
45. Bossis G, Melchior F. Regulation of SUMOylation by reversible oxidation of SUMO conjugating enzymes. *Mol Cell.* 2006;21(3):349-357.

Bölüm 14

OVARYUM FOLLİKÜL GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLİ TGF- β AİLESİ BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Hale ERGİN EĞRİTAĞ¹
Seyfullah HALİLOĞLU²

GİRİŞ

Büyüme faktörleri, organizmada gamet, embriyo oluşumu, puberte ve gelişimin diğer aşamalarında hücre proliferasyonu, rejenerasyon ve farklılaşma gibi temel olayların sürdürülmesinde kritik öneme sahiptirler. Ovaryum somatik hücreleri ve dişi genital sistemde sentezlenen büyüme faktörleri, üreme sisteminde hormonlarla birlikte görev yapmaktadır. Spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre içi sinyal yollarını tetikleyen bu moleküller; otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalarla direkt ya da indirekt olarak hücreyel olayları gerçekleştirilir (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda memelilerde follikülogenezis, oosit gelişimi, erken embriyonik gelişim ve gebelik oranlarına büyüme faktörlerinin etkili olduğu bildirilmiştir (2).

BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Genellikle 6-30 kDa büyüklüğünde olan büyüme faktörleri otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalarla etki gösteren geniş bir düzenleyici molekül grubu olarak bilinmektedir. Bunlar spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak intrasellüler sinyal yollarını tetiklemektedirler (3).

Büyüme faktörleri reseptörlerinin intrinsik tirozinkinaz aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir (4). Ancak son yıllarda TGF- β ailesi gibi bazı büyüme faktörlerine ait reseptörlerin bir bölümünün serin/treonin-kinaz aktivitesi gösterdiği de bildirilmiştir (5). Oosit ve erken embriyo gelişimiyle ilişkilendirilen büyüme faktörleri; Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Büyüme Farklılaşma

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Mehmet Akif Ersoy University, vh.haleergin@gmail.com

² Prof. Dr., Selcuk Üniversitesi, shaliloglu@selcuk.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Bulgurcuoğlu S, Özsait B, Attar E. Büyüme faktörlerinin oosit ve embriyo gelişimi üzerindeki etkileri. *Artemis*. 2003;4(1):8-26.
2. Topuzoğlu DB. Farklı büyüklüklerdeki sığır oositlerinin maturasyonu üzerine insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) etkisi. *Vet Hekim Der Derg*. 2011;82(1):15-21.
3. Van Zoelen E.J.J. Polypeptide growth factors and their role in regulating the cell cycle. *Molecular Biology in Reproductive Medicine* (Fauser B.C.J.M), 1stedt., Parthenon published London-Newyork 1999; 67-77.
4. Ullrich A., Schlessinger J. Signal transduction by reseptors with tyrosine kinase activity. *Cell*. 1990;61:203-12.
5. Massague J., Weis-Garcia F. Serine/threoninekinasereseptors: mediators of transforming growth factor beta family signals. *Cancer Surv*. 1996;27: 41-64.
6. Özer Ç., Akbulut KG., Gönül B., Yetkin G., Çelebi N. İskemili ve iskemisiz peptik ülser modellerinde dönüştürücü büyüme faktörü-alfa mikroemülsiyon formunun yara iyileşmesine etkisi ve malondialdehit, glutasyon, nitrik oksit Düzeyleri ile iliksisinin araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2004;24:461-468.
7. Wakefield L.M., Smith D.L., Flanders K.C., Sporn M.B. Roberts A.B. Latent transforming growth factor -B from human platelets. *J. Biol. Chem*. 1988 ;263: 7646-54 44.
8. Roberts AB., Mccune BK., Sporn MB., TGF-β: regulation of extracellular matrix. *Kidney International*. 1992;41:557—559
9. Flanders KC., Marascalco BA., Roberts AB. and Sporn MB. Transforming growth factor α : A multifunctional regulatory peptide with actions in the reproductive system. *Growth Factors in Reproduction* (Schomber D.W.) Sero Symposia, USA Norwell, Massachusetts. Springer-Verlag. 1990; 23-37
10. Folkmann J., Klagsbrun M. *Science* 1987;235:442
11. Shimasaki S., Zachow RJ., Li D., Kim H., Iemura S., Ueno N., Sampath K., Chang RJ., Erickson GF. A functional bone morphogenetic protein system in the ovary. *Cell Biology*. 1999;96:7282-7287.
12. Drummond AE., Dyson M., Le MT., Ethier JF., Findlay JK., Ovarian follicle populations of the rat express TGF-beta signalling pathways. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2003; 202:53-57.
13. McNatty KP, Smith P, Moore LG., Reader K., Lun S., Hanrahan JP, Groome NP, Latinen M., Ritvos O., Juengel JL. Oocyte expressed genes affecting ovulation rate. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2005;234:57-66.
14. Nilsson EE., Skinner MK. Bone morphogenetic protein-4 acts as an ovarian follicle survival factor and promotes primordial follicle development. *Biology of Reproduction* 2003;69:1265-1272.
15. Lee WS., Otsuka F., Moore RK., Shimasaki S. Effect of bone morphogenetic protein-7 on folliculogenesis and ovulation in the rat. *Biology of Reproduction*. 2001;65:994-999.
16. McGrath SA., Esquela AF., Lee SJ., Oocyte-specific expression of growth/differentiation factor-9. *Molecular Endocrinology*. 1995 ;9:131-136.
17. Bodensteiner KJ., Clay CM., Moeller CL., Sawyer HR. Molecular cloning of the ovine growth/differentiation factor-9 gene and expression of growth/differentiation factor-9 in ovine and bovine ovaries. *Biology of Reproduction*. 1999;60:381-386.
18. Dong J., Albertini DF., Nishimori K., Kumar TR., Lu N., Matzuk MM. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature*. 1996;383:531-535.

19. Carabatsos MJ., Elvin J., Matzuk MM ., Albertini DF. Characterization of oocyte and follicle development in growth differentiation factor-9-deficient mice. *Developmental Biology*. 1998;204:373–384.
20. Knight PG, Glister C. Focus on TGF-b signalling: TGF-b superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction*. 2006;132:191–206.
21. Bakacak Z. Antimüllerian hormonun IVF sikluslarında over rezervini belirlemedeki rolü. İstanbul, TC Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Uzmanlık Tezi. 2005
22. Öktem Ö., Uрман B. Reprodüktif yaşam siklusu: follikülogenez ve menstruasyon. *J Turk Soc Obstet* .2012;9(1):1-24.
23. Yan C., Wang P., De Mayo J., De Mayo FJ., Elvin JA., Carino C., Prasad SV., Skinner SS., Dunbar BS., Dube JL., Celeste AJ., Matzuk MM. Synergistic roles of bone morphogenetic protein 15 and growth differentiation factor 9 in ovarian function. *Molecular Endocrinology*.2001;15:854–866.
24. Juengel JL., Hudson NL., Heath DA., Smith P., Reader KL., Lawrence SB., O'Connell AR., Laitinen MP., Cranfield M., Groome NP., Ritvos O., McNatty KP. Growth differentiation factor 9 and bone morphogenetic protein 15 are essential for ovarian follicular development in sheep. *Biology of Reproduction*.2002;67:1777–1789.
25. Özbey İ. Yeni bir “total aktivin B” ELISA yönteminin geliştirilmesi ve insan örnekleri için validasyonu. *Erkek üreme sağlığı*. 2012; 65.
26. Durlinger AL., Kramer P., Karels B., de Jong FH., Uilenbroek JT., Grootegoed JA., Themmen AP. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999;140:5789–5796.
27. Durlinger AL., Gruijters MJ., Kramer P., Karels B., Kumar TR., Matzuk MM., Rose UM., de Jong FH., Uilenbroek JT., Grootegoed JA., Themmen AP. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the Mouse ovary. *Endocrinology* 2001;142:4891–4899.
28. Durlinger AL., Gruijters MJ., Kramer P., Karels B., Ingraham HA., Nachtigal MW., Uilenbroek JT., Grootegoed JA., Themmen AP. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002a;143:1076–1084.
29. Durlinger AL., Visser JA., Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*. 2002b;124:601–609.
30. Visser JA., Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*.2005; 234:81–86. 30
31. Xiao S., Robertson DM., Findlay JK. Effects of activin and folliclestimulating hormone (FSH)-suppressing protein/follistatin on FSH receptors and differentiation of cultured rat granulosa cells. *Endocrinology*. 1992;131:1009 1016. 31
32. Silva CC., Groome NP., Knight PG. Demonstration of a suppressive effect of inhibin alpha-subunit on the developmental competence of in vitro matured bovine oocytes. *Journal of Reproduction and Fertility* .1999;115:381–388.
33. Campbell BK., Scaramuzzi RJ. The effect of ovarian arterial infusion of human recombinant inhibin and bovine follicular fluid on ovarian hormone secretion by ewes with an autotransplanted ovary. *Journal of Endocrinology*.1996;149:531–540.
34. Jimenez-Krassel F., Winn ME., Burns D., Ireland JLH., Ireland JJ. Evidence for a negative intrafollicular role for inhibin in regulation of estradiol production by granulosa cells. *Endocrinology*.2003; 144(5):1876–1877-1886.

35. Juengel JL, McNatty KP. The role of proteins of the transforming growth factor-beta superfamily in the intraovarian regulation of follicular development. *Human Reproduction Update* 2005;11:143–160.
36. Knight PG., Glister C. Local roles of TGF-beta superfamily members in the control of ovarian follicle development. *Animal Reproduction Science*.2003;78:165–183.
37. Juengel JL, Hudson NL, Heath DA., Smith P, Reader KL., Lawrence SB., O'Connell AR., Laitinen MP, Cranfield M., Groome NP, Ritvos O., McNatty KP. Growth differentiation factor 9 and bone morphogenetic protein 15 are essential for ovarian follicular development in sheep. *Biology of Reproduction* 2002;67:1777–1789.
38. Otsuka F, Yao Z., Lee T, Yamamoto S., Erickson GF,Shimasaki S.Bone morphogenetic protein-15. Identification of target cells and biological functions. *Journal of Biological Chemistry*.2000;275: 39523–39528.
39. Erickson GF, Shimasaki S..The spatiotemporal expression pattern of the bone morphogenetic protein family inratovary cell types during the estrous cycle. *Reproductive Biology and Endocrinology*.2003;1:9.
40. Souza CJ., Campbell BK., McNeilly AS., Baird DT. Effect of bone morphogenetic protein 2 (BMP2) on oestradiol and inhibin A production by sheep granulosa cells, and localization of BMP receptors in the ovary by immunohistochemistry. *Reproduction*. 2002; 123:363–369.
41. Glister C., Kemp CF, Knight PG. Bone morphogenetic protein (BMP) ligands and receptors in bovine ovarian follicle cells: actions of BMP-4, -6 and -7 on granulosa cells and differential modulation of Smad-1 phosphorylation by follistatin. *Reproduction*. 2004;127:239–254.
42. Brankin V, Quinn RL., Webb R.,Hunter MG., Evidence for a functional bone morphogenetic protein (BMP) system in the porcine ovary. *Domestic Animal Endocrinology* 2005a;28:367–379.
43. Brankin V, Quinn RL., Webb R.,Hunter MG. BMP-2 and -6 modulate porcine theca cell function alone and co-cultured with granulosa cells. *Domestic Animal Endocrinology*. 2005b;29:593–604.
44. Glister C., Richards SL., Knight PG. Bone morphogenetic proteins (BMP) -4, -6, and -7 potently suppress basal and luteinizing hormone-induced androgen production by bovine theca interna cells in primary culture: could ovarian hyperandrogenic dysfunction be caused by a defect in thecal BMP signaling? *Endocrinology* 2005;146: 1883–1892.
45. Canooğlu E. Inek corpus Luteumunun hücresel yapısı ve işlevi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*. 2008;5(2):121-127.
46. Matsuyama S., Shiota K., Takahashi M. Possible role of transforming growth factor-beta as a mediator of luteotropic action of prolactin in rat luteal cell cultures. *Endocrinology*.1990;127: 1561–156.
47. Yamoto M., Minami S.,Nakano R. Immunohistochemical localization of inhibin subunits in human corpora lutea during menstrual cycle and pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.1991;73: 470–477.
48. Roberts VJ., Barth S., el-Roeiy A., Yen SS. Expression of inhibin/activin subunits and follistatin messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles and the corpus luteum during the human menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.1993;77: 1402–1410.
49. Otsuka F, Moore RK., Shimasaki S. Biological function and cellular mechanism of bone morphogenetic protein-6 in the ovary. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276: 32889–32895.

Bölüm 15

GALECTIN-3 VE KALP HASTALIKLARINDAKİ ROLLERİ

Esra DÖKÜMCÜ¹

GİRİŞ

Kalp hastalıkları her yıl yaklaşık 17,9 milyon insanın ölümüne sebep olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle, kalp hastalıklarının çok daha erken tespit edilerek, etkili terapötik müdahaleler sağlanması büyük önem taşımaktadır (1).

Kardiyovasküler hastalıklar birçok patofizyolojik mekanizmaya sahiptir. Kalp yetmezliği; enflamasyon, fibröz doku oluşumu, miyokardiyal yeniden şekillenme, kardiyomiyosit hasarı ve nörohormonal aktivasyonun bir sonucuyken, kronik kalp hastalıkları ise vasküler enflamasyon, ateroskleroz, tromboz ve endotelial disfonksiyonunun sonucudur. Bu nedenle, farklı mekanizmaları yansıtan çoklu biyobelirteç kullanımı; hastalıkların erken teşhisi, risk sınıflandırma stratejilerinin iyileştirilmesi, prognoz tahmini ve tedavi takibi açısından klinik uygulamada yer almaktadır (1-3).

Bu nedenle, kardiyovasküler hastalıklar için yeni biyobelirteçler bulmaya yönelik çalışmalar, son yıllarda önem kazanmıştır. Birçok çalışma, Galectin-3'ün belirli kalp hastalıklarında tanısal veya prognostik bir biyobelirteç olarak önemli rol oynadığını ve enflamatuvar reaksiyonlar, fibröz hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve kardiyak yeniden şekillenme gibi bazı biyolojik süreçlerde etkili olduğunu tespit etmiştir (1,2,4-10).

GALECTIN-3'ÜN BİYOKİMYASAL VE FİZYOLOJİK ROLÜ

Galectin ailesi ilk olarak 1976'da izole edilmiş ve β -galaktozid bağlayıcı lektinlerin bir grubu olarak tanımlanmıştır. Karbonhidrat tanıma alanı (CRD) sayılarına ve işlevlerine göre üç gruba ayrılan on beş üyeden oluşur. Galectin

¹ Uz. Dr. Esra Dökümcü, Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Edirne Halk Sağlığı Laboratuvarı, esradokumcu976@gmail.com.

KAYNAKLAR

1. Hara A, Niwa M, Kanayama T, et al. Galectin-3: A Potential prognostic and diagnostic marker for heart disease and detection of early stage pathology. *Biomolecules* 2020, 10 (9): 1277.
2. Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. *Arch Med Sci* 2017, 13 (4): 897–913.
3. Zhong X, Qian X, Chen G, Song X. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2019, 46(3): 197–203.
4. Liu Y, Guo D, Wang A, et al. Combined effect of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and galectin-3 on prognosis 1 year after ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 2020, 511: 33–39.
5. Gao Z, Liu Z, Wang R, et al. Galectin-3 Is a potential mediator for atherosclerosis. *Hindawi, J. Immun. Research* Vol. 2020, Article ID 5284728, 11 pages.
6. Valeria Blanda, Umberto Marcello Bracale, Maria Donata, Taranto and Giuliana Fortunato. Galectin-3 in cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9232.
7. Dong, R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2018, 41(2), 599–614.
8. Szu-Chia Chen and Po-Lin Kuo. The Role of galectin-3 in the kidneys, Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 565.
9. Kanukurti J, Mohammed N, Sreedevi NN, et al. Evaluation of galectin-3 as a novel diagnostic biomarker in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Lab Physicians: 2020; 12:126–132.*
10. Battistoni A, Rubattu S, Volpe M. Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2012; 157: 160–8.
11. Venkatraman A, Hardas S, Patel N, et al. Galectin-3: An emerging biomarker in stroke and cerebrovascular diseases. *Eur J Neurol* 2018, 25(2), 238–246.
12. Nabi IR, Shankar J, Dennis JW. The galectin lattice at a glance. *J. Cell Sci.* 2015, 128, 2213–2219.
13. Li YS, Li XT, Yu LG, et al. Roles of galectin-3 in metabolic disorders and tumor cell metabolism. *Int J Biological Macromolecules* 2020, 142, 463–473.
14. Zaborska B, Sygitowicz G, Smarż K, et al. Galectin-3 is related to right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced ejection fraction and may affect exercise capacity. *Scientific Reports* (2020) 10:16682.
15. Navin Suthahar, Wouter C. Meijers, Herman H.W. Silljé, Jennifer E. Ho, Fu-Tong Liu, Rudolf A. de Boer. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: An Update. *Theranostics* 2018, 8 (3), 593–609.
16. Gregoli KD, Somerville M, Bianco R, et al. Galectin-3 identifies a subset of macrophages with a potential beneficial role in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020, 40 (6), 1491–1509.
17. Tian L, Chen K, Cao J, et al. Galectin-3-induced oxidized low-density lipoprotein promotes the phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells. *Molecular Medicine Reports* 2015, 12 (4), 4995–5002.
18. Alvarez LD and Ortega D. The Many roles of galectin-3, a multifaceted molecule, in innate immune responses against pathogens. *Hindawi, Mediators of Inflamm.* Vol. 2017, Article ID 9247574.

19. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2002, 1572, 263–273.
20. Alvarez LD, Ortega E. The Many Roles of Galectin-3, a Multifaceted Molecule, in Innate Immune Responses against Pathogens. *Mediators Inflamm.* 2017, Article ID 9247574, 9–12.
21. Wang L, Guo XL. Molecular regulation of galectin-3 expression and therapeutic implication in cancer progression. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 78 (2016) 165–171.
22. Meeusen JW, Johnson JN, Gray A, et al. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure. *Clin Biochem* 2015, 48, 1337–1340.
23. Schindler EI, Szymanski JJ, Hock KG, et al. Short- and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with Stable heart failure and healthy adults. *Clin Chem* 2016, 62, 360–366.
24. Issa SF, Christensen AF, Lottenburger T, et al. Within-day variation and influence of physical exercise on circulating Galectin-3 in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals. *Scand J Immunol* 2015, 82, 70–75.
25. Filer A, Bik M, Parsonage GN, et al. Galectin 3 induces a distinctive pattern of cytokine and chemokine production in rheumatoid synovial fibroblasts via selective signaling pathways. *Arthritis & Rheumatism* 2009, 60 (6), 1604–1614.
26. Martínez EM, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension* 2019, 73 (3), 602–611.
27. Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, et al. Galectin-3 in heart failure: an update of the last 3 years. *Heart Fail Clin* 14(1), 75–92.
28. MacKinnon AC, Farnworth SL, Hodgkinson PS, et al. Regulation of alternative macrophage activation by Galectin-3. *J Immunol* 2008, 180, 2650–2658.
29. Ibarrola J, Arrieta V, Sadaba R, et al. Galectin-3 down-regulates antioxidant peroxiredoxin-4 in human cardiac fibroblasts: a new pathway to induce cardiac damage. *Clin Sci (Lond)* 2018, 132 (13), 1471–1485.
30. Souza BSF, Silva DN, Carvalho RH, et al. Association of cardiac galectin-3 expression, myocarditis, and fibrosis in chronic chagas disease cardiomyopathy. *Am J Pathol* 2017, 187(5), 1134–1146.
31. Gonzalez GE, Rhaleb NE, D'Ambrosio MA, et al. Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016, 311 (5), 1287–1296.
32. Asleh R, Sarano ME, Jaffe AS, et al. Galectin- 3 levels and outcomes after myocardial infarction: a population-based study. *J American College of Cardiology* 2019, 73 (18), 2286–2295.
33. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, et al. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2015, 35 (3), 725–732.
34. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin. Chemistry* 2012, 58 (1), 267–273.
35. McCullough PA, Oloboke A, Vanhecke TE. Galectin-3: A novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2011, 12, 200–210.
36. Salvagno GL and Pavan C. Prognostic biomarkers in acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine* 2016, 4 (13), p: 258.

37. Casanegra AI, Stoner JA, Tafur AJ, et al. Differences in galectin- 3, a biomarker of fibrosis, between participants with peripheral artery disease and participants with normal ankle-brachial index. *Vasc Medicine* 2016, 21 (5), 437–444.
38. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, et al. Association of galectin-3 with markers of myocardial function, atherosclerosis, and vascular fibrosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Cardiology* 2019, 42, (1), 62–68.
39. Aksan G, Gedikli O, Keskin K, et al. Is galectin-3 a biomarker, a player-or both-in the presence of coronary atherosclerosis. *J. Investigative Medicine* 2016, 64 (3), 764–770.
40. Pei C, Zhang Y, Wang P, et al. Berberine alleviates oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage activation by downregulating galectin-3 via the NF- κ B and AMPK signaling pathways. *Phytotherapy Research* 2018, 33 (2), 294–308.
41. Tabas I, Cardena GG and Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *Journal of Cell Biology* 2015, 209 (1), 13–22.
42. Li JB, Wang HY, Yao Y, et al. Overexpression of microRNA-138 alleviates human coronary artery endothelial cell injury and inflammatory response by inhibiting the PI3K/Akt/eNOS pathway. *J Cellular and Molecular Medicine* 2017, 21 (8), 1482–1491.
43. Zhang S, Guo C, Chen Z, et al. Vitexin alleviates ox-LDL-mediated endothelial injury by inducing autophagy via AMPK signaling activation. *Molecular Immunology* 2017, 85, 214–221.
44. Chen X, Lin J, Hu T et al. Galectin-3 exacerbates ox-LDLmediated endothelial injury by inducing inflammation via integrin β 1-RhoA-JNK signaling activation. *Journal of Cellular Physiology* 2019, 234 (7), 10990–11000.
45. Ou HC, Chou WC, Hung CH et al. Galectin-3 aggravates ox-LDL-induced endothelial dysfunction through LOX-1 mediated signaling pathway. *Environmental Toxicology* 2019, 34 (7), 825–835.
46. Yu LG, Wang L, Shi ZY, Guo XL. Roles of galectin-3 in metabolic disorders and tumor cell metabolism. *International J.Biological Macromolecules* 2020, 142, 463-473.
47. Tian L, Chen K, Cao J, et al. Galectin-3 induces the phenotype transformation of human vascular smooth muscle cells via the canonical Wnt signaling. *Molecular Medicine Reports* 2017, 15 (6), 3840–3846.
48. Tian L, Chen K and Han Z. Correlation between Galectin-3 and Adverse Outcomes in Myocardial Infarction Patients: A Meta-Analysis. *Cardiology Research and Practice* Volume 2020, Article ID 7614327, 7 pages.
49. Menini S, Lacobini C, Ricci C, et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. *Cardiovas Research* 2013, 100 (3), 472–480.
50. Gong M, Cheung A, Wang QS, et al. Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020, 34 (3), e23104.

Bölüm 16

BAKIR METABOLİZMASI

Muhammet ÇELİK¹

BAKIR

Bakır, Cu ile gösterilen, atom numarası 29 ve atom ağırlığı 63.54 olan bir eser elementtir. Organizmada hem +1 hem de +2 değerlikli olarak bulunur. Bu özellikleri sayesinde redoks tepkimelerine katılır. Yüksek elektron afiniteleri nedeniyle, organik moleküllere güçlü bir şekilde bağlanır(1).

Bakır, sitoplazmada süperoksit dismutaz, mitokondride sitokrom oksidaz, sekretuar veziküllerde tirozinaz ve dopamin beta hidroksilaz gibi bir çok enzimin kofaktörünü oluşturur⁽²⁾.

BAKIRIN ABSORBSİYONU, TAŞINMASI VE DEPOLANMASI

Bakır (Cu) emilimi diyet içeriği ve birçok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterir. Emilim işlemi kompleks bir süreçtir. Bakır emilimi başlıca ince bağırsakta özellikle de duodenumda gerçekleşirken küçük bir kısmı da midede gerçekleşir(3). Bakır emilimini askorbik asit ve L-amino asitler artırırken fitat, çinko ve molibden azaltır(4).

İntestinal hücrelerden Cu'nun taşınması integral membran proteini olan CTR1 aracılığıyla gerçekleşir. CTR1 Cu için oldukça spesifik bir proteindir(5,6) (Şekil 1). CTR1 bakır miktarına bağlı olarak düzenlenir. Vücuttaki bakır miktarı arttığında CTR1'in klatriin aracılı endositozla hücre içine alımı sonucu bakır emilimi azalır(2).

Diyetle alınan bakır, Cu⁺² formunda bulunur. Emilim için Cu⁺¹ formuna dönüştürülmesi gereklidir. Cu⁺²'nin Cu⁺¹'e dönüşümü metalloedüktazlar (duodenal sitokrom b (Dcytb) ve bakır redüktaz vb) aracılığıyla sağlanır (3,4).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, drmuhammetcelik@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry of Molecular Diagnostics. 5th edition. Elsevier; 2012.
2. Nishito Y, Kambe TJ. Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview. *Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo). 2018;64(1):1-7. doi:10.3177/jnsv.64.1
3. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, Toxicity and Oxidative Stress. *Curr Med Chem*. 2005; 12 (10): 1161-1208. doi: 10.2174/0929867053764635.
4. Grdl F. *Tibbi Biyokimya*. Drdnc baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2019.
5. Kalinowski DS, Stefani C, Toyokuni S, et al. Redox Cycling Metals: Pedaling Their Roles in Metabolism and Their Use in the Development of Novel Therapeutics. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Apr;1863(4):727-48. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.026.
6. Verwilt P, Sunwoo K, Kim JS. The Role of Copper Ions in Pathophysiology and Fluorescent Sensors for the Detection Thereof. *Chem Commun (Camb)*. 2015 Apr 4;51(26):5556-71. doi: 10.1039/c4cc10366a.
7. Arredondo M, Núñez MT. Iron and Copper Metabolism. *Mol Aspects Med*. 2005 Aug-Oct;26(4-5):313-327. doi: 10.1016/j.mam.2005.07.010.
8. Bhagavan NV, Ha CE. *Essentials of Medical Biochemistry*. 2nd edition. Elsevier; 2015.
9. Satyanarayana U, Chakrapani U. *Biochemistry*. 4th edition. Elsevier; 2013.
10. Naik P. *Essentials of Biochemistry*. 2nd edition. Jaypee; 2012
11. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 23th edition. Elsevier; 2012.
12. Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W. Inherited Copper Transport Disorders: Biochemical Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Curr Drug Metab*. 2012, Mar;13(3):237-250. doi: 10.2174/138920012799320455.
13. Lopez MJ, Royer A, Shah NJ. *Biochemistry, Ceruloplasmin*. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554422/> (Son erişim tarihi: 21.03.2021).
14. Mayo Clinic Laboratories. Copper, Serum. 2021 <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/8612> (Son erişim tarihi: 21/03/2021).
15. Mayo Clinic Laboratories. Copper, 24 hour, Urine. 2021 <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/8590> (Son erişim tarihi: 21/03/2021).

Bölüm 17

İMMÜNOKİMYASAL YÖNTEMLER

Esra FIRAT OĞUZ¹

İmmünokimyasal yöntemler klinik laboratuvarlarda hormonlar, serum proteinleri, enfeksiyöz etkenlere veya allerjenlere karşı oluşan antikorlar ve kötüye kullanılan ilaçların analizinde kullanılırlar. Son yıllardaki yeni gelişmelerle birlikte ticari olarak geliştirilmiş immünokimyasal yöntemler, pek çok analitin ölçümünde kullanılabilmesi ile birlikte hızlı ve efektif olması nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir (1).

İmmünokimyasal yöntemlerin çoğu ön işlem gerektirmez, tam otomatik analizörlerde kullanılabilir. Ölçüm için gereken numune hacmi oldukça azdır (10-100 µL), sonuçlar 20-30 dakika gibi kısa sürede raporlanabilir. Ayrıca reaktiflerin analizörlerin içinde saklanabilmesi, çoğu yöntemin kalibrasyon eğrisinin 1-2 ay stabil kalabilmesi ve yüksek sensitivite, spesifitelerinin olması immünokimyasal yöntemlerin avantajları arasındadır (1).

ANTİJEN-ANTİKOR REAKSİYONU

İmmünokimyasal yöntemler antijen veya antikorların saptanması için kullanılabilir. Antijen/antikor saptanması için sorumlu antikor/antijen reaktif olarak hazırlanmalıdır. İmmünokimyasal yöntemlerin sensitivitesi yeni sinyal saptayıcı sistemlerin ve katı faz teknolojisinin gelişimiyle daha da artmıştır. Küçük moleküller olarak haptenlerin, makromoleküller olarak protein ve protein komplekslerinin ve allerjenlere, enfeksiyöz ajanlara, otolog antijenlere karşı oluşan antikorların saptanması için kullanılabilir (1).

İmmünokimyasal yöntemler, antikorun (Ab) antijeni (Ag) tanıyarak bağlanma prensibine dayanan spesifik tanıma özellikleri ile klinik laboratuvar testlerinin mevcut yöntemlerine eklenerek, geniş çapta kullanılan analitik araçlar haline gelmiştir (1, 2).

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, dr_esrafirat@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Turhan T, editor. *Tibbi Laboratuvarında Doğru Sonuç: Hataların Tespiti ve Düzeltilmesi için Rehber*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2015.
2. Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE, editors. *Clinical Chemistry Techniques, Principles, Correlations*. 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
3. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495-7.
4. McPherson RA, Pincus MR, editors. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2011.
5. Komissarenko SV, Avrameas S. (Properties of immunoabsorbents prepared by antigen coupling to glutaraldehydeactivated polyacrylamide gel, BrCN-activated Sepharose and by copolymerization of antigens by glutaraldehyde). *Ukrainskii biokhimicheskii zhurnal*. 1978;50(4):500-11.
6. Nakane PK, Pierce GB, Jr. Enzyme-labeled antibodies: preparation and application for the localization of antigens. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 1966;14(12):929-31.
7. Kitagawa T, Fujitake T, Taniyama H, Aikawa T. Enzyme immunoassay of viomycin. New cross-linking reagent for enzyme labelling and a preparation method for antiserum to viomycin. *Journal of biochemistry*. 1978;83(5):1493-501.
8. Yalow RS. The effects of alpha-particle irradiation on I 131-labeled iodotyrosines. *Radiation research*. 1959;11(1):30-7.
9. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*. 1971;8(9):871-4.
10. van Weeman BK, Schuurs AH. The influence of heterologous combinations of antiserum and enzyme-labeled estrogen on the characteristics of estrogen enzyme-immunoassays. *Immunochemistry*. 1975;12(8):667-70.
11. Thorpe SJ, Feizi T. Species differences in the expression of carbohydrate differentiation antigens on mammalian blood cells revealed by immunofluorescence with monoclonal antibodies. *Bioscience reports*. 1984;4(8):673-85.
12. Baeyens WR, Schulman SG, Calokerinos AC, Zhao Y, Garcia Campana AM, Nakashima K, et al. Chemiluminescence-based detection: principles and analytical applications in flowing streams and in immunoassays. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 1998;17(6-7):941-53.
13. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2006.

Bölüm 18

D-DİMER ÖLÇÜMÜ VE KLİNİK KULLANIMI

Gamze AVCIOĞLU¹

D-dimer, şu 3 enzimin etkisinden kaynaklanan fibrin pıhtılarının degradasyonunun spesifik bir ürünüdür: (a) fibrinojeni fibrin pıhtılarına dönüştüren pıhtılaşma kademesinin aktivasyonundan üretilen trombin; (b) fibrin monomerleri arasındaki kovalan bağlar vasıtasıyla fibrin pıhtılarını çapraz bağlayan aktive faktör XIII; ve (c) çapraz bağlı fibrini bozan nihai fibrinoliz enzimi olan plazmin (1,2). Pıhtı oluştuğunda faktör XIII ile çapraz bağlanan kovalan bağlı iki fibrin D fragmanından oluşur (3). Bu fragmanlar ise D-dimer yöntemlerinde monoklonal antikorlar (MoAbs) tarafından hedeflenen spesifik epitoplara oluşmaktadır. Bu epitoplara karşı oluşturulan MoAbs, çapraz bağlı fibrin ile reaksiyona girer, ancak fibrinojen bozunma ürünleri veya çapraz bağlanmamış fibrin bozunma ürünleri ile reaksiyona girmez. Böylece D-dimerin fibrin oluşumu ve stabilizasyonunun bir biyobelirteci olarak özgüllüğünün yüksek olmasını sağlar (4,5).

D-DİMER ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

D-dimer ölçüm süreci 2 aşamada oluşmaktadır; (i) D-dimer fragmanları MoAbs tarafından yakalanır, (ii) D-dimere bağlanan MoAbs'lar tespit edilerek kantite edilir. Yakalama antikorları mikropılaka kuyularına, membran veya lateks boncuk veya kırmızı kan hücresi yüzeyine immobilize edilir. Saptama antikorları işaretlenir ve yakalanan D-dimer bağlandıktan sonra kolorimetrik olarak belirlenir veya floresan bir reaksiyon üretebilir veya aglütinasyonu indüklemek için boncuk veya kırmızı kan hücresi gibi büyük bir partiküle bağlanabilir. Sandviç bazlı yöntemlerde, yakalama ve saptama antikorları, D-dimer molekülü üzerindeki farklı epitoplara için özgünlüğe sahip olabilmektedir. Bir D-dimer molekülünün, bu tür yöntemlerle saptanması için mevcut iki farklı epitopa sahip olması gerektiği belirtilmiştir (6). Aglütinasyon temelli yöntemlerde ise, aynı monoklonal antikor hem yakalama hem de saptama antikor olarak işlev görmektedir. Bu testlerle yalnızca birden fazla özdeş epitopa sahip D-dimer fragmanları yakalanır (6).

¹ Uzm. Dr., Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği, gamzeeavcioglu@gmail.com.

olasılık durumunda negatif D-dimer sonucu ile şüpheli kişilerde VTE dışlanabilmektedir. Bununla birlikte, birçok hastalık veya durumda D-dimer seviyelerindeki artış (yani yaşlanma, iltihaplanma, kanser, böbrek yetmezliği) göz önüne alındığında, D-dimer sonucunun pozitif olması durumunda VTE'yi doğrulamak için görüntüleme testleri yapılmalıdır

VTE'yi güvenli bir şekilde dışlamak için yaşa göre ayarlanmış eşik değerlerin kullanımının, NPV'yi önemli ölçüde bozmadan PPV'yi önemli ölçüde artırdığı, dolayısıyla düşük klinik olasılığı olan yaşlı hastalarda D-dimer ölçümünün klinik yararlılığını iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu yaşa göre ayarlanmış cut-off değerler bazı kılavuzlarda onaylanmış olsa da, birçok laboratuvar hala bunları kullanmamaktadır. Bu nedenle, bu tavsiyelerin uygulanması için büyük çabalara ihtiyaç vardır.

D-dimer ölçümü, hastanede yatan hastalarda VTE nüksü riskini ve VTE riskini tahmin etmek ve DİK'i teşhis etmek ve izlemek için de yararlıdır. D-dimerin diğer kullanım endikasyonları için (yani periferik arter hastalığının takibi, intrakardiyak trombus taraması) daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

D-dimer analizinde çok sayıda yöntem bulunmaktadır ve yöntemler arasındaki varyasyon da fazladır. Kullanılan immün yöntemlerin heterojenliği ve standardizasyon/harmonizasyon eksikliği nedeniyle, VTE algoritma stratejilerinde uygulanmadan önce kullanılan D-dimer yönteminin analitik ve klinik performanslarının mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca D-dimer ölçümleri arasında standardizasyon/harmonizasyon sağlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gaffney PJ. Fibrin degradation products: a review of structures found in vitro and in vivo. Ann N Y Acad Sci 2001;936:594-610.
2. Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. Thrombosis and haemostasis 2003;89:409-19.
3. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. Int J Lab Hematol 2017;39:98-103.
4. Rylatt D, Blake A, Cottis L, Massingham D, Fletcher W, Masci PP, et al. An immunoassay for human D dimer using monoclonal antibodies. Thrombosis research 1983;31:767-78.
5. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. Clinical Chemistry 2011;57:1256-62.
6. D-dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2000. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New.

7. Oude Elferink RF, Loot AE, Van De Klashorst CG, Hulsebos-Huygen M, Piersma-Wichers M, Oudega R. Clinical evaluation of eight different D-dimer tests for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2015;75:230-38.
8. Elf J, Strandberg K, Svensson P. Performance of two relatively new quantitative D-dimer assays (Innovance D-dimer and AxSYM D-dimer) for the exclusion of deep vein thrombosis. *Thrombosis research* 2009;124:701-05.
9. Favresse J, Lippi G, Roy P-M, Chatelain B, Jacqmin H, Ten Cate H, et al. D-dimer: Pre-analytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2018;55:548-77.
10. Olson JD, Cunningham MT, Higgins RA, Eby CS, Brandt JT. D-dimer: simple test, tough problems. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2013;137:1030-38.
11. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2007;5:296-304.
12. Quality assurance in hemostasis: the perspective from the College of American Pathologists proficiency testing program. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2007. Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
13. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2009;113:2878-87.
14. Pernod G, Wu H, de Maistre E, Lazarchick J, Kassiss J, Aguilar C, et al. Validation of STA-Liatest D-Di assay for exclusion of pulmonary embolism according to the latest Clinical and Laboratory Standard Institute/Food and Drug Administration guideline. Results of a multicenter management study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2017;28:254.
15. Giannitsis E, Mair J, Christersson C, Siegbahn A, Huber K, Jaffe AS, et al. How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2017;6:69-80.
16. Mountain D, Jacobs I, Haig A. The VIDAS D-dimer test for venous thromboembolism: a prospective surveillance study shows maintenance of sensitivity and specificity when used in normal clinical practice. *The American journal of emergency medicine* 2007;25:464-71.
17. Boeer K, Siegmund R, Schmidt D, Deufel T, Kiehntopf M. Comparison of six D-dimer assays for the detection of clinically suspected deep venous thrombosis of the lower extremities. *Blood coagulation & fibrinolysis* 2009;20:141-45.
18. Lippi G, Cervellin G, Casagrande I, Morelli B, Testa S, Tripodi A. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2014;52:621-28.
19. Longstaff C, Adcock D, Olson JD, Jennings I, Kitchen S, Mutch N, et al. Harmonisation of D-dimer—A call for action. *Thrombosis Research* 2016;137:219-20.
20. Demir M, Erdemli B, Kurtoglu M, Öngen G. Ulusal venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavi kılavuzu. İstanbul: Diasan basımevi 2010.
21. Edgington T, Curtiss L, Plow E. A linkage between the hemostatic and immune systems embodied in the fibrinolytic release of lymphocyte suppressive peptides. *The Journal of Immunology* 1985;134:471-77.

22. Freyburger G, Trillaud H, Labrousse S, Gauthier P, Javorschi S, Grenier N. Rapid ELISA D-dimer testing in the exclusion of venous thromboembolism in hospitalized patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2000;6:77-81.
23. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emergency Medicine Journal* 2003;20:319-25.
24. Noyan T. D-dimer testing in clinical diagnosis and laboratory practice. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2012;10:35-40.
25. Bounameaux H, Cirařici P, de Moerloose P, Schneider P-A, Slosman D, Reber G, et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *The Lancet* 1991;337:196-200.
26. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine* 2003;349:1227-35.
27. AK B. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneęi Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri 200896-127.
28. Members ATF, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal* 2014;35:3033-80.
29. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I-4-I-8.
30. Altıntaş F, Kocadal O. Venöz tromboemboli-güncel kılavuz önerileri. *TOTBİD DERGİSİ* 500.
31. Perrier A, Roy P-M, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier A-L, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine* 2005;352:1760-68.
32. Perrier A, Roy P-M, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier A-L, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *The American journal of medicine* 2004;116:291-99.
33. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
34. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet* 2008;371:1343-52.
35. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism: a systematic review of management outcome studies. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews (Internet)* 2009.
36. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Critical care medicine* 2005;33:S294-S300.
37. Pillny M, Sandmann W, Luther B, Müller BT, Tutschek B, Gerhardt A, et al. Deep venous thrombosis during pregnancy and after delivery: indications for and results of thrombectomy. *Journal of vascular surgery* 2003;37:528-32.

38. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;3:268-71.
39. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clinical chemistry* 2005;51:825-29.
40. Yaşar Z, Talay F. Gebelikte tromboembolik hastalıklara tanısal yaklaşım. *Abant Tıp Dergisi*;4:302-08.
41. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of internal medicine* 1998;129:1044-49.
42. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, Srzentic S, Mandic V, Djordjevic V, et al. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010;148:27-30.
43. Levi M. Pathogenesis and treatment of DIC. *Thrombosis research* 2005;115:54.
44. Taylor Jr F. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
45. BAYIK M. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (YDP).
46. Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal* 2006;4:4.
47. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Critical care medicine* 2007; 35:2191-95.
48. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Griesshammer M, Brenner H. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2001;21:1701-05.
49. Shimony A, Filion KB, Mottillo S, Dourian T, Eisenberg MJ. Meta-analysis of usefulness of d-dimer to diagnose acute aortic dissection. *The American journal of cardiology* 2011;107:1227-34.
50. Cui J-s, Jing Z-p, Zhuang S-j, Qi S-h, Li L, Zhou J-w, et al. D-dimer as a biomarker for acute aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2015;94.
51. Brown MD, Newman DH. Evidence-based emergency medicine. Can a negative D-dimer result rule out acute aortic dissection? *Annals of emergency medicine* 2011;58:375-76.
52. Zorlu A, Akkaya E, Altay H, Bektasoglu G, Turkdogan KA, Sincer I, et al. The relationship between D-dimer level and the development of atrial fibrillation in patients with systolic heart failure. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2012;33:343-48.
53. Cohen A, Ederhy S, Meuleman C, Di Angelantonio E, Dufaitre G, Boccara F. D-dimers in atrial fibrillation: a further step in risk stratification of thrombo-embolism?: Oxford University Press, 2007.
54. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2020;18:844-47.
55. Ji X-y, Ma Y, Shi N-n, Liang N, Chen R-b, Liu S-h, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of COVID-19 patients with stroke in China: A multicenter retrospective study. *Phytomedicine* 2020;81:153433.

56. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Annals of internal medicine* 2020;173:268-77.
57. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *New England Journal of Medicine* 2020;382:e60.
58. Qin C, Zhou L, Hu Z, Yang S, Zhang S, Chen M, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with a history of stroke in Wuhan, China. *Stroke* 2020;51:2219-23.
59. Breakey N, Escher R. D-dimer and mortality in COVID-19: a self-fulfilling prophecy or a pathophysiological clue? *Swiss medical weekly* 2020;150.
60. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain, behavior, and immunity* 2020;87:115-19.
61. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet* 2020;395:1054-62.
62. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Laboratory medicine* 2016;47:90-102.
63. Stricker H. Venous thromboembolism and cancer: pathophysiology and incidence. *Vasa* 2014;43:239-43.
64. Adverse impact of venous thromboembolism on patients with cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2014. Thieme Medical Publishers.
65. Schouten HJ, Geersing G, Koek H, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2013;346:f2492.

Bölüm 19

COVID-19'DA KOAGÜLOPATİ

Hediye Çiğdem ŞİMŞEK¹

GİRİŞ

Yeni koronavirüs kaynaklı şiddetli akut solunum sendromu (COVID- 19 veya SARS- CoV-2) salgını ilk olarak Aralık 2019'da bildirilmiştir. Üç ay sonra, Dünya Sağlık Örgütü COVID-19'u küresel bir pandemi olarak ilan etmiştir. COVID-19 dünya çapında 5 Mart 2021 itibarıyla 2,564,560 insanın ölümünden sorumludur (1). Koagülopati ve tromboembolik olaylar COVID-19'un karakteristiğidir ve kötü prognostik faktörler olarak kabul edilir (2). Semptomlar solunum sıkıntısından çoklu organ yetmezliğine kadar değişebilir. İmmün ve enflamatuvar süreçlerin bozulması, COVID-19 patogenezinin ve ciddiyetinin ana belirleyicisidir. Şiddetli COVID-19, aşırı üretilen proenflamatuvar sitokin fırtınası, hiperkoagülasyon (hiper pıhtılaşma), vasküler aşırı geçirgenlik, çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüm riskiyle sonuçlanmaktadır. Bu bulgular yüksek bildirilen venöz tromboembolizm (VTE), pulmoner emboli (PE) ve pulmoner in situ tromboz prevalansı ile desteklenmektedir (3,4) .

Koagülopati, tromboz ve çoklu organ yetmezliği ile şiddetli hastalık gelişiminin yanında bir sitokin fırtınasının da eşlik edebildiği belirgin bir enflamatuvar reaksiyondur. Standart bir viral enfeksiyon genellikle enfeksiyona karşı koordine bir tepkiyi tetikler, ancak bazı durumlarda, çeşitli konak dokulara zarar veren aşırı bir bağışıklık tepkisi gelişebilir. Bu yoğun immün reaksiyon, IL-1, IL-6, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve kemokinlerin yükselmesi ile karakterizedir. Enflamatuvar reaksiyon, endotelde aktivasyon ve hasar, doku faktörü, faktör VIIa yolu ile pıhtılaşmanın başlaması, trombosit ve beyaz kan hücrelerinin aktivasyonu, doğal antikoagülan yollarda düzensizlik ve fibrinoliz dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla tromboza neden olabilir (5).

¹ Uz.Dr. Hediye Çiğdem ŞİMŞEK Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı /Tıbbi Biyokimya Uzmanı cigdemmsimsek@gmail.com

patomekanizması, DIC, trombotik mikroanjiyopati veya HPS'den belirgin şekilde farklı görünmektedir ve daha fazla çalışma ile COVID-19 koagülopati patomekanizmasının aydınlatılması gerekmektedir. Mevcut bilgilere dayalı olarak COVID-19 enfeksiyonunda beklenen laboratuvar bulguları; yükselmiş D-Dimer seviyeleri, artmış fibrin yıkım ürünleri, hafif uzamış PT, trombositopeni (hafif) ve yükselmiş ferritin düzeyleri olarak belirtilmiştir (16).

SONUÇ

Şu anda şiddetli COVID-19'un sıklıkla koagülopati ile ilişkili sistemik bir hastalık olduğuna dair kapsamlı kanıtlar bulunmaktadır. Viral enfeksiyon, endotel disfonksiyonunu ve sistemik enflamatuvar yanıtı ortaya çıkarır. Sonuçta prokoagülan ve antikoagülan homeostatik yollar arasındaki denge bozulur. Bu tromboenflamasyon, SARS-CoV-2 hastalığının şiddeti ve prognozu ile ilişkilidir. COVID-19 ile ilişkili koagülopati yönetiminin önemi yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. COVID-19'da koagülasyon testleri ile birlikte enflamatuvar parametrelerin de izlenmesi tavsiye edilmiştir. Ayrıca COVID-19'da, tek tip tedavi yerine patofizyolojik duruma göre farklı tedavi yöntemlerinin kullanılması tavsiye edilmiştir⁽³³⁾. Bu bağlamda klinik bulgular ve laboratuvar verileri, şiddetli/kritik COVID-19 hastalarında koagülopati yönetimini daha iyi optimize etmemize yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. (WHO2021) WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard Erişim:5 Mart 2021 <https://covid19.who.int/table>
2. Kamel A, Sobhy M, Magdy N, Sabry N, (2020). Anticoagulation outcomes in hospitalized Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. J.Med. doi:10.1002/rmv.2180
3. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 2020 Jul;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
4. Jose RJ, Manuel A, COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respir Med. 2020;8(6): e46-e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2).
5. Szegedi I, Orbán K, Csiba L, & Bagoly Z (2020). Stroke as a Potential Complication of COVID-19-Associated Coagulopathy: A Narrative and Systematic Review of the Literature. J. Clin. Medicine,2020; 9(10), 3137.doi:10.3390/jcm9103137
6. FeiY, Tang N, Liu H, & Cao W.(2020). Coagulation dysfunction: A hallmark in COVID-19. 2020 Oct 1;144(10):1223-1229. Archives of Path. & Lab. Medicine.doi:10.5858/arpa.2020-0324-sa

7. Paliogiannis P, Mangoni A, Dettori P (2020). D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Public Health*, 8Front Public Health 2020 Aug 4;8:432. doi: 10.3389/fpubh.2020.00432.
8. Baris G, Adem A, Omer B Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis *J Emerg Med* 2021 Jan;39:173-179. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.018.
9. Juan G, Stephanian C, Maria M *Curr Probl Cardiol .Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19: 100742*. Volume 46, Issue 3, March 2021, 100742 doi: 10.1016 / j.cpcardi-ol.2020.100742
10. American Society Of Hematology (2021) Erişim: 5 Mart 2021 <https://www.hematology.org/covid19/covid-19-and-coagulopathy>
11. Lin J, Yan H, Chen H, He C, COVID-19 and Coagulation Dysfunction in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Med. Virology*. 2020;1–11. doi: 10.1002/jmv.26346.
12. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, & Rodríguez A (2020). Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Medicina Intensiva*.doi:10.1016/j.medin.2020.06.006
13. Xiaolin Z, Xue Y, Hongmei J Coagulopathy in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis *Aging (Albany NY)*. 2020 Dec 31; 12(24): 24535–24551. doi: 10.18632/aging.104138
14. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2020;50:54–67. doi: 10.1007/s11239-020-021343.
15. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter A, Cools-Lartigue J Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med*. 2020;217:e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
16. Szegedi I, Orbán-Kálmándi R., Csiba L, & Bagoly Z. (2020). Stroke as a Potential Complication of COVID-19-Associated Coagulopathy: A Narrative and Systematic Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 3137.doi:10.3390/jcm9103137
17. Ruan Q, Yang K, Wang W Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
18. Noppacharn U, Chatphatai M, Darintr S *Clin Appl Thromb Hemost Systemic Coagulopathy in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis*. 2021 Jan-Dec; 27: doi: 10.1177/1076029620987629
19. Zhang A, Leng Y, Zhang Y, Wu K (2020). Meta-Analysis of coagulation parameters associated with disease severity and poor prognosis of COVID-19 *International J.Infectious Diseases*. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.021
20. Lili L, Min X, Mengyi D et al. Early coagulation tests predict risk stratification and prognosis of COVID-19 *Aging (Albany NY)*. 2020 Aug 31; 12(16): 15918–15937. doi: 10.18632/aging.103581
21. Wu C, Chen X, Cai Y Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;1 10. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
22. Nugroho J, Wardhana A, Maghfirah I, (2020). Relationship of D-dimer with severity and mortality in SARS-CoV-2 patients : A meta-analysis. *International Journal of Laboratory Hematology*. doi:10.1111/ijlh.13336

23. Juan G.-Mesa, Stephania C, Maria M Curr Probl Cardiol Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 2021 Mar;46(3):100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742.
24. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: unanswered questions. J. Thromb Haemost. 2020; 18:1514–16. 10.1111/jth.14832
25. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. Thromb Haemost. 2020; 120:998–1000. Doi:10.1055/s-0040-1710018
26. Yang X, Yu Y, Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020; 8:475–481. Doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
27. Han H, Yang L, Liu R Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020; 58:1116–20. Doi:10.1515/cclm-2020-0188
28. Levi M, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful. Blood Rev. 2011; 25:33–37. Doi:10.1016/j.blre.2010.09.002
29. Campbell CM, Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis. Circulation. 2020;141:1739-1741.doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419
30. American Society of Hematology COVID-19 resources (2021) Erişim: 5 Mart 2021 <https://www.hematology.org/covid-19>
31. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. QJM. 2003;96(10):711-729.
32. Muhammad A, Nooreen H, Hasan S Hematological characteristics of patients in coronavirus 19 infection: a systematic review and meta-analysis J Community Hosp Intern Med Perspect 2020 Oct 29;10(6):508-513.doi: 10.1080/20009666.2020.1808360.
33. Iba T, Connors M, Levy J, The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 Inflamm Res 2020 Dec;69(12):1181-1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.

Bölüm 20

COVID-19 VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Hediye Çiğdem ŞİMŞEK¹

GİRİŞ

Koronavirus hastalığı (COVID-19), 2019'da yeni bir koronavirüsün neden olduğu, ağır akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 olarak (SARS-CoV-2), Aralık 2019'da Wuhan'da, (Çin) ortaya çıkmıştır. 2002 salgınına neden olan SARS-CoV'nin aksine, SARS-CoV-2, vakalarının sayısındaki hızlı küresel artıştan da anlaşılacağı üzere daha yüksek bir bulaşma riski sergilemektedir. Bilirilen vakalarda, SARS-CoV-2'nin bir kişiden diğerine başlıca solunum damlacıkları yoluyla bulaştığı belirtilmiştir (1). COVID-19, ya asemptomatik üst solunum yolu enfeksiyonu ya da akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile ilişkili potansiyel olarak ölümcül atipik pnömoni semptomları ve bazı bireylerde ölümüne neden olabilir. ARDS, enflamatuvar hücrelerde hızlı artış, pulmoner ödem, şiddetli hipoksi ve solunum yetmezliği ile karakterize yüksek mortalite oranına (%30-60) sahip bir akut akciğer hasarı şeklidir. Hastalık başlangıçta hafif bir solunum hastalığı olarak ortaya çıkar, sonrasında viral interstisyel pnömoniye dönüşebilir ve bu da yetişkinlerin %10-15'inde akut solunum sıkıntısı sendromu ve çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir (2).

ACE2'nin SARS-CoV-2 de S-protein bağlanması için anahtar reseptör olduğu kanıtlanmıştır. Daha ileri çalışmalar, SARS-CoV-2 spike glikoproteininin ACE2'ye bağlanma afinitesinin, SARS-CoV'nin ACE2'ye olan afinitesinden 10 ila 20 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (3). SARS-CoV-2, tek sarmallı, zarflı RNA virüsüdür. Koronavirüs, S-proteini aracılığıyla hedef hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır, ardından çoğalmak için konakçı hücrelere girer ve enfeksiyona neden olur. Koronavirüsün S-proteini, S1 ve S2 olmak üzere iki işlevsel birim içerir. S1, SARS-CoV-2'nin konak reseptörü olduğu bulunan ACE2'ye doğrudan bağlanan reseptör bağlanma alanını içerir. S2, konakçı hücre membranı ile füzyondan sorumludur (4). ACE2, çeşitli organ ve

¹ Uz. Dr., Hediye Çiğdem ŞİMŞEK Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı / Tıbbi Biyokimya Uzmanı cigdemmsimsek@gmail.com

bir reseptör antagonisti) sHLH tanısı alan hastaların solunum fonksiyonlarını iyileştirebileceğini belirtmişlerdir. Şiddetli COVID-19 hastalarında artan D-dimer, ferritin, CRP ve PCT düzeylerinin anakinra tedavisi ile azaldığını gözlemlemişlerdir. H skoru ölçümünde AST, fibrinojen trigriserid testlerinin yanında ferritin seviyeleri de takip edilmiştir. Bu nedenle, bu çalışmada seri ferritin ölçümlerinin yalnızca hiperenflamasyon durumunun izlenmesine yardımcı olmakla kalmadığı, aynı zamanda tedavi yanıtını da gösterdiği belirtilmiştir (41).

SONUÇ

Laboratuvar tıbbının birçok hastalığın erken teşhisi ve tedavi takibinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. COVID-19 hastalarında şiddetli hastalığı karakterize eden patolojik sitokin salınım sendromu, adaptif hücresel bağışıklığın down regülasyonu, artmış trombotik risk, akciğer ve kardiyomiyosit hasarı gibi çok sayıda patolojik durum bulunur. COVID-19'un bu patolojik özellikleri bağlamında, düzeyleri değişebilen ve hastaların tanı ve tedavi yönetiminde klinik karar verme konusunda bilgi verebilen biyokimyasal testler önem taşımaktadır. Bazı biyobelirteçler prognostiktir, hastalığın erken evresinde ölçülebilirler, iyi veya kötü prognoza işaret edebilirler. Şiddetli hastalığı olan ve erken dönemde daha agresif tedaviye yönlendirilmesi gereken hastaların belirlenmesine yardımcı olurlar. COVID-19'da biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar testlerinin klinik faydalarının ve bunların birlikte nasıl kullanılabileceklerinin daha iyi bir şekilde anlaşılması, hastaların başarılı bir şekilde tedavi edilmesi için kritik önem taşımaktadır (5) .

KAYNAKLAR

1. Gul R, Uh-Hyun K, & Alfadda AA (2020). Renin angiotensin system at the interface of COVID-19 infection. E.J. Pharm. 173656. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173656
2. Michael Henry B, Benoit SW, Oliveira M, (2020). Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. Clin. Biochem. doi:10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012
3. Ni W, Yang X, Yang D, (2020). Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. Critical Care, 24(1).doi:10.1186/s13054-020-03120-0
4. Huang Y, Yang C, Xu X, Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19 Acta Pharmacol. Sinica vol. 41, pages1141-1149(2020) doi: 10.1038/s41401-020-0485-4
5. Weidmann D, Ofori K & Rai AJ. (2020). Laboratory Biomarkers in the Management of Patients With COVID-19. American J Clin Pathol 2021 Feb 11;155(3):333-342 doi:10.1093/ajcp/aqaa205

6. Gaze D C. Ann Clin Biochem 2020 May;57(3):202-205 On the Clinical utility of cardiac troponin measurement in COVID-19 Infection. Annals of Clinical Biochemistry: International J. Laboratory Medicine, 0004563220921888. doi:10.1177/0004563220921888
7. Imazio M, Klingel K, Kindermann I (2020). COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? Heart, heart-jnl-2020-317186.doi:10.1136/heartjnl-2020-317186
8. Babapoor S, Gill D, Walker J (2020). Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. Life Sciences, 117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723
9. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, (2020). Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. Cardiovascular Revascularization Medicine. Cardiovasc Revasc Med 2020 Aug 18;S1553-8389(20)30497-8.doi:10.1016/j.carrev.2020.08.028
10. Zheng-Y, Ma-T, Zhang J-Y, & Xie X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology 2020 May;17(5):259-260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5
11. Chen C, Jiangtao Y, Ning Z, Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. Chinese J Cardiol. 2020;48:E008. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497-506 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
13. Pranata R, Huang I, Lukito AA Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. postgradmedj-2020-137884.doi:10.1136/postgradmedj-2020-137884
14. Gao L, Jiang D, Wen X, Cheng X Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. Respiratory Research, 21(1).doi:10.1186/s12931-020-01352-w
15. Paula M, Graham L, Tomás P COVID-19 in adults: test menu for hospital blood science laboratories, Ir J Med Sci. 2020 May 18 : 1-6.doi: 10.1007/s11845-020-02252-0
16. Li X, Pan X, Li Y, An N Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. Critical Care, 24(1).doi:10.1186/s13054-020-03183-z
17. Liang C, Sha Z , Xi L Myocardium injury biomarkers predict prognosis of critically ill coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients Palliat Med 2020 Nov;9(6):4156-4165. doi: 10.21037/apm-20-2112.
18. Parohan M, Yaghoubi S, & Seraji A (2020). Cardiac injury is associated with severe outcome and death in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, 204887262093716.doi:10.1177/2048872620937165
19. Maria L, Elena S, Nicholas Z Prognosis of COVID-19: Changes in laboratory parameters Infez Med 2020 Jun 1;28(suppl 1):89-95.
20. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F & Abolghasemi H (2020). Laboratory Findings in COVID-19 Diagnosis and Prognosis. Clin. Chim. Acta.doi:10.1016/j.cca.2020.08.019
21. Shang W, Dong J, Ren Y (2020). The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. J.Med. Virology doi:10.1002/jmv.26031
22. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z (2020). Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. Annals of Clin. Microbio. and Antimicrobials, 19(1). doi:10.1186/s12941-020-00362-2

23. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, (2020). C-reactive protein correlates with CT findings and predicts severe COVID-19 early. *J.Med. Virology*. doi:10.1002/jmv.25871
24. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 14,175346662093717doi:10.1177/175346662093715
25. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D (2020). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J.Clin.Virology*, 104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370
26. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ (2020). Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy and Clin. Immunology*. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.008
27. Horby P, Lim W, Jonathan N Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 *Engl J Med* 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
28. Huang I, Pranata, R, Lim MA, Oehadian A (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 175346662093717. doi:10.1177/1753466620937175
29. Lippi G, & Plebani M (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*. doi: 10.1016/ j.cca.2020.03.004.
30. Bertolini A, van de Peppel, IP, Bodewes A, (2020). Abnormal liver function tests in COVID-19 patients: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology* 2020 Nov;72(5):1864-1872. doi:10.1002/hep.31480
31. Liu Y, Yang Y, Zhang C (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019- nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life* 63, doi:10.1007/s11427-020-1643-8
32. Zhang C, Shi L, & Wang FS (2020). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroent. & Hepatology* doi:10.1016/s2468-1253(20)30057-1
33. Parohan M Yaghoubi S, Seraj A Liver injury is associated with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol.* 2020;Available from: <https://doi.org/10.1111/hepr.13510>
34. Alqahtani SA, & Schattenberg JM (2020). Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroent. J.* 8(5), 509–519. doi:10.1177/2050640620924157
35. Cai Q, Huang D, Yu H (2020). Characteristics of Liver Tests in COVID19 Patients *J.Hepatology*. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.006
36. Kumar MP, Mishra S, Jha DK (2020). Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatology International*. doi:10.1007/s12072-020-10071-9
37. Gómez-Pastora J, WeigandM, KimJ, Wu X(2020). Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin. Chim. Acta*, 509,249–251.2020 Oct;509:249-251. doi:10.1016/j.cca.2020.06.033
38. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S (2020). Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J. Clin.Lab. Analysis*. 2020 Oct;34(10):e23618. doi:10.1002/jcla.23618
39. Brandon Michael H, Maria S, Benoit S. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019: a meta-analysis *Clin Chem Lab Med* 2020 Jun 25;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.

40. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit. Care Med.* 2016;44:275–281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
41. Dimopoulos G, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, (2020). favorable anakinra responses in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *cell host & microbe* Cell Host Microb 2020 Jul8;28(1):117 123.€1.doi:10.1016/j.chom.2020.05.007

Bölüm 21

GLİKE HEMOGLOBİN (HBA1C)

Funda EREN¹

Diyabet, gerek görülme sıklığının fazla olması gerek komplikasyonları nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte tüm toplumlarda özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. Dünyadaki diyabetli hasta sayısı her geçen yıl daha da fazla sayıya ulaşmaktadır (1). Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönem kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) ve tedavi maliyetini artıran komplikasyonlarından korunmak şarttır (2). Diyabet; tip 1, tip 2, gebelik diyabeti (gestasyonel diabetes mellitus, GDM) ve spesifik nedenlere bağlı diyabet olmak üzere başlıca dört gruba ayrılır. Diyabetli hastaların çoğunluğunu tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır (3).

Günümüzde dünyada yaygın olarak kullanılan diyabet tanı kriterleri American Diabetes Association (ADA) tarafından belirlenmiştir. Teşhis için kullanılan parametreler: glikemoglobin (HbA1c), açlık plazma glukozu (APG), semptomları olan rasgele yükselmiş glukoz veya anormal oral glukoz tolerans testi (OGTT). Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan hastalara, diyabet veya prediyabet için artmış risk taşıdığı söylenebilir (4) (Tablo 1).

¹ Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, fundakarakoyunlu@gmail.com

sensitiviteye sahip olması, hem de anormal hemoglobinlerin tespit edilebilmesi açısından önemlidir. Çeşitli çalışmalarda HPLC ile diğer ölçüm yöntemleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak immünokimyasal yöntemlerin sonuçlarının da kabul edilebilir olduğu, ancak HPLC yöntemlerinin analitik performansının daha iyi olduğu belirtilmiştir(17, 24, 25). Ancak HPLC yönteminin bazı dezavantajları da vardır. Triglicerid, bilirubin, üre düzeylerinin yüksek olması, kronik alkol alınması, opiyatlar gibi bazı ilaçların kullanılması HPLC yöntemi ile olduğundan daha düşük HbA1c değerleri elde edilmesine neden olabilir. HbA1c'nin eritrositlerin normal yaşam süresi olan ortalama 120 günlük glukoz düzeyini yansıttığı kabul edildiğine göre, eritrositlerin ömrünü kısaltan bazı hastalıklar da yöntemin ne olduğuna bakılmaksızın HbA1c değerlerinin olduğundan düşük bulunmasına neden olacaktır (26-29).

KAYNAKLAR

1. Atlas D. International diabetes federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2015.
2. TEMD. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 2020.
3. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2010;33 Suppl 1:S62-9. Epub 2010/01/29.
4. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes care. 2017;40(Suppl 1):S11-S24. Epub 2016/12/17.
5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes care. 2020;43(Suppl 1):S48-S65. Epub 2019/12/22.
6. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes care. 2019;42(Suppl 1):S46-S60. Epub 2018/12/19.
7. Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. Diabetes care. 2011;34(2):518-23. Epub 2011/01/29.
8. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. The New England journal of medicine. 1984;310(6):341-6. Epub 1984/02/09.
9. Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? The New England journal of medicine. 1984;310(6):384-5. Epub 1984/02/09.
10. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes care. 2002;25(2):275-8. Epub 2002/01/30.
11. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. Diabetologia. 2007;50(11):2239-44. Epub 2007/09/14.
12. Bucala R, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in diabetic renal and vascular disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1995;26(6):875-88. Epub 1995/12/01.

13. Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. Biochemical and biophysical research communications. 1975;67(1):103-9. Epub 1975/11/03.
14. Steffes MW, Sacks DB. Measurement of circulating glucose concentrations: the time is now for consistency among methods and types of samples. Clinical chemistry. 2005;51(9):1569-70. Epub 2005/08/27.
15. Hanas R, John G. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. Diabetes care. 2010;33(8):1903-4. Epub 2010/06/04.
16. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes care. 2009;32(7):1327-34. Epub 2009/06/09.
17. Demirezen ÖU, Uzunçan N, Bilgili S, Akşit M, İhtiyar AH, Esenlik Ö, et al. HbA1c Tay-ininde HPLC Yöntemlerinin Karşılaştırması. 2016;14(2):73-8.
18. Wettre S, von Schenck H. Batch to batch imprecision in the affinity chromatography assay of glycated hemoglobin. Clinical biochemistry. 1986;19(6):364-6. Epub 1986/12/01.
19. Bruns DE. Standardization, calibration, and the care of diabetic patients. Clinical chemistry. 1992;38(12):2363-4. Epub 1992/12/01.
20. Palfrey S, Labib M. A rapid automated method for measuring glycated haemoglobin on the Beckman CX7 analyser. Annals of clinical biochemistry. 1994;31 (Pt 3):293-5. Epub 1994/05/01.
21. Miedema K. Laboratory tests in diagnosis and management of diabetes mellitus. Practical considerations. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2003;41(9):1259-65. Epub 2003/11/06.
22. Aslan D, Yılmaztürk GC, Akalın N, Büyükbeşe MA, Sermez Y, Fenkçi S. Klinik laboratuvar test sonuçlarının uluslararası ve ulusal harmonizasyonu, standardizasyonu ve HbA1c örneği. Turkish Journal of Biochemistry/Türk Biyokimya Dergisi. 2011;36(4).
23. Beastall GH, Watson ID. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: an appreciation. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2013;51(1):3-4. Epub 2012/11/16.
24. Cembrowski GS, Tran DV, Higgins TN. The use of serial patient blood gas, electrolyte and glucose results to derive biologic variation: a new tool to assess the acceptability of intensive care unit testing. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2010;48(10):1447-54. Epub 2010/08/19.
25. Tran DV, Lyon AW, Higgins TN, Wesenberg JC, Vandergouwe L, Wiley CL, et al. Use of serial patient hemoglobin A1c differences to determine long-term imprecision of immunoassay and high-performance liquid chromatography analyzers. Journal of diabetes science and technology. 2009;3(3):424-8. Epub 2010/02/11.
26. Tarım O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 1999;41(4):357-62. Epub 1999/08/24.
27. Nathan DM, Francis TB, Palmer JL. Effect of aspirin on determinations of glycosylated hemoglobin. Clinical chemistry. 1983;29(3):466-9. Epub 1983/03/01.
28. Stevens VJ, Fantl WJ, Newman CB, Sims RV, Cerami A, Peterson CM. Acetaldehyde adducts with hemoglobin. The Journal of clinical investigation. 1981;67(2):361-9. Epub 1981/02/01.
29. Weykamp CW, Miedema K, de Haan T, Doelman CJ. Carbamylated hemoglobin interference in glycohemoglobin assays. Clinical chemistry. 1999;45(3):438-41.