

Güncel Biyokimya Çalışmaları III

Editör
Doğan YÜCEL



© Copyright 2022

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 kağıt 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

978-625-8399-73-8

Kitap Adı

Güncel Biyokimya Çalışmaları III

Editör

Doğan YÜCEL

ORCID iD: 0000-0001-5487-2857

Yayın Koordinatörü

Yasin DİLMEN

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No

47518

Baskı ve Cilt

Vadi Matbaacılık

Bisac Code

MED008000

DOI

10.37609/akya.1309

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖN SÖZ

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 2000 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	Kütle Spektrometresi ve Klinik Laboratuvar Uygulamaları..... 1 <i>Duygu ERYAVUZ ONMAZ</i>
Bölüm 2	Pre-Preanalitik Evreye Güncel Yaklaşım..... 19 <i>Bünyamin UÇAR</i>
Bölüm 3	Refleks ve Reflektif Test Uygulamaları..... 31 <i>Halil İbrahim AKBAY</i>
Bölüm 4	Endotel Disfonksiyonunun Bir Belirteci; Endokan 41 <i>Murat ÇAĞLAYAN</i>
Bölüm 5	Magnezyum ve Formları 49 <i>Kamile YÜCEL</i>
Bölüm 6	Bir Yağ Dokusu Hormonu: Adiponektin 65 <i>Bilal İLANBEY</i>
Bölüm 7	miRNA29 Ailesi: Diyabetik Nefropatideki Rollerini 75 <i>Destan KALAÇAY</i> <i>Aysun HACIŞEVKİ</i>
Bölüm 8	Enerji Homeostazını Düzenleyen Peptitlerin Diyabetteki Rollerini..... 95 <i>Rumeysa KURŞUN</i> <i>Burak YAZGAN</i>
Bölüm 9	GAS6/AXL Sinyal Yolu ve Kansere İlişkisi..... 115 <i>Yasemin ATICI</i> <i>Hatibe KARA</i>
Bölüm 10	Lipit Sallarının Monoaminerjik Nörotransmitter Sistemlerinin Düzenlenmesindeki Rolü..... 135 <i>Pelin Rezzan ÖZ UYSAL</i> <i>Gül ÖZBEY</i>
Bölüm 11	Vitaminler 151 <i>Özlem AYDIN BERKTAŞ</i>

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim AKBAY

VAN YYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0002-4303-7837

Arş. Gör. Dr. Yasemin ATICI

Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0003-1833-7595

Dr. Öğr. Üyesi Özlem AYDIN BERKTAŞ

Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü
ORCID iD: 0000-0002-7235-4890

Uzm. Dr. Murat ÇAĞLAYAN

SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ORCID iD: 0000-0003-3486-6067

Arş. Gör. Dr. Duygu ERYAVUZ ONMAZ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0001-8564-1824

Doç. Dr. Aysun HACİŞEVKİ

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya AD, Ankara
ORCID iD: 0000-0002-3844-5772

Dr. Öğr. Üyesi Bilal İLANBEY

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD
ORCID iD: 0000-0002-7614-281X

Öğr. Gör. Destan KALAÇAY

Kafkas Üniversitesi Kars Meslek Yüksekokulu, Kars
ORCID iD: 0000-0002-3921-5549

Dr. Öğr. Üyesi Hatibe KARA

Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0002-7037-3940

Diyetisyen Rumeysa KURŞUN

Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp AD
ORCID iD: 0000-0002-7471-3033

Yazarlar

Doç. Dr. Gül ÖZBEY

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-3616-0052

Arş. Gör. Pelin Rezzan ÖZ UYSAL

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD

Uzm. Dr. Bünyamin UÇAR

SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ORCID iD: 0000-0001-8718-0718

Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN

Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve
Teknikler Bölümü
ORCID iD: 0000-0003-0717-7768

Dr. Öğr. Üyesi Kamile YÜCEL

KTO Karatay Üniversitesi
ORCID iD: 0000-0003-4088-8932

Bölüm 1

KÜTLE SPEKTROMETRESİ VE KLİNİK LABORATUVAR UYGULAMALARI

Duygu ERYAVUZ ONMAZ¹

GİRİŞ

Kütle spektrometresi bir numuneden üretilen gaz fazındaki yüklü partiküllerin kütle/yük (m/z) oranlarını kullanarak numunede bulunan analitlerin identifikasyonu ve kantitasyonunda kullanılan güçlü bir analitik tekniktir (1). 1900'lü yıllara kadar kullanılan analitik yöntemler elektroforetik, kromatografik yöntemler veya ultrasantrifügasyon gibi yöntemlerle sınırlıyken, kütle spektrometresinin geliştirilmesiyle birlikte kullanımı giderek artmış ve günümüzde kütle spektrometreleri biyomoleküllerin analizinde "altın standardı" ('gold standart') yöntemlerden birisi haline gelmiştir (2).

Kütle spektrometresinin keşfi 1886 yılında Eugen Goldstein'in kanal ışınlarını keşfinin ardından 1898 yılında Wilhelm Wien'in kanal ışınlarının güçlü elektrik ve manyetik alanlarda saptırılabileceğini göstermesi ve kanal ışınlarını m/z oranlarına göre ayırmayı sağlayan bir cihaz geliştirmesine dayanmaktadır (3). İyonların m/z oranlarını ölçen ve parabol spektrografi olarak adlandırılan ilk kütle spektrometresi ise J.J. Thomson tarafından 1913 yılında geliştirilmiştir. Modern kütle spektrometresi teknikleri ise sırasıyla 1918 ve 1919' da Arthur Jeffrey Dempster ve F.W. Aston tarafından geliştirilmiştir. Kalutron olarak adlandırılan ilk sektör kütle spektrometresi ise uranyum izotoplarını ayırmak amacıyla Manhattan Projesi sırasında Ernest O. Lawrence tarafından geliştirilmiştir. 1940'lı yıllarda ise kütle spektrometresinin ticari amaçlarla kullanımı başlamış olup özellikle kimyagerler tarafından petrol endüstrisinde yaygın olarak kullanılmıştır (4). 1955 yılından sonra kütle spektrometreleri ile organik bileşiklerin çalışılması mümkün olmuş ve kütle spektrometreleri biyokimya alanında da kullanılmaya başlanmıştır. 1959 yılında peptit ve oligonükleotit sekans analizinde, 1962 yılında nükleotitlerin yapısının aydınlatılmasında kütle spektrometrelerinden yararlanılmaya başlanmıştır (5). 1966 yılında Tanaka ve ark. tarafından gaz kromatografisi kütle spektrometresi ile izovalerik asideminin tanımlanmasıyla birlikte kütle spektrometreleri

¹ Arş. Gör. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, duygu_eryavuz@hotmail.com

tifikasyonu için keşif çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Monoklonal immünooglobulinler, serum serbest hafif zincirler, hemoglobin A1c, insülin benzeri büyüme faktörü-1, C reaktif protein, serum amiloid A, fekal kalprotektin ve sistatin C analizleri MALDI'nin klinik uygulamalarına örnek verilebilir. Mikrobiyoloji alanında ise MALDI antibiyotik ve antifungallerin kantitatif analizlerinde, mikroorganizmaların identifikasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır (30).

SONUÇ

Sonuç olarak kütle spektrometrelerinin temelleri 1900'lü yıllara dayanmasına rağmen günümüze kadar olan süreçte hem teknik olarak, hem de analitik kapasiteleri açısından bu cihazlarda büyük bir gelişme sağlanmıştır. Günümüzde özellikle tandem kütle spektrometreleri tıp alanında oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle metabolik hastalıklar ve yeni doğan taramalarında kütle spektrometreleri oldukça önemlidir. Kütle spektrometresi bazlı yöntemler, tanısal tıbbın önemli bir bileşenidir ve teknolojik, analitik zorluklar çözüldükçe tıp alanındaki rolü büyümeye devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Urban PL. Quantitative mass spectrometry: an overview. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2016;374(2079):20150382. doi: 10.1098/rsta.2015.0382.
2. Habib A, Bi L, Hong H, et al. Challenges and strategies of chemical analysis of drugs of abuse and explosives by mass spectrometry. *Frontiers in Chemistry Review.* 2021;8. doi: 10.3389/fchem.2020.598487.
3. Brondz I. The newly launched international journal of analytical mass spectrometry and chromatography. *Int J Anal Mass Spectrom Chromatogr.* 2013;01:1-4. doi: 10.4236/ijamsc.2013.11001.
4. Griffiths J. A brief history of mass spectrometry. *Anal Chem.* 2008;80(15):5678-83. doi: 10.1021/ac8013065.
5. Finehout EJ, Lee KH. An introduction to mass spectrometry applications in biological research. *Biochem Mol Biol Educ.* 2004;32(2):93-100. doi: 10.1002/bmb.2004.494032020331.
6. Matern D, Magera MJ. Mass spectrometry methods for metabolic and health assessment. *J Nutr.* 2001;131(5):1615S-20S. doi: 10.1093/jn/131.5.1615S.
7. Kaklamanos G, Aprea E, Theodoridis G. (2020). Mass spectrometry: principles and instrumentation. Pico Y (Ed.), *Chem Anal Food.* (525-552). London: Academic Press.
8. Rockwood A, Clarke N, Kushnir M. (2017). Mass Spectrometry. Nader Rifai, Carl Wittwer, Rita Horvath (Ed.), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* (295-323). St. Louis, Missouri: ELSEVIER.
9. Vorce SP. (2020). Mass Spectrometry. Barry S. Levine, Sarah Kerrigan (Ed.), *Principles of Forensic Toxicology.* (197-220). Switzerland: Springer AC.
10. Forgács E, Cserhádi T. (2003). Gas chromatography. Lees M (Ed.), *Food Authenticity and Traceability.* (197-217). Cambridge, England: Woodhead Publishing.
11. Al-Farga A, Al-Bukhaiti W, Qasim AS, et al. Gas Chromatography: Principles, Advantages and Applications in Food Analysis. *Int J Sci Innovs.* 2017;6 (1):2319-1473.

12. Wong YF, Hartmann C, Marriott PJ. Multidimensional gas chromatography methods for bioanalytical research. *Bioanalysis*. 2014;6(18):2461–2479.
13. Perez ER, Knapp JA, Horn CK, et al. Comparison of LC-MS-MS and GC-MS analysis of benzodiazepine compounds included in the drug demand reduction urinalysis program. *J Anal Toxicol*. 2016;40(3):201-07. doi: 10.1093/jat/bkv140.
14. Ren J, Zhang A, Kong L, et al. (2021). Aihua Zhang, Wanying Wang (Ed.), Multivariate Data Analysis Approach for Mass Spectrometry-Based Metabolomics. *Mass Spectrometry-Based Metabolomics in Clinical and Herbal Medicines: Strategies, Technologies and Applications*. (45-66). Weinheim, Germany: WILEY-VCH.
15. Ren J-L, Zhang A-H, Kong L, et al. Advances in mass spectrometry-based metabolomics for investigation of metabolites. *RSC Advances*. 2018;8:22335-50. doi: 10.1039/C8RA01574K.
16. Jandera P. (2019). Liquid Chromatography Normal Phase. Worsfold P, Poole C, Townshend A, Miró M (Ed.), *Encyclopedia of Analytical Science*. (162-73). Oxford, United Kingdom: Academic Press.
17. Tang DQ, Zou L, Yin XX, et al. HILIC-MS for metabolomics: An attractive and complementary approach to RPLC-MS. *Mass Spectrom Rev*. 2016;35(5):574-600. doi: 10.1002/mas.21445.
18. Siuzdak G. An introduction to mass spectrometry ionization: an excerpt from the expanding role of mass spectrometry in biotechnology. *J Lab Autom*. 2004;9(2):50-63. doi: 10.1016/j.jala.2004.01.004.
19. Medhe S. Ionization techniques in mass spectrometry: a review. *MS&PT*. 2018;4. doi: 10.4172/2469-9861.1000126.
20. Famigliani G, Palma P, Termopoli V, et al. The history of electron ionization in LC-MS, from the early days to modern technologies: A review. *Anal Chim Acta*, 2021; 1167, 338350. doi:10.1016/j.aca.2021.338350.
21. Sleeman R, Carter JF. (2005). Mass Spectrometry Overview. Worsfold P, Townshend A, Poole C (Ed.), *Encyclopedia of Analytical Science*. (337-44). Oxford: Elsevier.
22. Wilm M. Principles of electrospray ionization. *Mol Cell Proteomics*. 2011;10(7):M111.009407-M111.07. doi: 10.1074/mcp.M111.009407.
23. Pitt JJ. Principles and applications of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical biochemistry. *Clin Biochem Rev*. 2009;30(1):19-34.
24. El-Aneel A, Cohen A, Banoub J. Mass spectrometry, review of the basics: electrospray, MALDI, and commonly used mass analyzers. *Appl Spectrosc Rev*. 2009;44:210-30. doi: 10.1080/05704920902717872.
25. Dawson P. Quadrupole mass analyzers: Performance, design and some recent applications. *Mass Spectrom Rev*. 2005;5:1-37. doi: 10.1002/mas.1280050102.
26. Dunn WB. (2011). Mass spectrometry in systems biology: an introduction. Jameson D, Verma M, Westerhoff HV (Ed.), *Methods Enzymol*. (15-35). London, United Kingdom: Academic Press.
27. Aydoğan C. (2020). Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry for the analysis of bioactive natural products. Atta ur R (Ed.), *Studies in Natural Products Chemistry*. (331-353). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
28. van den Ouweland JM, Kema IP. The role of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. *J Chromatogr B*. 2012;883-884:18-32. doi: 10.1016/j.jchromb.2011.11.044.
29. Fung AWS, Sugumar V, Ren AH, et al. Emerging role of clinical mass spectrometry in pathology. *J Clin Pathol*. 2020;73(2):61-69. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206269.
30. Gao J, Meyer K, Borucki K, et al. Multiplex Immuno-MALDI-TOF/MS for targeted quantification of protein biomarkers and their proteoforms related to inflammation and renal dysfunction. *Anal Chem*. 2018; 90. doi: 10.1021/acs.analchem.7b04975.

Bölüm 2

PRE-PREANALİTİK EVREYE GÜNCEL YAKLAŞIM

Bünyamin UÇAR¹

GİRİŞ

Toplam test süreci brain to brain loop (beyinden beyine döngü) ile ifade edilir ve klasik olarak preanalitik, analitik ve postanalitik olmak üzere 3 evrede incelenir. Bununla birlikte son yıllarda sürece iki yeni evre ilave edilmiştir. Bunlar pre-preanalitik ve post-postanalitik evrelerdir. Pre-preanalitik evre, klinik laboratuvarın kontrolü dışında kalan ve laboratuvar dışı sağlık personeli tarafından gerçekleştirilen, toplam test sürecinin başlangıç aşamasıdır. Klinisyen tarafından test seçiminin yapılması ve bunun laboratuvara iletilmesi işlemlerini içerir(1).

Modern sağlık hizmeti tarama, tanı, prognoz ve/veya tedavi kararları için kaçınılmaz olarak laboratuvar sonuçlarına bağlıdır. Bu nedenle, toplam test sürecinde yer alan tüm adımların (test istemi, numune alma, tanımlama, transfer, ön hazırlık, analiz, sonuç raporlama, yorumlama ve sonuçların hasta lehine kullanılması) doğru bir şekilde yapılması önemlidir. Ne yazık ki, bu adımların her biri potansiyel olarak, yanlış sonuçlar üretilmesine ve hasta güvenliğinin tehlikeye atılmasına yol açabilecek hatalara açıktır. Ayrıca, uygunsuz test seçimi, şimdiye kadar tespit edilen tüm diğer hatalardan daha sık görünmektedir. Bu durum pre-preanalitik evreyi, laboratuvar hizmetinin kalitesini artırmak isteyenlerin önemle üzerinde durmaları gereken bir odak haline getirmiştir(2).

Peabody 1922'de 'İyi bir klinik yaklaşımın, bir hastaya laboratuvar incelemelerinin gelişigüzel uygulanması değil, bir vaka hakkındaki muhtemel olasılıkları çok net bir şekilde kavradıktan sonra hangi testlerin değerli bilgiler vereceğini bilmekten ibaret olduğunu' ifade etmiştir⁽³⁾. Lundberg, 1975'te konuyu 'hastadan edinilen bilgileri kullanmak için bir plan yapılmadan laboratuvar testleri istenmemelidir' ifadesiyle vurgulamıştır. Görüldüğü gibi laboratuvar testlerinin uygun kullanımı hakkındaki değerlendirmeler yeni değildir. Fakat pre-preanalitik evrenin tıbbi laboratuvar uzmanları tarafından kapsamlı bir şekilde ele alınmaya başlaması yakın tarihli bir gelişmedir. Çünkü özellikle 21. yüzyılın başından itibaren tıbbi laboratuvarların test yükünde ciddi bir artış olmasına rağmen sağlık

¹ Uzm. Dr., SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, bunyaminucar99@gmail.com

Poley ve ark. Hollanda'da pratisyen hekimlerin test istem davranışlarını düzenlemeye yönelik kendi oluşturdukları BTKDS'nin kullanıldığı bir çalışma tasarladılar. Çalışmaya katılan pratisyenler müdahale grubu (Test isteminde bulunurken BTKDS'nin sunduğu önerileri dikkate alan) ve kontrol grubu (BTKDS kullanmayan) olmak üzere ikiye ayrıldı. Çalışma sonunda istem formu başına test sayısı müdahale grubunda %6 azalırken, kontrol grubunda değişmeden kalmıştır(24).

KLİNİSYENLERE GERİ BİLDİRİMDE BULUNMAK

Klinisyenleri test talep etme davranışlarıyla yüzleştirmenin genellikle onların bu konudaki farkındalıklarını artırdığı düşünülür. Talep edilen test sayıları ve maliyet bilgilerini içeren istatistikler, klinik bazında ya da bireysel bazda üç aylık, altı aylık veya yıllık olarak hazırlanabilir. Benzer konumda bulunan başka klinisyenlerin test istem davranışları hekim isim ve kurum bilgileri paylaşılmasından örnek olarak sunulabilir. Bireyselleştirilmiş geri bildirim, klinik bazında geri bildirimden daha etkili olduğu, sık tekrarlandığında etkisinin arttığı gösterilmiştir. Bunting ve ark. böyle bir uygulamayla laboratuvar test taleplerini %8 oranında azaltmışlardır(25).

SONUÇ

Pre-preanalitik evrede uygunluğun artırılması, sınırlı kaynaklar ve yüksek kalitede hasta bakımına yönelik artan talep arasında sıkışıp kalmış laboratuvar tıbbının geleceği için en büyük zorluklardan biri olmaya devam etmektedir. Bu hedef, sağlık politikalarını belirleyenlerin, hastane yöneticilerinin, laboratuvar profesyonellerinin, klinisyenlerin ve invitro teşhis şirketlerinin hepsinin daha doğru bir bilinci yaymak için aynı amaçlar doğrultusunda çalışmalarını gerektirmektedir. Güvenilir ve sürdürülebilir çözümler geliştirmek ve uygulamak, tüm bu paydaşlar arasında ortak bir çabayla ve sıkı bir iş birliğiyle mümkün olabilir. Şu açıktır ki, akılcı laboratuvar kullanımının geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması sadece maliyetlerin yönetilmesinde etkili olmayacak, aynı zamanda daha güvenli hasta bakımına olanak sağlayacak ve nihai olarak laboratuvar testlerinin gerçek değerini artırmaya katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Zemlin AE. Errors in the extra-analytical phases of clinical chemistry laboratory testing. *Ind J Clin Biochem.* 2018;33(2):154-162. doi:10.1007/S12291-017-0657-2/TABLES/1
2. Mrazek C, Lippi G, Keppel MH, et al. Errors within the total laboratory testing process, from test selection to medical decision-making – A review of causes, consequences, surveillance and solutions. *Biochem Med.* 2020;30(2):215-233. doi:10.11613/BM.2020.020502

3. Wertheim BM, Aguirre AJ, Bhattacharyya RP, et al. An educational and administrative intervention to promote rational laboratory test ordering on an academic general medicine service HHS public access. *Am J Med.* 2017;130(1):47-53. doi:10.1016/j.amjmed.2016.08.021
4. Smit I, Zemlin AE, Erasmus RT. Demand management: an audit of chemical pathology test rejections by an electronic gate-keeping system at an academic hospital in Cape Town. *Ann Clin Biochem.* 2015;52(4):481-487. doi:10.1177/0004563214567688
5. Janssens PMW. Managing the demand for laboratory testing: Options and opportunities. *Clin Chim Acta.* 2010;411(21-22):1596-1602. doi:10.1016/J.CCA.2010.07.022
6. Bucholc M, O’Kane M, Mullan C, et al. Primary care use of laboratory tests in Northern Ireland’s Western Health and Social Care Trust: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(6). doi:10.1136/BMJOPEN-2018-026647
7. Cadamuro J, Gaksch M, Wiedemann H, et al. Are laboratory tests always needed? Frequency and causes of laboratory overuse in a hospital setting. *Clin Biochem.* 2018;54:85-91. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2018.01.024
8. Ferraro S, Panteghini M. The role of laboratory in ensuring appropriate test requests. *Clin Biochem.* 2017;50(10-11):555-561. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2017.03.002
9. Lippi G, Bovo C, Ciaccio M. Inappropriateness in laboratory medicine: An elephant in the room? *Ann Transl Med.* 2017;5(4). doi:10.21037/ATM.2017.02.04
10. Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, et al. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis. *PLOS ONE.* 2013;8(11):e78962. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0078962
11. Duddy C, Wong G. Efficiency over thoroughness in laboratory testing decision making in primary care: findings from a realist review. *BJGP Open.* 2021;5(2):1-12. doi:10.3399/BJGPO-PEN20X101146
12. Misra S, Barth JH. How good is the evidence base for test selection in clinical guidelines? *Clin Chim Acta.* 2014;432:27-32. doi:10.1016/J.CCA.2014.01.040
13. Jones BJ, Twomey PJ. Comparison of reflective and reflex testing for hypomagnesaemia in severe hypokalaemia. *J Clin Pathol.* 2009;62(9):816-819. doi:10.1136/JCP.2008.060798
14. Whiting P, Toerien M, de Salis I, et al. A review identifies and classifies reasons for ordering diagnostic tests. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(10):981-989. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2007.01.012
15. Smellie WSA, Galloway MJ, Chinn D. Benchmarking general practice use of pathology services: a model for monitoring change. *J Clin Pathol.* 2000;53(6):476-480. doi:10.1136/JCP.53.6.476
16. Mogyorósy Z, Mogyorósy G. Practice pattern and geographic variation in test ordering. A literature review. *Orvosi Hetilap.* 2006;147(1):25-31. Accessed March 16, 2022. <https://europepmc.org/article/med/16519067>
17. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn’t. *BMJ.* 1996;312(7023):71-72. doi:10.1136/BMJ.312.7023.71
18. Patel V, Gillies C, Patel P, et al. Reducing vitamin D requests in a primary care cohort: a quality improvement study. *BJGP Open.* 2020;4(5):1-8. doi:10.3399/BJGPOPEN20X101090
19. Fryer AA, Hanna FW. Managing demand for pathology tests: Financial imperative or duty of care? *Ann Clin Biochem.* 2009;46(6):435-437. doi:10.1258/acb.2009.009186
20. Lapić I, Rogić D, Fuček M, et al. Effectiveness of minimum retesting intervals in managing repetitive laboratory testing: experience from a Croatian university hospital. *Biochem Med.* 2019;29(3). doi:10.11613/BM.2019.030705
21. Mindemark M, Larsson A. Long-term effects of an education programme on the optimal use of clinical chemistry testing in primary health care. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(4):481-486. doi:10.1080/00365510902749123
22. Gouzi F, Hédon C, Blervaque L, et al. Interactive whiteboard use in clinical reasoning sessions to teach diagnostic test ordering and interpretation to undergraduate medical students. *BMC Med Educ.* 2019;19(1). doi:10.1186/S12909-019-1834-1
23. Niès J, Colombet I, Zapletal E, et al. Effects of automated alerts on unnecessarily repeated serology tests in a cardiovascular surgery department: A time series analysis. *BMC Health Serv Res.* 2010;10(1):1-7. doi:10.1186/1472-6963-10-70/FIGURES/3

Güncel Biyokimya Çalışmaları III

24. Poley MJ, Edelenbos KI, Mosseveld M, et al. Cost consequences of implementing an electronic decision support system for ordering laboratory tests in primary care: Evidence from a controlled prospective study in the Netherlands. *Clin Chem.* 2007;53(2):213-219. doi:10.1373/CLINCHEM.2006.073908
25. Bunting PS, van Walraven C. Effect of a controlled feedback intervention on laboratory test ordering by community physicians. *Clin Chem.* 2004;50(2):321-326. doi:10.1373/CLINCHEM.2003.025098

Bölüm 3

REFLEKS VE REFLEKTİF TEST UYGULAMALARI

Halil İbrahim AKBAY¹

Klinik biyokimya, yüksek kaliteli hizmet sunumuna diğer sağlık profesyonelleriyle birlikte genel değer katmasının yanı sıra, klinik konsültasyon ve iletişim, test sonuçlarına genel ve hasta bazlı yorum ekleme, zaman ve maliyet tasarrufu (özellikle mevcut numunelerden çalışılmak üzere test ekleme) dahil olmak üzere tanı ve tedavi sürecine de ilave değer katmaktadır. Klinik laboratuvarlardan elde edilen sonuçlar, hekimlerin tanı, tedavi, takip ve diğer klinik çalışmaları belirlemesine yardımcı olmaktadır. Laboratuvarların uygun olmayan kullanımı veya bir diğer tabirle verimsiz çalışması uygunsuz vaka yönetimine ve hasta başına artan maliyetlere yol açabilir. Özellikle test istemi yapan hekimlere test seçimi ve sonuçların yorumlanması hakkında değerli bilgiler sağlayarak mevcut laboratuvar hizmetlerinin artırılması önemlidir. Bu muhtemel katkılardan test ekleme, standardizasyona ve nicelleştirmeye en uygun olanıdır. Test ekleyerek sürece değer katma ölçütleri de hem kavramsal olarak basittir hem de kolayca uygulanabilir.(1)

Laboratuvar tıbbında, özellikle ISO15189 standardının tanıtılması, kaliteli hizmet sunumunun preanalitik ve analitik yönlerinde yönetime daha fazla odaklanmaya neden olmuş ve bu alanlarda devam eden iyileştirmeleri nicel olarak da gösterme yönünde itici bir güç sağlamıştır. Ancak, laboratuvarların daha fazla “katma değer” sağlayabileceği kritik alanlardan biri de laboratuvar uzmanları tarafından test ekleme uygulamalarının gerçekleştirildiği post-analitik aşamadır. Post analitik süreç tanı, tedavi veya daha ileri araştırmalara yol göstermek üzere bir hastanın sonuçlarının yorumlanmasına yardımcı olmak için tıbbi tanı laboratuvarının önemli bir işlevi olarak kabul edilmektedir. (2,3)

Post analitik süreçte önemli rolü ve katkısı olan test ekleme uygulamaları laboratuvar numunelerinin yüksek hacimli işlenmesine “değer katan” geniş bir faaliyet yelpazesinin bir parçasını oluşturur. Postanalitik aşamada, laboratuvar uzmanları salt analitik hizmete ilave değer katabilir ve uzman bilgisi, laboratuvar test sonuçlarının yorumlanmasında kullanılabilir. Bir hastanın laboratuvar incelemesinde, beklenmedik bir patolojiye işaret edebilecek anormal sonuçların bulunması nadir değildir. Anormal sonuçların laboratuvar uzmanı tarafından tanınması ve

¹ Dr. Öğr. Üyesi, VAN YYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD halilibrahimakbay@yyu.edu.tr

yacağını umuyoruz. Bununla birlikte, hasta ve maliyet yönetiminde verimlilik ve etkinliğine dair daha fazla bilimsel kanıt sunulması için ek araştırmalara ihtiyaç vardır

KAYNAKLAR:

1. Murphy MJ. Reflex and reflective testing: progress, but much still to be done. Ann Clin Biochem. 2021 Mar;58(2):75-77.
2. Kilpatrick ES, Freedman DB; National Clinical Biochemistry Audit Group. A national survey of interpretative reporting in the UK. Ann Clin Biochem. 2011 Jul;48(Pt 4):317-20.
3. Barron J, Ng C, Aspin L, et al. Reflex testing to define action limits for community-based requests. Ann Clin Biochem. 2012 Jul;49(Pt 4):337-40.
4. Srivastava R, Bartlett WA, Kennedy IM, et al. Reflex and reflective testing: efficiency and effectiveness of adding on laboratory tests. Ann Clin Biochem. 2010 May;47(Pt 3):223-7.
5. Verboeket-van de Venne WP, Aakre KM, Watine J, et al. Reflective testing: adding value to laboratory testing. Clin Chem Lab Med. 2012 Apr 28;50(7):1249-52.
6. Paterson JR, Paterson R. Reflective testing: how useful is the practice of adding on tests by laboratory clinicians? J Clin Pathol. 2004 Mar;57(3):273-5.
7. McKeeman GC, Hall SL, Freedman DB. Reflex and reflective testing practice in Clinical Biochemistry in the United Kingdom - a national survey. Ann Clin Biochem. 2020 Jan;57(1):77-87.
8. Darby D, Kelly AM. Reflective testing--what do our service users think? Ann Clin Biochem. 2006 Sep;43(Pt 5):361-8.
9. Paterson SG, Robson JE, McMahon MJ, et al. Reflective testing: what do patients think? Ann Clin Biochem. 2006 Sep;43(Pt 5):369-71.
10. Oosterhuis WP, Venne WPV, Deursen CTV, et al. Reflective testing - A randomized controlled trial in primary care patients. Ann Clin Biochem. 2021 Mar;58(2):78-85.
11. Prakash S, Hamby T, Leung-Pineda V, Wilson DP. Probabilistic Modeling Approach to Reducing Healthcare Costs With Reflex Testing. Lab Med. 2017 Nov 8;48(4):384-7.
12. 02.01.2022 tarihinde <http://www.reflectivetesting.com> adresinden ulaşılmıştır
13. SB SHGM. Akılcı laboratuvar kullanım projesi 2018. 02.01.2022 tarihinde <https://shgmtetikdb.saglik.gov.tr/TR,32919/akilci-laboratuvar-kullanimi-projesi.html> adresinden ulaşılmıştır.
14. 04.01.2022 tarihinde <https://spectrumhealth.testcatalog.org> adresinden ulaşılmıştır.
15. 04.01.2022 tarihinde <https://apps.trihealth.com> adresinden ulaşılmıştır.
16. 05.01.2022 tarihinde <https://www.chihealth.com> adresinden ulaşılmıştır.
17. 05.01.2022 tarihinde <https://www.rmlonline.com/site/sections/76> ulaşılmıştır.
18. 06.01.2022 tarihinde <https://clevelandcliniclabs.com/wp-content/uploads/2019/10/2019-Reflex-Test-List-Cleveland-Clinic-Laboratories.pdf> adresinden ulaşılmıştır.

Bölüm 4

ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN BİR BELİRTECİ: ENDOKAN

Murat ÇAĞLAYAN¹

GİRİŞ

Endotel, arterlerin iç yüzeyini kaplar ve vasküler hemostazın sağlanması için gereklidir. İnsanda 1000 m²'den fazla alanı kaplar ve yaklaşık 1 kg kadar ağırlığa sahiptir (1). Endotelin önemi vasküler tonus üzerindeki etkisinin saptanmasıyla anlaşılmıştır. Endotel, kan damarlarının yapısal temelini oluşturmasının yanında pıhtılaşma, tromboliz, vazotonus kontrolü, antijen sunumu, bazal membran ve büyüme faktörü sentezi gibi çok sayıda metabolik fonksiyona da katkıda bulunur (2). Kan ve doku arasındaki sınırı oluşturan yapı kanın bileşimindeki değişimlerden ve kan akımından etkilenerek vasküler homeostazı korumak amacıyla oluşan tüm değişikliklere yanıt verir (3). Endotel, vazokonstriktör ve vazodilatatör faktörler, hücre adezyon molekülleri, sitokin ve kemokinler aracılığıyla vasküler tonusu, geçirgenliği, pıhtılaşmayı ve iltihabı düzenleyebilir (4). Endotelin çeşitli nedenlerle bu fonksiyonlarını yerine getirememesiyle ortaya çıkan durum endotel disfonksiyonu olarak adlandırılır. Endotelden salınan damar düz kaslarını gevşeten, trombositlerin adezyonu ve agregasyonunun inhibisyonunu sağlayan Nitroz oksit (NO) salınımının azalması, yıkımının artması, vazokonstriktör faktörlerin artışı sonucu vazodilatasyonun bozulması ile gelişir. Endotelden farklı görevleri olan birçok mediyatör salgılanmaktadır. En bilinen endotel disfonksiyonu (ED) belirteçleri Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), Endotelin-1, Adezyon molekülleri E-selectin, P-selectin, Hücreler Arası Adezyon Molekülü 1 (ICAM-1), Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1 (VCAM-1), von Willebrand faktör (vWf), doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'dir. Endotel kaynaklı proteoglikan yapıda yeni bir mediyatör olan Endokan 1996 yılında saptanmıştır (5).

¹ Uzm. Dr, SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drmuratcaglayan@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Gürel E. The Functions of the Endothelium and its Relationship with Diseases: Review. *T Klinik Card Sci.* 2009;21: 423-33.
2. Augustin H, Kozian D, Johnson R. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays.* 1994;16(12): 901-6. doi:10.1002/bies.950161208
3. Günel T, Göksever Çelik H, Küçükaya R, et al. İnsan Hastalıklarında Endotel Fonksiyon ve Disfonksiyonunun Moleküler Mekanizmaları. *İst Kan Sult Süleym Tıp D.* 2020;12(3): 201-216. doi:10.5222/iksstd.2020.61587
4. Cho JG, Lee A, Chang W, et al. Endothelial to Mesenchymal Transition Represents a Key Link in the Interaction between Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Front Immunol.* 2018;9: 294. doi:10.3389/fimmu.2018.00294
5. Zhang S, Zuo L, Zhou Q, et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech & Histochem.* 2012;87(3): 172-8. doi:10.3109/10520295.2011.577754
6. Furchgott R, Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789): 373-6. doi:10.1038/288373a0
7. Francis S, Busch J, Corbin J, et al. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3): 525-63. doi:10.1124/pr.110.002907
8. Félétou M, Vanhoutte P. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(3): H985-1002. doi:10.1152/ajpheart.00292.2006
9. Balta S, Balta I, Mikhailidis D. Endocan: a new marker of endothelial function. *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(4): 462-8. doi:10.1097/hco.0000000000000867
10. Leite A, Borges-Canha M, Cardoso R, et al.. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiol.* 2020;71(5): 397-410. doi:10.1177/0003319720903586
11. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362(6423): 801-9. doi:10.1038/362801a0
12. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circul.* 2004;109(23 Suppl 1): iii27-32. doi:10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f
13. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level. *J of the Am Coll of Card.* 1994;23(7): 1610-6. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90664-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90664-5)
14. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress. *Atheroscler.* 2002;161(2): 375-80. doi:10.1016/s0021-9150(01)00671-2
15. Kali A, Shetty K. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Ind J Pharmacol.* 2014;46(6): 579-83. doi:10.4103/0253-7613.144891
16. Delehedde M, Devenyns L, Maurage C, et al. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol.* 2013;2013: 705027. doi:10.1155/2013/705027
17. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atheroscler.* 2015;243(1): 339-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.030
18. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1765(1): 25-37. doi:10.1016/j.bbcan.2005.08.004
19. Çimen T, Efe T, Akyel A, et al. Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (Endocan) and Coronary Artery Disease and Microvascular Angina. *Angiol.* 2016;67(9): 846-53. doi:10.1177/0003319715625827
20. Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, et al. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hy-

Güncel Biyokimya Çalışmaları III

- pertensive patients on Ca-channel blocker therapy. *Kid Blo Press Res.* 2013;37(2-3): 103-15. doi:10.1159/000350064
21. Bécharde D, Scherpereel A, Hammad H, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol.* 2001;167(6): 3099-106. doi:10.4049/jimmunol.167.6.3099
 22. Lee H, Choi H, Bae J. Endocan as a potential diagnostic or prognostic biomarker for chronic kidney disease. *Kid Int.* 2014;86(6): 1079-81. doi:10.1038/ki.2014.292
 23. Balta S, Demirkol S, Celik T, et al. Association between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio. *Angiol.* 2013;64(8): 627-32. doi:10.1177/0003319713480424
 24. Sarrazin S, Maurage C, Delmas D, et al. Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Canc Sci Ther.* 2010;2(2): 47-52.
 25. Musialowska D, Zbroch E, Koc-Zorawska E, et al. Endocan Concentration in Patients With Primary Hypertension. *Angiol.* 2018;69(6): 483-9. doi:10.1177/0003319717736158
 26. Karaman M, Balta S, Seyit Ahmet A, et al. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(7): 516-22. doi:10.3109/10641963.2012.758734
 27. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. Endocan and atherosclerosis. *Angiol.* 2015;66(5): 490. doi:10.1177/0003319715568973
 28. Kellum J, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. *Kid Int Supp.* 2012;2(1): 1. doi:10.1038/kisup.2012.1
 29. Kellum J, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1): 204. doi:10.1186/cc11454
 30. Nalewajska M, Gurazda K, Marchelek-Myśliwiec M, et al. The Role of Endocan in Selected Kidney Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17). doi:10.3390/ijms21176119
 31. Rahmanian L, Cortés DO, Irazabal M, et al. Elevated endocan levels are associated with development of renal failure in ARDS patients. *J Int Care Med Exp.* 2015;3(1): 1-2.
 32. Su YH, Shu KH, Hu CP, et al. Serum Endocan correlated with stage of chronic kidney disease and deterioration in renal transplant recipients. *Transp Proc.* 2014;46(2): 323-7. doi:10.1016/j.transproceed.2013.10.057
 33. Yilmaz MI, Sırıopol D, Saglam M, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kid Int.* 2014;86(6): 1213-20. doi:10.1038/ki.2014.227
 34. Ekiz-Bilir B, Bilir B, Aydın M, et al. Evaluation of endocan and endoglin levels in chronic kidney disease due to diabetes mellitus. *Arch Med Sci.* 2019;15(1): 86-91. doi:10.5114/aoms.2018.79488
 35. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol.* 2013;169(5): 1066-70. doi:10.1111/bjd
 36. Aciksari G, Kavas M, Atici A, et al. Endocan Levels and Endothelial Dysfunction in Patients With Sarcoidosis. *Angiol.* 2018;69(10): 878-83. doi:10.1177/0003319718775283
 37. Mihajlovic D, Brkic S, Lendak D, et al. Endothelial biomarkers in the light of new sepsis definition. *Bio Med.* 2019;13(5): 341-51. doi:10.2217/bmm-2018-0282
 38. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res.* 2014;93: 92-7. doi:10.1016/j.mvr.2014.04.004
 39. Huang X, Chen C, Wang X, et al. Prognostic value of endocan expression in cancers: evidence from meta-analysis. *Onco Targ Ther.* 2016;9: 6297-304. doi:10.2147/ott.S110295
 40. Maurage CA, Adam E, Minéo JF, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68(6): 633-41. doi:10.1097/NEN.0b013e3181a52a7f
 41. Li C, Geng H, Ji L, Ma X, et al. ESM-1: A Novel Tumor Biomaker and its Research Advances. *Anticancer Ag Med Chem.* 2019;19(14): 1687-94. doi:10.2174/1871520619666190705151542

Bölüm 5

MAGNEZYUM ve FORMLARI

Kamile YÜCEL¹

1. GİRİŞ

İnsan vücudunda, çeşitli görevlere sahip makro ve mikro mineraller bulunur. Bu minerallerden biri olan magnezyum, intraselüler sıvıda potasyumdan sonra en çok bulunan katyondur. Magnezyum bilimsel açıdan yeterince değer görmemiş bir mineraldir. Yetişkin bir insanda ortalama 20-28 gram magnezyum vardır ve bu miktarın %99'u kemikte, kasta ve intraselüler sıvıda bulunurken, %1'lik kısmı ekstraselüler sıvıda bulunur. Magnezyumun 2/3'ü iyonize (serbest), 1/3'ü proteine bağlıdır. Rutin ölçümlerinde tespit edilebilen magnezyum, vücutta bulunan magnezyumun çok küçük bir kısmıdır (1,2). Magnezyumun normal değerleri farklı yaş gruplarına göre ve laboratuvarında yapılan ölçüm yöntemine göre değişiklikler gösterse de ortalama düzeyi 1.4-2.4 mg/dL arasındadır. Eksikliğini önlemek için, insanların düzenli olarak magnezyum tüketmesi gerekir, ancak magnezyum için önerilen günlük alım miktarı değişiklik gösterdiğinden, optimal alımın miktarı konusunda açıklama yapmak zordur. Günlük olarak alınması gereken miktar yaşa göre değişiklik gösterse de erkeklerde 400 mg, kadınlarda 300 mg civarındadır (3-6).

Metabolizmada sayısız reaksiyonda (enerji üretimi, protein sentezi, kas-sinir fonksiyonu, kan glukozu ve kan basıncı regülasyonu, nükleik asit sentezi, mitokondri bütünlüğü, iyon transportu gibi) kilit rol oynayan magnezyum, vücutta üretilemez sürekli dışarıdan besinler yoluyla alınması gerekir. Dışardan alınması gereken miktar stres, gebelik, emzirme, ileri yaş gibi durumlarda daha da artar. Koyu yeşil sebzeler, tahıl ürünleri, balık, badem, muz, avokado, bitter çikolata, tohumlar, ceviz gibi besinler magnezyum açısından zengindir. Gıdalardaki magnezyumdan daha iyi emilebilen önemli bir kaynak da içme suyudur (5,7,8).

2. MAGNEZYUM METABOLİZMASI

Magnezyumun %60'ı vücutta esas olarak kemiklerde kalsiyum ve fosfatla birlikte bulunur, geriye kalan %40'lık kısmı ise kas, karaciğer gibi dokularda ve sıvılarda yer alır. Magnezyum deposu iskelettir. Serum magnezyum düzeyi total vücut

¹ Dr. Öğr. Üyesi, KTO Karatay Üniversitesi, kamile_yucel@hotmail.com

Günümüzde gıdaların azaltılmış besin içeriği mikro besin takviyelerini bazı durumlarda gerekli kılmaktadır. Magnezyum birçok fizyolojik fonksiyonun gerçekleştirilebilmesi için hücrelerde hayati işleve sahiptir ve vücutta eksik ise takviye olarak alınması gereken mikro elementlerden biridir. Farkedilmese bile toplumda hipomagnezemi sıklığı fazladır. Bazı sınırlamalara rağmen, serum magnezyum konsantrasyonunun değerlendirilmesi ucuzdur, kullanımı kolaydır ve hastalarda magnezyum durumu hakkında önemli bilgiler sağlar. Yapılan çalışmaların sınırlı olması ve ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar, eksikliğin farkedilmesindeki zorluklar sebebiyle magnezyum hakettiği değeri görmemektedir.

Magnezyumun öneminin anlaşılması ümidiyle, keyifli okumalar dilerim.

KAYNAKLAR

1. Barbagallo, M., Veronese, N., Dominguez, L.J. Magnesium in Aging, Health and Diseases. *Nutrients*, 2021;30;13(2):463. doi: 10.3390/nu13020463.
2. Shrimanker, I., Bhattarai, S. Electrolytes. 2021 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541123/>
3. Jahnen-Dechent, W., Ketteler, M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*, 2012;5(1):3–14.
4. De Baaij, J.H., Hoenderop, J.G., Bindels, R.J. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*, 2015;95:1–46.
5. Schuchardt, J.P., Hahn, A. Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium—an update. *Curr Nutr Food Sci*, 2017;13(4):260–278
6. Gragossian, A., Bashir, K., Friede, R. Hypomagnesemia. 2021 Nov 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29763179.
7. Mathew, A.A., Panonnummal, R. Magnesium—the master cation—as a drug—possibilities and evidences. *Biometals*. 2021;34(5):955-986. doi: 10.1007/s10534-021-00328-7.
8. Banerjee, S., Jones, S. Magnesium as an Alternative or Adjunct to Opioids for Migraine and Chronic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Apr 20. PMID: 29334449.
9. Fiorentini, D., Cappadone, C., Farruggia, G. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*, 2021;30;13(4):1136. doi: 10.3390/nu13041136.
10. Laires, M.J., Monteiro, C.P., Bicho, M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci*, 2004;1;9:262-76. doi: 10.2741/1223.
11. Wallach, S. Availability of body magnesium during magnesium deficiency. *Magnesium*, 1988;7(5-6):262-270.
12. Mascarenhas, R., Vashistha, H., Kumbala, D. Magnesium Disorders. *Hosp Med Clin*, 2015; 549-564.
13. Meneely, R., Leeper, L., Ghishan, F.K. Intestinal maturation: in vivo magnesium transport. *Pediatr Res*, 1982;16(4 Pt 1):295-8. doi: 10.1203/00006450-198204000-00010.
14. Vanoni, F.O., Milani, G.P., Agostoni, C. Magnesium Metabolism in Chronic Alcohol-Use Disorder: Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients*, 2021;7;13(6):1959. doi: 10.3390/nu13061959.
15. Maguire, D., Talwar, D., Shiels, P.G. The role of thiamine dependent enzymes in obesity and obesity related chronic disease states: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN*, 2018;25:8-17. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.02.007.
16. Makhudov, J., Yilmaz, R. Çocuklarda D Vitamini Eksikliği: Çocuklarda D Vitamini Eksikliği. *Chronicles of Precision Medical Researchers*, 2020;1(1), 8-19.

17. Cazzola, R., Della Porta, M., Manoni, M. Going to the roots of reduced magnesium dietary intake: A tradeoff between climate changes and sources. *Heliyon*, 2020;3;6(11):e05390. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05390.
18. Arnaud, M.J. Update on the assessment of magnesium status. *Br J Nutr*, 2008;99 Suppl 3:S24-36. doi: 10.1017/S000711450800682X.
19. Witkowski, M., Hubert, J., Mazur, A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnesium Res*, 2011;24:163-180.
20. Workinger, J.L., Doyle, R.P., Bortz, J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*, 2018;10(9):1202. doi:10.3390/nu10091202
21. Saha, H., Harmoinen, A., Pietilä, K. Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 1996;46(5):326-331.
22. Soliman, H.M., Mercan, D., Lobo, S.S. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med*, 2003;31(4):1082-1087.
23. Elin, R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res*, 2010; 23(4):194-198.
24. Huijgen, H.J., Soesan, M., Sanders, R., Mairuhu, W. M., Kesecioglu, J., & Sanders, G. T. Magnesium levels in critically ill patients: What should we measure?. *Am J Clin Pathol*, 2000;114(5), 688-695.
25. Elin, R.J., Hosseini, J.M., Gill, J.R. Erythrocyte and mononuclear blood cell magnesium concentrations are normal in hypomagnesemic patients with chronic renal magnesium wasting. *J Am Coll Nutr*, 1994; 13: 463-466.
26. Mazur, A., Felgines, C., Feillet, C. Parenteral magnesium loading test in the assessment of magnesium status in healthy adult French subjects. *Magnes Res*, 1997;10(1):59-64.
27. Winarno, G.N.A., Pribadi, A., Maruli, H.J. Ratio of Serum Calcium to Magnesium Levels on Pregnancy with and without Preeclampsia. *Med Sci Monit*, 2021;12;27:e932032. doi: 10.12659/MSM.932032.
28. Córdova, A., Mielgo-Ayuso, J., Roche, E. Impact of Magnesium Supplementation in Muscle Damage of Professional Cyclists Competing in a Stage Race. *Nutrients*, 2019;16;11(8):1927. doi: 10.3390/nu11081927.
29. Al Alawi, A.M., Majoni, S.W., Falhammar, H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int J Endocrinol*, 2018;16;2018:9041694. doi: 10.1155/2018/9041694.
30. Pilchova, I., Klacanova, K., Tatarkova, Z. The Involvement of Mg²⁺ in Regulation of Cellular and Mitochondrial Functions. *Oxid Med Cell Longev*, 2017;2017:6797460. doi: 10.1155/2017/6797460.
31. Uwitonze, A.M., Razzaque, M. S. Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc*, 2018;118.3: 181-189.
32. Maguire, D., Catchpole A., Sheerin, O. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and circulating thiamine and magnesium concentrations after elective knee arthroplasty. *Sci Rep*, 2021;28;11(1): 1-10.
33. Manialawy, Y., Khan, S.R., Bhattacharjee, A. The magnesium transporter NIPAL1 is a pancreatic islet-expressed protein that conditionally impacts insulin secretion. *J Biol Chem*, 2020;17;295(29):9879-9892. doi: 10.1074/jbc.RA120.013277.
34. Abdulkarim, K.B., Belviranlı, Muaz. Serum levels of calcium, selenium, magnesium, phosphorus, chromium, copper and iron—their relation to zinc in rats with induced hypothyroidism. *Acta Clin Croat*, 2013;52(2): 151-156.
35. Zhang, J., Berra-Romani, R., Sinnegger-Brauns, M.J. Role of Cav1.2 L-type Ca²⁺ channels in vascular tone: effects of nifedipine and Mg²⁺. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007;292(1):415-425. doi: 10.1152/ajpheart.01214.2005.
36. Liotta, E.M., Prabhakaran, S., Sangha, R.S. Magnesium, hemostasis, and outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2017;89(8), 813-819.
37. Houston, M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011;13(11): 843-847.

38. Srebro, D., Vuckovic, S., Milovanovic, A. Magnesium in Pain Research: State of the Art. *Curr Med Chem*, 2017;24(4):424-434. doi: 10.2174/0929867323666161213101744.
39. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Na%2B/K%2B-ATPaz>
40. Apell, H.J., Hitzler, T., Schreiber, G. Modulation of the Na,K-ATPase by Magnesium Ions. *Biochemistry*, 2017;21;56(7):1005-1016. doi: 10.1021/acs.biochem.6b01243.
41. Dalton, L.M., Ní Fhloinn, D.M., Gaydazhieva, G.T. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*, 2016;74(9):549-57. doi: 10.1093/nutrit/nuw018.
42. Cascella, M., Vaqar, S. Hypermagnesemia. 2021 Nov 2. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31747218.
43. Bayramoğlu, E., Keskin, M., Aycan, Z. Long-term Clinical Follow-up of Patients with Familial Hypomagnesemia with Secondary Hypocalcemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2021;23;13(3):300-307. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2021.2020.0192.
44. Iwasaki, Y., Asai, M., Yoshida, M. Impaired parathyroid hormone response to hypocalcemic stimuli in a patient with hypomagnesemic hypocalcemia. *J Endocrinol Invest*, 2007;30(6):513-6. doi: 10.1007/BF03346336.
45. Manuel, y K.B., Moorkens, G., Vertommen, J. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr*, 2000;19(3):374-82.
46. Ozcaliskan, I. H., Sahin, H., Tanriverdi, F. Association Between Magnesium Status, Dietary Magnesium Intake, and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Nutr*, 2019;38(1):31-39. doi: 10.1080/07315724.2018.1476194.
47. Kirii, K., Iso, H., Date, C. JACC Study Group. Magnesium intake and risk of self-reported type 2 diabetes among Japanese. *J Am Coll Nutr*, 2010;29(2):99-106. doi: 10.1080/07315724.2010.10719822. PMID: 20679144.
48. Hopping, B.N., Erber, E., Grandinetti, A. Dietary fiber, magnesium, and glycemic load alter risk of type 2 diabetes in a multiethnic cohort in Hawaii. *J Nutr*, 2010;140(1):68-74. doi: 10.3945/jn.109.112441. Epub 2009 Nov 4.
49. Blancquaert, L., Vervaet, C., Derave, W. Predicting and Testing Bioavailability of Magnesium Supplements. *Nutrients*, 2019;20;11(7):1663. doi: 10.3390/nu11071663.
50. Uysal, N., Kizildag, S., Yuce, Z. Timeline (Bioavailability) of Magnesium Compounds in Hours: Which Magnesium Compound Works Best? *Biol Trace Elem Res*, 2019;187(1):128-136. doi: 10.1007/s12011-018-1351-9.
51. Lindberg, J.S., Zobitz, M.M., Poindexter, J.R. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr*, 1990;9:48-55.
52. Boyle, N.B., Lawton, C., Dye, L. The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress—a systematic review. *Nutrients*, 2017;26;9(5):429. doi: 10.3390/nu9050429.
53. Abraham, G.E., Flechas, J.D. Management of fibromyalgia: rationale for the use of magnesium and malic acid. *J Nutr Med*, 1992; 3(1):49-59.
54. Zhao, L., Lou, J.S., Kang, Y. Taurine-magnesium coordination compound attenuates hypoxia/reoxygenation induced Ion channel dysfunction in rat ventricular myocytes. *Drug Res (Stuttg)*, 2013 63(4):185-91. doi: 10.1055/s-0033-1334881.
55. Eby, G.A., Eby, K.L. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses*, 2006;67(2):362-370.
56. Slutsky, I., Abumaria, N., Wu, L.J. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*, 2010;28;65(2):165-77.
57. Özata, M. Magnezyumun iyileştirici gücü (1). İstanbul: Efe Akademi; 2021.1-117.

Bölüm 6

BİR YAĞ DOKUSU HORMONU: ADİPONEKTİN

Bilal İLANBEY¹

GİRİŞ

Yağ (adipoz) dokusu, yalıtım ve enerji depolamanın ötesinde, merkezi sinir sisteminin uyarılması, metabolizma, gıda alımı ve bağışıklık fonksiyonu dahil birçok süreçte önemli rolü olan karmaşık bir endokrin organdır. Adipoz deposu, adiposit adı verilen yağ hücrelerinin yanı sıra pre-adipositler, endotelial hücreler, fibroblast ve makrofajlar, dendritik hücreler ve T hücreleri gibi pek çok bağışıklık hücre tiplerinden oluşan çok yönlü bir yapıdır. Tüm bu hücreler birlikte metabolitlerin, lipidlerin, sitokinlerin ve adipokinlerin doku salınımına katkıda bulunur.

Adipositlerden salgılanan faktörler (adipokin), otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalar ile sayısız biyolojik süreci düzenleyen sinyal molekülleridir. Adipokinlerin iştah ve tokluk arasındaki dengede, vücut yağ depolarının düzenlenmesinde ve enerji harcamasında, glukoz toleransında, insülin salınımı ve duyarlılığında, hücre büyümesinde, enflamasyonda, anjiyogenezde ve üremede önemli rolleri vardır. Bu faktörlerin düzensizliği sağlığı olumsuz bir şekilde etkileyen obezite ile ilişkili çok sayıda komorbiditeye de katkıda bulunabilir. Obezite ile birlikte ortaya çıkan aşırı yağlanma, adipoz organın adipokin ve sitokin dengesinin bozulmasına neden olarak kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gibi bir dizi kronik ve karmaşık hastalıkla nedensel olarak bağlantılıdır. Yağ dokusunda salınan önemli bir adipokin de adiponektindir.

ADİPONEKTİN

Adiponektin 1995'de Scherer ve ark. tarafından leptinden bir yıl sonra keşfedildi. Kompleman faktör C1q'ya sekans ve yapısal benzerliği nedeniyle 30 kDa'lık adiposit kompleman ile ilişkili protein (Acrp30) olarak adlandırılmıştır (1). Keşfinden bir yıl sonra da Hu ve ark. yağ dokusundan eksprese olan, AdipoQ adını verdikleri cDNA'sını izole ettiler (2).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD, bilalilanbey@hotmail.com

Anti-fibrotik etki

Adiponektin, anti-fibrotik özelliklere sahiptir. Adiponektinin anti-fibrotik etkileri, karaciğer yıldız hücrelerinin aktivasyonunu düzenleme ve enflamasyonu azaltma yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Aktive edilmiş karaciğer yıldız hücreleri çoğalarak kollajen ve diğer hücre dışı matriks elemanlarını ve bağışıklık hücrelerini yaralanma bölgesine toplayan kemotaktik faktörleri salgılayarak fibrozis gelişiminde merkezi bir rol oynar. Adiponektin ayrıca hepatositlerin proliferasyonunu düzenleyerek karaciğer hasarının iyileşmesinde rol oynar (40).

Sistemik sklerozis kronik fibrotik bir deri hastalığıdır. Adiponektin düzeyleri sistemik sklerozisli hastaların serum ve derisinde azalır, bu azalma hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkilidir (41).

Adiponektin deri ve karaciğer haricinde diğer dokularda örneğin, kalp, böbrek ve akciğerde de fibrozisi inhibe eder (13).

SONUÇ

Adiponektin, adipositler tarafından üretilen ve salgılanan bir adipokindir. Adiponektinin biyolojik etkilerine, onun reseptör alt tipleri olan AdipoR1, AdipoR2 ve T cadherin ile etkileşimleri aracılık eder. Adiponektin, çeşitli hücre tipleri üzerinde insülin duyarlılaştırıcı, antiinflamatuvar, anti proliferatif veya anti aterosklerotik etkilere ve karsinogenezin baskılanması gibi çoklu koruyucu etkilere sahiptir. İnsülin direnci, T2DM, obezite, metabolik sendrom veya kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarda düzeyleri azalır.

Adiponektinin sentez ve salgılanmasını artırmak için bir dizi terapötik yaklaşım düşünülmüştür. Ancak multimerik yapısı ve yüksek serum konsantrasyonları nedeniyle faydalı terapötik konsantrasyonlara ulaşmak zor olmuştur. Adiponektinin çeşitli organ ve dokulardaki fizyolojik fonksiyonlarını taklit eden ilaçlar halen geliştirilme aşamasındadır (13).

KAYNAKLAR

1. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270(45):26746-26749. doi:10.1074/jbc.270.45.26746
2. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ Is a Novel Adipose-specific Gene Dysregulated in Obesity. *J Biol Chem.* 1996;271(18):10697-10703.
3. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem.* 1996;120(4):803-812. doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021483
4. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol.* 1998;8(6):335-338. doi:10.1016/s0960-9822(98)70133-2

5. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med.* 2020;11:136. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20
6. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9073-9085. doi:10.1074/jbc.M207198200
7. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes.* 2003;52(2):268-276. doi:10.2337/diabetes.52.2.268
8. Gavrila A, Peng CK, Chan JL, et al. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2838-2843. doi:10.1210/jc.2002-021721
9. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290(3):1084-1089. doi:10.1006/bbrc.2001.6307
10. Singh P, Sharma P, Sahakyan KR, et al. Differential effects of leptin on adiponectin expression with weight gain versus obesity. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(2):266-274. doi:10.1038/ijo.2015.181
11. Xu A, Wong LC, Wang Y, et al. Chronic treatment with growth hormone stimulates adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2004;572(1-3):129-134. doi:10.1016/j.febslet.2004.07.020
12. Gustafson B, Jack MM, Cushman SW, et al. Adiponectin gene activation by thiazolidinediones requires PPAR γ 2, but not C/EBP α —evidence for differential regulation of the aP2 and adiponectin genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;308(4):933-939.
13. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol.* 2011;8(3):1031-1063.
14. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(1):79-83. doi:10.1006/bbrc.1999.0255
15. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 2003;46(4):459-469. doi:10.1007/s00125-003-1074-z
16. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423(6941):762-769.
17. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(1):15-23.
18. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med.* 2007;13(3):332-339. doi:10.1038/nm1557
19. Bjursell M, Ahnmark A, Bohlooly YM, et al. Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes.* 2007;56(3):583-593. doi:10.2337/db06-1432
20. Hug C, Wang J, Ahmad NS, et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(28):10308-10313.
21. Matsuda K, Fujishima Y, Maeda N, et al. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. *Endocrinology.* 2015;156(3):934-946.
22. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-946.
23. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008;34(1):2-11.
24. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002;360(9326):57-58. doi:10.1016/S0140-6736(02)09335-2
25. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003;361(9353):226-228. doi:10.1016/S0140-6736(03)12255-6

26. Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7(8):947-953. doi:10.1038/90992
27. Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, et al. Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia.* 2008;51(5):827-835.
28. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation.* 2003;107(5):671-674. doi:10.1161/01.cir.0000055188.83694.b3
29. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* 2000;96(5):1723-1732.
30. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323(2):630-635. doi:10.1016/j.bbrc.2004.08.145
31. Luo Y, Liu M. Adiponectin: a versatile player of innate immunity. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(2):120-128. doi:10.1093/jmcb/mjw012
32. Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie.* 2012;94(10):2143-2149. doi:10.1016/j.biochi.2012.06.030
33. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(1):85-89. doi:10.1161/01.atv.0000048856.22331.50
34. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Jama.* 2004;291(14):1730-1737. doi:10.1001/jama.291.14.1730
35. Rutkowski JM, Wang ZV, Park AS, et al. Adiponectin promotes functional recovery after podocyte ablation. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):268-282. doi:10.1681/ASN.2012040414
36. Shibata S, Tada Y, Asano Y, et al. Adiponectin regulates cutaneous wound healing by promoting keratinocyte proliferation and migration via the ERK signaling pathway. *J Immunol.* 2012;189(6):3231-3241. doi:10.4049/jimmunol.1101739
37. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012;150(2):366-376.
38. Scherer PE. The Multifaceted Roles of Adipose Tissue-Therapeutic Targets for Diabetes and Beyond: The 2015 Banting Lecture. *Diabetes.* 2016;65(6):1452-1461. doi:10.2337/db16-0339
39. Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.* 2007;6(1):55-68. doi:10.1016/j.cmet.2007.06.003
40. Park P-H, Sanz-Garcia C, Nagy LE. Adiponectin as an anti-fibrotic and anti-inflammatory adipokine in the liver. *Curr Pathobiol Rep.* 2015;3(4):243-252.
41. Tomcik M, Arima K, Hulejova H, et al. Adiponectin relation to skin changes and dyslipidemia in systemic sclerosis. *Cytokine.* 2012;58(2):165-168. doi:10.1016/j.cyto.2012.02.003

Bölüm 7

miRNA29 AİLESİ: DİYABETİK NEFROPATİDEKİ ROLLERİ

Destan KALAÇAY¹
Aysun HACİŞEVKİ²

GİRİŞ

Diyabetik Nefropati (DN), kalıtsal, çevresel ve diğer birçok faktörün etkili olduğu karmaşık, fiziksel ve biyolojik komplikasyonlarla karakterize bir sağlık sorunudur ve diyabet hastalarının yaklaşık %40'ında gelişir (1,2). Küçük kan damarlarının hasar görmesiyle meydana gelen DN, tip II diyabetin en sık rastlanılan, kaçınılmaz komplikasyonlarından birisidir ve son dönem böbrek hastalıklarının ilk sıralarında yer alır (3). Diyabetik nefropatinin doğal seyri, glomerüler hiperfiltrasyon, progresif albüminüri, azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve nihayetinde son dönem böbrek hastalığı (ESRD)'ni içerir. Diyabetle ilişkili metabolik değişiklikler, glomerüler hipertrofi, glomerüloskleroz, tübülointerstisyel enflamasyon ve fibrozise yol açar. DN, diyabetiklerde patolojik miktarlarda idrar albümin atılımı, diyabetik glomerüler lezyonların varlığı ve GFR kaybı ile karakterize bir sendromdur (1,2). Artan hiperglisemi, ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi, bazal membran geçirgenliğinin artması, birçok büyüme faktörü ve sitokinin uyarılmasına neden olur (4,5). Farklı evreleri bulunan DN'nin erken dönemlerinde de glomerüler hasar oluşur ve hemodinamik bütün süreçler değerlendirildiğinde bu hasarın etkileri gözlenebilir (6,7). Kesin tanısı biyopsi ile belirlenmesine rağmen bu teknik sık kullanılmaz. DN tanısı için güncel tanı kriterleri; kalıcı albuminüri ve/veya kalıcı GFR düşüklüğünü kapsamaktadır. Albuminüri, belirli bir zaman diliminde ölçülmek şartıyla idrarla birlikte atılan albümin oranının ≥ 30 mg/gün olması veya spot idrarla atılan albümin/kreatinin oranının ≥ 30 mg/g olması şeklinde tanımlanır. Düşük GFR ise kreatinin bazlı formülden hareketle elde edilen eGFR değerinin < 60 mL/dk/1.73m² olması şeklinde tanımlanır. Çeşitli ilgisiz hastalıkların neden olabileceği geçici anormallikler de yaygın olduğundan şikâyetle-

¹ Öğr. Gör., Destan KALAÇAY, Kafkas Üniversitesi Kars Meslek Yüksekokulu, Kars, destankalacay@gmail.com

² Doç. Dr., Aysun HACİŞEVKİ, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya AD, Ankara, abozkir@gazi.edu.tr

Caenorhabditis elegans'ta tanımlanmıştır. Önceki çalışmalarda miRNA kodlayan dizilerin insan genomunun %1'ini oluşturduğu gösterilmiştir. Bu yeni molekül sınıfı, çeşitli rahatsızlıkların saptanmasında biyobelirteç olarak bir dizi avantaja sahiptir.

Hastalıkların prognozlarının genetik düzeyde incelenmesi, son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmektedir. miRNA gibi ideal biyobelirteç sayılabilecek metabolik bir regülatörün keşfi, bütün hastalık veya sendromların tekrar gündeme alınmasına neden olabilir. DN hastalığının tüm mekanizmalarını aydınlatmak için miRNA tabanlı çalışma sayısı yeterli değildir. miRNA ve DN arasındaki karmaşık ilişkinin tüm etkenlerinin açıklığa kavuşması, hastalığın ilerlemesini durdurma ve tedavide miRNA'ların terapötik olarak kullanılması, ayrıca miRNA'nın DN'li bireylerde epigenetik etkilerinin de araştırılması muhtemelen DN' nin dünya üzerinde neden olduğu sağlık yükünü hafifletebilir.

Günümüzde elde edilen veriler, nefropatili bireylerde birçok miRNA ekspresyonunda artış veya azalış saptandığını göstermektedir. Bunlar DN'nin erken dönem teşhisine olanak sunmaları açısından çok değerli gelişmelerdir. Ayrıca az sayıda da olsa bazı miRNA terapötiklerinin, DN ve neden olduğu diğer komplikasyonları hafifletebildiklerine dair kanıtlar da vardır. Bu sebeple çeşitli amplifikasyon yöntemleri kullanılarak yeni miRNA'ların keşfi, DN sürecindeki ekspresyonlarının belirlenmesi ve terapötik olarak kullanılan miRNA'ların arttırılması DN'nin patogenezi için önemli dönüm noktalarından olacaktır. Mevcut teknikler ve çalışmalar ilerledikçe, miRNA'ların kişiselleştirilmiş hasta profillerinin geliştirilmesinde rutin bir yaklaşım haline geleceği, çok sayıda miRNA'dan oluşan çok belirteçli panellerin kullanılması ile hastalığın ilerlemesinin teşhisi ve prognozu için invaziv olmayan bir yöntem sağlayabileceği öngörülmektedir. Dolayısıyla gelecekte hedeflenen terapötik müdahalelere izin verebilecek olması da umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. Lim AK. Diabetic nephropathy – complications and treatment. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2014;7:361-381. doi:10.2147/IJNRD.S40172
2. Han E, Yun Y, Kim G, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Diabetic Nephropathy Progression in Patients with Diabetes and Hypertriglyceridemia. *PLOS ONE.* 2016;11(5):e0154683. doi:10.1371/journal.pone.0154683
3. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(8):444-452. doi:10.1038/ncpendmet0894
4. Habib HA, Heeba GH, Khalifa MMA. Comparative effects of incretin-based therapy on early-onset diabetic nephropathy in rats: Role of TNF- α , TGF- β and c-caspase-3. *Life Sci.* 2021;278:119624. doi:10.1016/j.lfs.2021.119624
5. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(3 suppl 1):S30-S33.

6. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Supplement 2):64-78. doi:10.2337/diab.32.2.S64
7. O'Bryan GT, Hostetter TH. The renal hemodynamic basis of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 1997;17(2):93-100.
8. Amy K. M, Katherine R. T, George L. B. Diabetic kidney disease: Manifestations, evaluation, and diagnosis - UpToDate [Internet]. uptodate. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-manifestations-evaluation-and-diagnosis/print?search=diabetic%20nephropathy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Glasscock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(5):364-368. doi:10.1007/s11906-010-0133-3
10. Papadopoulou-Marketou N, Kanaka-Gantenbein C, Marketos N, et al. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(5):326-342. doi:10.1080/10408363.2017.1377682
11. Chen X, Zhao L, Xing Y, Lin B. Down-regulation of microRNA-21 reduces inflammation and podocyte apoptosis in diabetic nephropathy by relieving the repression of TIMP3 expression. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:7-14. doi:10.1016/j.biopha.2018.09.007
12. Conserva F, Barozzino M, Pesce F, et al. Urinary miRNA-27b-3p and miRNA-1228-3p correlate with the progression of Kidney Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *Sci Rep*. 2019;9(1):11357. doi:10.1038/s41598-019-47778-1
13. Kim H, Bae YU, Jeon JS, et al. The circulating exosomal microRNAs related to albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *J Transl Med*. 2019;17(1):236. doi:10.1186/s12967-019-1983-3
14. Nossier AI, Shehata NI, Morsy SM, et al. Determination of certain urinary microRNAs as promising biomarkers in diabetic nephropathy patients using gold nanoparticles. *Anal Biochem*. 2020;609:113967. doi:10.1016/j.ab.2020.113967
15. Chien HY, Chen CY, Chiu YH, et al. Differential microRNA Profiles Predict Diabetic Nephropathy Progression in Taiwan. *Int J Med Sci*. 2016;13(6):457-465. doi:10.7150/ijms.15548
16. Miranda KC, Huynh T, Tay Y, et al. A Pattern-Based Method for the Identification of MicroRNA Binding Sites and Their Corresponding Heteroduplexes. *Cell*. 2006;126(6):1203-1217. doi:10.1016/j.cell.2006.07.031
17. Guo H, Ingolia NT, Weissman JS, et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels. *Nature*. 2010;466(7308):835-840. doi:10.1038/nature09267
18. Baek D, Villén J, Shin C, et al. The impact of microRNAs on protein output. *Nature*. 2008;455(7209):64-71. doi:10.1038/nature07242
19. Liu MN, Luo G, Gao WJ, et al. miR-29 family: A potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Pharmacol Res*. 2021;166:105510. doi:10.1016/j.phrs.2021.105510
20. Lim LP, Lau NC, Weinstein EG, et al. The microRNAs of *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev*. 2003;17(8):991-1008. doi:10.1101/gad.1074403
21. Valencia-Quintana R, Ocampo IUB, Castañeda GG, et al. miRNAs: A potentially valuable tool in pesticide toxicology assessment-current experimental and epidemiological data review. *Chemosphere*. Published online January 29, 2022:133792. doi:10.1016/j.chemosphere.2022.133792
22. Wiemer EAC. miRNAs and cancer. *J RNAi Gene Silenc Int J RNA Gene Target Res*. 2006;2(2):173-174.
23. Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, et al. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells*. 2020;9(2):276. doi:10.3390/cells9020276
24. Gregory RI, Yan K ping, Amuthan G, et al. The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature*. 2004;432(7014):235-240. doi:10.1038/nature03120
25. Patel V, Noureddine L. MicroRNAs and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(4):410-416. doi:10.1097/MNH.0b013e328354e559

26. Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*. 2003;425(6956):415-419. doi:10.1038/nature01957
27. Saini HK, Griffiths-Jones S, Enright AJ. Genomic analysis of human microRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(45):17719-17724. doi:10.1073/pnas.0703890104
28. Denli AM, Tops BBJ, Plasterk RHA, et al. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*. 2004;432(7014):231-235. doi:10.1038/nature03049
29. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(8):509-524. doi:10.1038/nrm3838
30. Newman MA, Hammond SM. Emerging paradigms of regulated microRNA processing. *Genes Dev*. 2010;24(11):1086-1092. doi:10.1101/gad.1919710
31. Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in Cancer: Small Molecules With a Huge Impact. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5848-5856. doi:10.1200/JCO.2009.24.0317
32. Kim Y, Yeo J, Lee JH, et al. Deletion of Human tarbp2 Reveals Cellular MicroRNA Targets and Cell-Cycle Function of TRBP. *Cell Rep*. 2014;9(3):1061-1074. doi:10.1016/j.celrep.2014.09.039
33. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. 2010;11(9):597-610. doi:10.1038/nrg2843
34. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*. 2004;116(2):281-297. doi:10.1016/S0092-8674(04)00045-5
35. Ruiz GP, Camara H, Fazolini NPB, et al. Extracellular miRNAs in redox signaling: Health, disease and potential therapies. *Free Radic Biol Med*. 2021;173:170-187. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.004
36. Wang Y, Zhang X, Li H, et al. The role of miRNA-29 family in cancer. *Eur J Cell Biol*. 2013;92(3):123-128. doi:10.1016/j.ejcb.2012.11.004
37. Rigoutsos I. New tricks for animal microRNAs: targeting of amino acid coding regions at conserved and nonconserved sites. *Cancer Res*. 2009;69(8):3245-3248. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-0352
38. Tay Y, Zhang J, Thomson AM, et al. MicroRNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. *Nature*. 2008;455(7216):1124-1128. doi:10.1038/nature07299
39. Mori MA, Ludwig RG, Garcia-Martin R, et al. Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease. *Cell Metab*. 2019;30(4):656-673. doi:10.1016/j.cmet.2019.07.011
40. Iranzad R, Motavalli R, Ghassabi A et al. Roles of microRNAs in renal disorders related to primary podocyte dysfunction. *Life Sci*. 2021;277:119463. doi:10.1016/j.lfs.2021.119463
41. Wu KJ. The role of miRNA biogenesis and DDX17 in tumorigenesis and cancer stemness. *Biomed J*. 2020;43(2):107-114. doi:10.1016/j.bj.2020.03.001
42. Lagos-Quintana M. Identification of Novel Genes Coding for Small Expressed RNAs. *Science*. 2001;294(5543):853-858. doi:10.1126/science.1064921
43. Kriegel AJ, Liu Y, Fang Y, et al. The miR-29 family: Genomics, cell biology, and relevance to renal and cardiovascular injury. *Physiol Genomics*. 2012;44(4):237-244. doi:10.1152/physiolgenomics.00141.2011
44. Lee CC, Ho KH, Huang TW, et al. A regulatory loop among CD276, miR-29c-3p, and Myc exists in cancer cells against natural killer cell cytotoxicity. *Life Sci*. 2021;277:119438. doi:10.1016/j.lfs.2021.119438
45. Zong Y, Yu P, Cheng H, et al. miR-29c regulates NAV3 protein expression in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2015;1624:95-102. doi:10.1016/j.brainres.2015.07.022
46. Sassi Y, Avramopoulos P, Ramanujam D, et al. Cardiac myocyte miR-29 promotes pathological remodeling of the heart by activating Wnt signaling. *Nat Commun*. 2017;8(1):1614. doi:10.1038/s41467-017-01737-4
47. Yan Y, Du C, Duan X, et al. Inhibiting collagen I production and tumor cell colonization in the lung via miR-29a-3p loading of exosome-/liposome-based nanovesicles. *Acta Pharm Sin B*. Published online August 19, 2021. doi:10.1016/j.apsb.2021.08.011

48. Du Y, Gao C, Liu Z, et al. Upregulation of a Disintegrin and Metalloproteinase With Thrombospondin Motifs-7 by miR-29 Repression Mediates Vascular Smooth Muscle Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(11):2580-2588. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300206
49. Kapinas K, Kessler C, Ricks T, et al. miR-29 modulates Wnt signaling in human osteoblasts through a positive feedback loop. *J Biol Chem.* 2010;285(33):25221-25231. doi:10.1074/jbc.M110.116137
50. Wei W, He HB, Zhang WY, et al. miR-29 targets Akt3 to reduce proliferation and facilitate differentiation of myoblasts in skeletal muscle development. *Cell Death Dis.* 2013;4(6):e668-e668. doi:10.1038/cddis.2013.184
51. He A, Zhu L, Gupta N, et al. Overexpression of Micro Ribonucleic Acid 29, Highly Up-Regulated in Diabetic Rats, Leads to Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes. *Mol Endocrinol.* 2007;21(11):2785-2794. doi:10.1210/me.2007-0167
52. Pekarsky Y, Santanam U, Cimmino A, et al. Tcl1 expression in chronic lymphocytic leukemia is regulated by miR-29 and miR-181. *Cancer Res.* 2006;66(24):11590-11593. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-3613
53. Dooley J, Garcia-Perez JE, Sreenivasan J, et al. The microRNA-29 Family Dictates the Balance Between Homeostatic and Pathological Glucose Handling in Diabetes and Obesity. *Diabetes.* 2016;65(1):53-61. doi:10.2337/db15-0770
54. Hrdlicka HC, Pereira RC, Shin B, et al. Inhibition of miR-29-3p isoforms via tough decoy suppresses osteoblast function in homeostasis but promotes intermittent parathyroid hormone-induced bone anabolism. *Bone.* 2021;143:115779. doi:10.1016/j.bone.2020.115779
55. Smith KM, Guerau-de-Arellano M, Costinean S, et al. miR-29ab1 Deficiency Identifies a Negative Feedback Loop Controlling Th1 Bias That Is Dysregulated in Multiple Sclerosis. *J Immunol.* 2012;189(4):1567-1576. doi:10.4049/jimmunol.1103171
56. Metzinger-Le Meuth V, Metzinger L. miR-223 and other miRNAs evaluation in chronic kidney disease: Innovative biomarkers and therapeutic tools. *Non-Coding RNA Res.* 2019;4(1):30-35. doi:10.1016/j.ncrna.2019.01.002
57. Gholaminejad A, Abdul Tehrani H, Gholami Fesharaki M. Identification of candidate microRNA biomarkers in renal fibrosis: a meta-analysis of profiling studies. *Biomarkers.* 2018;23(8):713-724. doi:10.1080/1354750X.2018.1488275
58. Duda P, Akula SM, Abrams SL, et al. GSK-3 and miRs: Master regulators of therapeutic sensitivity of cancer cells. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* 2020;1867(10):118770. doi:10.1016/j.bbamcr.2020.118770
59. Garzon R, Heaphy CEA, Havelange V, et al. MicroRNA 29b functions in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2009;114(26):5331-5341. doi:10.1182/blood-2009-03-211938
60. Tan M, Wu J, Cai Y. Suppression of Wnt signaling by the miR-29 family is mediated by demethylation of WIF-1 in non-small-cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;438(4):673-679. doi:10.1016/j.bbrc.2013.07.123
61. Park SY, Lee JH, Ha M, et al. miR-29 miRNAs activate p53 by targeting p85a and CDC42. *Nat Struct Mol Biol.* 2009;16(1):23-29. doi:10.1038/nsmb.1533
62. Chang TC, Yu D, Lee YS, et al. Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis. *Nat Genet.* 2008;40(1):43-50. doi:10.1038/ng.2007.30
63. Tsuboi K, Hirayoshi K, Takeuchi K, et al. Expression of the c-myc gene in human gastrointestinal malignancies. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987;146(2):699-704. doi:10.1016/0006-291X(87)90585-7
64. Muto T, Guillamot M, Yeung J, et al. TRAF6 functions as a tumor suppressor in myeloid malignancies by directly targeting MYC oncogenic activity. *Cell Stem Cell.* 2022;29(2):298-314.e9. doi:10.1016/j.stem.2021.12.007
65. Mott JL, Kurita S, Cazanave SC, et al. Transcriptional suppression of mir-29b-1/mir-29a promoter by c-Myc, hedgehog, and NF-kappaB. *J Cell Biochem.* 2010;110(5):1155-1164. doi:10.1002/jcb.22630

66. Pandey AK, Verma G, Vig S, et al. miR-29a levels are elevated in the db/db mice liver and its overexpression leads to attenuation of insulin action on PEPCK gene expression in HepG2 cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;332(1):125-133. doi:10.1016/j.mce.2010.10.004
67. Shioya M, Obayashi S, Tabunoki H, et al. Aberrant microRNA expression in the brains of neurodegenerative diseases: miR-29a decreased in Alzheimer disease brains targets neurone navigator 3. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2010;36(4):320-330. doi:10.1111/j.1365-2990.2010.01076.x
68. Lew WYW, Bayna E, Molle ED, et al. Myocardial Fibrosis Induced by Exposure to Subclinical Lipopolysaccharide Is Associated with Decreased miR-29c and Enhanced NOX2 Expression in Mice. *PLOS ONE.* 2014;9(9):e107556. doi:10.1371/journal.pone.0107556
69. Long J, Wang Y, Wang W, et al. MicroRNA-29c is a signature microRNA under high glucose conditions that targets Sprouty homolog 1, and its in vivo knockdown prevents progression of diabetic nephropathy. *J Biol Chem.* 2011;286(13):11837-11848. doi:10.1074/jbc.M110.194969
70. Zong Y, Wang H, Dong W, et al. miR-29c regulates BACE1 protein expression. *Brain Res.* 2011;1395:108-115. doi:10.1016/j.brainres.2011.04.035
71. Cichocki F, Felices M, McCullar V, et al. Cutting Edge: MicroRNA-181 Promotes Human NK Cell Development by Regulating Notch Signaling. *J Immunol.* 2011;187(12):6171-6175. doi:10.4049/jimmunol.1100835
72. Saultz JN, Freud AG, Mundy-Bosse BL. MicroRNA regulation of natural killer cell development and function in leukemia. *Mol Immunol.* 2019;115:12-20. doi:10.1016/j.molimm.2018.07.022
73. Kang SG, Liu WH, Lu P, et al. MicroRNAs of the miR-17 92 family are critical regulators of TFH differentiation. *Nat Immunol.* 2013;14(8):849-857. doi:10.1038/ni.2648
74. Fayyad-Kazan M, ElDirani R, Hamade E, et al. Circulating miR-29c, miR-30c, miR-193a-5p and miR-885-5p: Novel potential biomarkers for HTLV-1 infection diagnosis. *Infect Genet Evol.* 2019;74:103938. doi:10.1016/j.meegid.2019.103938
75. Huang C, Zheng JM, Cheng Q, et al. Serum microRNA-29 levels correlate with disease progression in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Dig Dis.* 2014;15(11):614-621. doi:10.1111/1751-2980.12185
76. Zhang X, Dong C, Sun X, et al. Induction of the cellular miR-29c by influenza virus inhibits the innate immune response through protection of A20 mRNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450(1):755-761. doi:10.1016/j.bbrc.2014.06.059
77. Feng Y, Weng H, Ling L, et al. Modulating the gut microbiota and inflammation is involved in the effect of Bupleurum polysaccharides against diabetic nephropathy in mice. *Int J Biol Macromol.* 2019;132:1001-1011. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.03.242
78. Tang C, Ou J, Kou L, et al. Circ_016719 plays a critical role in neuron cell apoptosis induced by I/R via targeting miR-29c/Map2k6. *Mol Cell Probes.* 2020;49:101478. doi:10.1016/j.mcp.2019.101478
79. Wang R, Li Q, He Y, et al. miR-29c-3p inhibits microglial NLRP3 inflammasome activation by targeting NFAT5 in Parkinson's disease. *Genes Cells.* 2020;25(6):364-374. doi:10.1111/gtc.12764
80. Kanazawa T, Hamasaki T, Endo T, et al. Functional peptide nanocarriers for delivery of novel anti-RelA RNA interference agents as a topical treatment of atopic dermatitis. *Int J Pharm.* 2015;489(1):261-267. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.05.003
81. Giridharan S, Srinivasan M. Mechanisms of NF- κ B p65 and strategies for therapeutic manipulation. *J Inflamm Res.* 2018;11:407-419. doi:10.2147/JIR.S140188
82. Kumari R, Roy U, Desai S, et al. MicroRNA miR-29c regulates RAG1 expression and modulates V(D)J recombination during B cell development. *Cell Rep.* 2021;36(2):109390. doi:10.1016/j.celrep.2021.109390
83. Liang J nan, Zou X, Fang X hong, et al. The Smad3-miR-29b/miR-29c axis mediates the protective effect of macrophage migration inhibitory factor against cardiac fibrosis. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2019;1865(9):2441-2450. doi:10.1016/j.bbadis.2019.06.004
84. Zhuang M, Chaolumen Q, Li L, et al. MiR-29b-3p cooperates with miR-29c-3p to affect the malignant biological behaviors in T-cell acute lymphoblastic leukemia via TFAP2C/GPX1 axis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;527(2):511-517. doi:10.1016/j.bbrc.2020.03.170

85. Huang L, Hu C, Chao H, et al. miR-29c regulates resistance to paclitaxel in nasopharyngeal cancer by targeting ITGB1. *Exp Cell Res*. 2019;378(1):1-10. doi:10.1016/j.yexcr.2019.02.012
86. Yao L, Yang L, Song H, et al. MicroRNA miR-29c-3p modulates FOS expression to repress EMT and cell proliferation while induces apoptosis in TGF- β 2-treated lens epithelial cells regulated by lncRNA KCNQ1OT1. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110290. doi:10.1016/j.biopha.2020.110290
87. Guo J, Li J, Zhao J, et al. MiRNA-29c regulates the expression of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy by targeting tristetraprolin. *Sci Rep*. 2017;7(1):2314. doi:10.1038/s41598-017-01027-5
88. Batliner J, Jenal M, Fey MF, et al. Mir-29c and Mir-424 Are Novel Myeloid Differentiation-Associated MicroRNAs in Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood*. 2008;112(11):3346. doi:10.1182/blood.V112.11.3346.3346
89. Zhang JX, Mai SJ, Huang XX, et al. MiR-29c mediates epithelial-to-mesenchymal transition in human colorectal carcinoma metastasis via PTP4A and GNA13 regulation of β -catenin signaling. *Ann Oncol*. 2014;25(11):2196-2204. doi:10.1093/annonc/mdu439
90. Shang J, Yao Y, Fan X, et al. miR-29c-3p promotes senescence of human mesenchymal stem cells by targeting CNOT6 through p53-p21 and p16-pRB pathways. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. 2016;1863(4):520-532. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.01.005
91. Wang CM, Wang Y, Fan CG, et al. miR-29c targets TNFAIP3, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;411(3):586-592. doi:10.1016/j.bbrc.2011.06.191
92. Bhatt K, Mi QS, Dong Z. microRNAs in kidneys: biogenesis, regulation, and pathophysiological roles. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2011;300(3):F602-F610. doi:10.1152/ajprenal.00727.2010
93. Roggli E, Gattesco S, Caille D, et al. Changes in microRNA expression contribute to pancreatic β -cell dysfunction in prediabetic NOD mice. *Diabetes*. 2012;61(7):1742-1751. doi:10.2337/db11-1086
94. Bagge A, Clausen TR, Larsen S, et al. MicroRNA-29a is up-regulated in beta-cells by glucose and decreases glucose-stimulated insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;426(2):266-272. doi:10.1016/j.bbrc.2012.08.082
95. Song H, Ding L, Zhang S, et al. MiR-29 family members interact with SPARC to regulate glucose metabolism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;497(2):667-674. doi:10.1016/j.bbrc.2018.02.129
96. Ghafouri-Fard S, Taheri M. The expression profile and role of non-coding RNAs in obesity. *Eur J Pharmacol*. 2021;892:173809. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173809
97. Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Pardo G, et al. MiRNA Expression Profile of Human Subcutaneous Adipose and during Adipocyte Differentiation. *PLOS ONE*. 2010;5(2):e9022. doi:10.1371/journal.pone.0009022
98. Yang WM, Jeong HJ, Park SY, et al. Induction of miR-29a by saturated fatty acids impairs insulin signaling and glucose uptake through translational repression of IRS-1 in myocytes. *FEBS Lett*. 2014;588(13):2170-2176. doi:10.1016/j.febslet.2014.05.011
99. Sun Y, Zhou Y, Shi Y, et al. Expression of miRNA-29 in Pancreatic β Cells Promotes Inflammation and Diabetes via TRAF3. *Cell Rep*. 2021;34(1):108576. doi:10.1016/j.celrep.2020.108576
100. Gray CW, Coster ACF. From insulin to Akt: Time delays and dominant processes. *J Theor Biol*. 2020;507:110454. doi:10.1016/j.jtbi.2020.110454
101. Wang P, Liu S, Zhu C, et al. MiR-29 regulates the function of goat granulosa cell by targeting PTX3 via the PI3K/AKT/mTOR and Erk1/2 signaling pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;202:105722. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105722
102. Rong W, Yang L, Li CY, et al. MiR-29 inhibits neuronal apoptosis in rats with cerebral infarction through regulating Akt signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(2):843-850. doi:10.26355/eurrev_202001_20068
103. Lee IS, Park KC, Yang KJ, et al. Exenatide reverses dysregulated microRNAs in high-fat diet-induced obese mice. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(3):315-326. doi:10.1016/j.orcp.2015.07.011

104. Tang X, Muniappan L, Tang G, et al. Identification of glucose-regulated miRNAs from pancreatic β cells reveals a role for miR-30d in insulin transcription. *RNA*. 2009;15(2):287-293. doi:10.1261/rna.1211209
105. Hulsmans M, Holvoet P. MicroRNA-containing microvesicles regulating inflammation in association with atherosclerotic disease. *Cardiovasc Res*. 2013;100(1):7-18. doi:10.1093/cvr/cvt161
106. Zhang A, Li D, Liu Y, et al. Islet β cell: An endocrine cell secreting miRNAs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(2):1648-1654. doi:10.1016/j.bbrc.2017.12.028
107. Calle P, Hotter G. Macrophage Phenotype and Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):E2806. doi:10.3390/ijms21082806
108. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3(1):1-24. doi:10.1038/nrdp.2017.88
109. Edeling M, Ragi G, Huang S, et al. Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(7):426-439. doi:10.1038/nrneph.2016.54
110. Fiserova B, Kubiczkova L, Sedlarikova L, et al. The miR-29 family in hematological malignancies. *Biomed Pap*. 2015;159(2):184-191. doi:10.5507/bp.2014.037
111. Deshpande SD, Putta S, Wang M, et al. Transforming Growth Factor- β -Induced Cross Talk Between p53 and a MicroRNA in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 2013;62(9):3151-3162. doi:10.2337/db13-0305
112. Jiang L, Zhou v, Xiong M, et al. Sp1 mediates microRNA-29c-regulated type I collagen production in renal tubular epithelial cells. *Exp Cell Res*. 2013;319(14):2254-2265. doi:10.1016/j.yexcr.2013.06.007
113. Du B, Ma LM, Huang MB, et al. High glucose down-regulates miR-29a to increase collagen IV production in HK-2 cells. *FEBS Lett*. 2010;584(4):811-816. doi:10.1016/j.febslet.2009.12.053
114. Meng XM, Tang PMK, Li J, et al. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol*. 2015;6:82. doi:10.3389/fphys.2015.00082
115. Liu SC, Bamodu OA, Kuo KT, et al. Adipose-derived stem cell induced-tissue repair or wound healing is mediated by the concomitant upregulation of miR-21 and miR-29b expression and activation of the AKT signaling pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2021;705:108895. doi:10.1016/j.abb.2021.108895
116. Chun-yan L, Zi-yi Z, Tian-lin Y, et al. Liquid biopsy biomarkers of renal interstitial fibrosis based on urinary exosome. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(2):223-228. doi:10.1016/j.yexmp.2018.08.004
117. Lv LL, Cao YH, Ni HF, et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2013;305(8):F1220-F1227. doi:10.1152/ajprenal.00148.2013
118. Fang Y, Yu X, Liu Y, et al. miR-29c is downregulated in renal interstitial fibrosis in humans and rats and restored by HIF- α activation. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2013;304(10):F1274-F1282. doi:10.1152/ajprenal.00287.2012
119. Li H, Zhu X, Zhang J, et al. MicroRNA-25 inhibits high glucose-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells via PTEN/AKT pathway. *Biomed Pharmacother*. 2017;96:471-479. doi:10.1016/j.biopha.2017.10.019
120. Lee HW, Khan SQ, Khaliqdina S, et al. Absence of miR-146a in Podocytes Increases Risk of Diabetic Glomerulopathy via Up-regulation of ErbB4 and Notch-1*. *J Biol Chem*. 2017;292(2):732-747. doi:10.1074/jbc.M116.753822
121. Chen C, Zhu D, Zhang S, et al. Identification of circRNA/miRNA/mRNA regulatory network involving (+)-catechin ameliorates diabetic nephropathy mice. *Food Sci Hum Wellness*. 2022;11(3):660-668. doi:10.1016/j.fshw.2021.12.023
122. Yang Y, Xiao L, Li J, et al. Urine miRNAs: Potential biomarkers for monitoring progression of early stages of diabetic nephropathy. *Med Hypotheses*. 2013;81(2):274-278. doi:10.1016/j.mehy.2013.04.031
123. Fan WX, Wen XL, Xiao H, et al. MicroRNA-29a enhances autophagy in podocytes as a protective mechanism against high glucose-induced apoptosis by targeting heme oxygenase-1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(24):8909-8917. doi:10.26355/eurrev_201812_16660

Güncel Biyokimya Çalışmaları III

124. Lin CL, Lee PH, Hsu YC, et al. MicroRNA-29a Promotion of Nephrin Acetylation Ameliorates Hyperglycemia-Induced Podocyte Dysfunction. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2014;25(8):1698-1709. doi:10.1681/ASN.2013050527
125. Hasslacher C, ed. *Diabetic Nephropathy*. Wiley; 2001.
126. Nemezc M, Alexandru N, Tanko G, et al. Role of MicroRNA in Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(12):87. doi:10.1007/s11906-016-0696-8
127. Cantero-Navarro E, Fernández-Fernández B, Ramos AM, et al. Renin-angiotensin system and inflammation update. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;529:111254. doi:10.1016/j.mce.2021.111254
128. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 2007;292(1):C82-C97. doi:10.1152/ajpcell.00287.2006
129. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-860. doi:10.1056/NEJMoa011303
130. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int*. 1993;44(3):545-550. doi:10.1038/ki.1993.279
131. Li J, Yang T, Sha Z, et al. Angiotensin II-induced muscle atrophy via PPAR γ suppression is mediated by miR-29b. *Mol Ther - Nucleic Acids*. 2021;23:743-756. doi:10.1016/j.omtn.2020.12.015
132. Sun L, Zhang J, Li Y. Chronic central miR-29b antagonism alleviates angiotensin II-induced hypertension and vascular endothelial dysfunction. *Life Sci*. 2019;235:116862. doi:10.1016/j.lfs.2019.116862
133. Zhang Y, Huang XR, Wei LH, et al. miR-29b as a Therapeutic Agent for Angiotensin II-induced Cardiac Fibrosis by Targeting TGF- β /Smad3 signaling. *Mol Ther*. 2014;22(5):974-985. doi:10.1038/mt.2014.25
134. Kemp JR, Unal H, Desnoyer R, et al. Angiotensin II-regulated microRNA 483-3p directly targets multiple components of the renin-angiotensin system. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;75:25-39. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.06.008

Bölüm 8

ENERJİ HOMEOSTAZINI DÜZENLEYEN PEPTİTLERİN DİYABETTEKİ ROLLERİ

Rumeysa KURŞUN¹
Burak YAZGAN²

GİRİŞ

Dünyada prevalansı giderek artan diyabet pankreas beta hücrelerinden yetersiz insülin sekresyonu, hedef dokularda insüline karşı duyarsızlık veya her iki durumdan da kaynaklanabilen kronik bir hiperglisemi durumudur (1). Sedanter yaşam tarzı ve sağlıksız beslenmeye bağlı kilo alımıyla sıklığı giderek artan, bireylerin yaşam kalitesini ve süresini ciddi düzeyde etkileyen metabolik bir hastalıktır (2). Diyabet ve altında yatan patolojiler sinir sistemi, göz, kalp ve damar, iskelet kası ve böbrek gibi birçok farklı organ ve dokuda kronik hasara, disfonksiyona ve hatta yetmezliğe sebep olmaktadır (3).

Bir organizmanın hayatta kalabilmesi metabolik dengenin sürdürülebilme yeteneğine bağlıdır (4). Enerji dengesinin düzenlenmesinde hipotalamus, gastrointestinal sistem (GIS), iskelet kasları, karaciğer ve yağ dokusu oldukça aktiftir. Enerji dengesinin sürekliliği, birbirleriyle etkileşen dinamik ve karmaşık bir süreçle sağlanmaktadır (5). GIS, yağ dokusu ve santral sinir sisteminden (SSS) salgılanan peptitler iştah ve enerji harcanmasını kontrol etmektedir. Enerji dengesi açlık durumunda uyarılan oreksijenik (iştah arttırıcı) peptitler ve öğünü takiben endokrin sinyaller tarafından uyarılan anaoreksijenik (iştah azaltıcı) peptitlerle sağlanmaktadır (6).

Modern zamanın getirdiği kolaylıklar ve buna bağlı olarak giderek artan hareketsiz yaşam tarzı enerji dengesinin sağlanmasını güçleştirmektedir. Bu dengesizlikler kontrol edilemediği takdirde başta obezite ve diyabet olmak üzere metabolik hastalıklara yol açabilmektedir (2). Obezite ve diyabet tedavisinde peptit bazlı yaklaşımlar hızla büyüyen bir ilgi alanı oluşturmakta ve ilgili düzenleyici hormon reseptörlerinin ikili üçlü modülasyonu etrafında dönmektedir (7).

¹ Diyetisyen, Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp AD, kursunrumeysa@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, burak_yazgan@yahoo.com

aktivitelerine sahip dengeli bir unimoleküler ikili agonist örneğidir. Bir yemek uyarısına glisemik toleransı önemli ölçüde iyileştirdiği ve vücut ağırlığını 2-3 kg'a kadar azalttığı gösterilmiştir (62). Plaseboya kıyasla başka bir ikili agonist olan SAR425899'un, Faz 1 denemelerinde, tip 2 diyabet bağlamında HbA1c'yi %0,75'e kadar ve vücut ağırlığını 5 kg'a kadar azalttığı gözlemlenmiştir (34).

SONUÇ

Diyabet gerçek bir küresel sağlık problemi haline gelmiş metabolik bir hastalıktır. Bu durumun düzeltilebilmesi için etkili ve ölçülebilir kilo kaybı, diyabetin iyileştirilmesi, diyabet komplikasyonlarının önlenmesi ve hastalara ölçekli olarak sunulabilen yeni tedaviler geliştirmek bir zorunluluktur. GIS'den salınan peptitler hem gıda alımının düzenlenmesinde, hem de gıda alışkanlığı modülasyonunda yer alan hipotalamus ve beyin sapının aktivitesini etkilemektedir. Yapılan çalışmalar, peptitlerin enerji metabolizmasındaki ve diyabetin iyileştirilmesindeki etkisi açısından çok umut vericidir. GLP-1'e dayalı ajanlar artık diyabet ve obezite için rutin kullanımda olsa da bu tür ilaçların sınırlı etkinliği, daha yeni ajanların ve hali hazırda kullanılan ajanlarla birleştirilerek, daha iyi kilo kaybı, artan enerji harcanması ve daha iyi sonuçlar elde etmeye çalışılmalıdır. Beyin-bağırsak eksenini etki mekanizması bilgilerini ve klinik uygulamada gıda alımı düzenlemesinin fizyolojik temellerine ilişkin verileri uygulamak, diyabetin daha etkin yönetimine olanak sağlayabilir. Bu nedenle, insanlarda diyabet ve obezite tedavisi için bu peptitlerin gelecekte yeni bir terapötik ajan olma ihtimalleri oldukça yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Gurusamy, N. The potential of mesenchymal stem cells in diabetes mellitus. *Diabetes* 2017;3(1): 1-4. doi:10.15562/diabetes.2017.37
2. Waterson MJ, Horvath TL. Neuronal regulation of energy homeostasis: Beyond the hypothalamus and feeding. *Cell Metab.* 2015;22(6): 962-70. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.026. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26603190.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2005;28 Suppl 1: S37-42. doi: 10.2337/diacare.28.suppl_1.s37. PMID: 15618111.
4. Berbesque JC, Marlowe FW, Shaw P, et al. Hunter-gatherers have less famine than agriculturalists. *Biol Lett.* 2014;10(1): 20130853. doi: 10.1098/rsbl.2013.0853. PMID: 24402714; PMCID: PMC3917328.
5. Arusoğlu G, Köksal G. Besin alımı ve enerji dengesi. *Bes Diy Derg* [Internet]. 2015;43(1): 51-8. (03.02.2022 tarihinde <https://www.beslenmevediyetdergisi.org/index.php/bdd/article/view/125> adresinden ulaşılmıştır.)
6. Şahin A, Yalnız M. Obezite ve gastrointestinal sistem ilişkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 2018;23: 22-29.
7. Bhat VK, Kerr BD, Flatt PR, et al. A novel GIP-oxynomodulin hybrid peptide acting through GIP, glucagon and GLP-1 receptors exhibits weight reducing and anti-diabetic properties. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(11): 1655-62. doi: 10.1016/j.bcp.2013.03.009. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23518155.

8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1: S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081. PMID: 24357215.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010. 33 Suppl 1(Suppl 1): S62-9. doi: 10.2337/dc10-S062. Erratum in: *Diabetes Care*. 2010;33(4):e57. PMID: 20042775; PMCID: PMC2797383.
10. Thunander M, Törn C, Petersson C, et al. Levels of C-peptide, body mass index and age, and their usefulness in classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(6): 1021-9. doi: 10.1530/EJE-11-0797. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22436402; PMCID: PMC3361790.
11. Inzucchi SE, Sherwin RS. Type 2 diabetes mellitus. *Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier*, 2011.
12. Döğer E. Enerji homeostazi. In: Cinaz P (ed), *Obezite*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-9.
13. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005;352(11): 1138-45. doi: 10.1056/NEJMsr043743. PMID: 15784668.
14. Hızlı GH. Yüksek yağlı diyetin açlık-tokluk metabolizmasında görevli hormonlar ve nöropeptidler üzerine etkileri. *JHS*. 2018; 27(3): 239-344.
15. Milbank E, López M. Orexins/hypocretins: Key regulators of energy homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Dec 10;10:830. doi: 10.3389/fendo.2019.00830. PMID: 31920958; PMCID: PMC6918865.
16. Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M, et al. The implication of gut hormones in the regulation of energy homeostasis and their role in the pathophysiology of obesity. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3): 255-271. doi: 10.1007/s13679-020-00396-9. PMID: 32647952.
17. Irwin N, Frizelle P, Montgomery IA, et al. Beneficial effects of the novel cholecystokinin agonist (pGlu-Gln)-CCK-8 in mouse models of obesity/diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(10): 2747-2758. doi: 10.1007/s00125-012-2654-6. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22814764.
18. Pathak V, Flatt PR, Irwin N. Cholecystokinin (CCK) and related adjunct peptide therapies for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Peptides*. 2018;100: 229-235. doi: 10.1016/j.peptides.2017.09.007. PMID: 29412823.
19. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346(21): 1623-30. doi: 10.1056/NEJMoa012908. PMID: 12023994.
20. Büyüksulu DDN. İştah-doygunluk metabolizmasını etkileyen faktörler. *Pediatrici*. 2019;11(1): 22-28. (03.02.2022 tarihinde <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktpd/issue/47815/602769> adresinden ulaşılmıştır.)
21. Korek E, Krauss H, Gibas-Dorna M, et al. Fasting and postprandial levels of ghrelin, leptin and insulin in lean, obese and anorexic subjects. *Prz Gastroenterol*. 2013;8(6): 383-9. doi: 10.51114/pg.2013.39922. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24868288; PMCID: PMC4027830.
22. Alamri BN, Shin K, Chappe V, et al. The role of ghrelin in the regulation of glucose homeostasis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;26(1): 3-11. doi: 10.1515/hmbci-2016-0018. PMID: 27235674.
23. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkö S, et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(10): 2546-53. doi: 10.2337/diabetes.52.10.2546. PMID: 14514639.
24. Kacar AK, Sacan O, Ozıclı N, et al. The effects of ghrelin on renal complications in newborn diabetic rats. *Eur J Biol*. 2020;79(1): 1-6. doi: 10.26650/EurJBiol.2020.0043
25. Artaş G, Kuloğlu T. Enalaprilin diyabetik sıçan mide dokusunda ghrelin ekspresyonuna etkileri. *Firat Tıp Dergisi*. 2014;19(4): 172-176.
26. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, et al. Leptin: A review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(11): 1407-33. doi: 10.1038/sj.ijo.0802142. PMID: 12439643.

27. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: Energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1): 24-34. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25199978; PMCID: PMC4267898.
28. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, et al. Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives. *Cell Metab*. 2013;18(1): 29-42. doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.010. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23770129.
29. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav*. 2004;81(2): 223-41. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.02.014. PMID: 15159169.
30. Sader S, Nian M, Liu P. Leptin: A novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108(6): 644-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000081427.01306.7D. PMID: 12912793.
31. Moran SA, Patten N, Young JR, et al. Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy. *Metabolism*. 2004;53(4): 513-9. doi: 10.1016/j.metabol.2003.10.019. PMID: 15045701.
32. Adamska E, Ostrowska L, Górska M, et al. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(2): 69-76. doi: 10.5114/pg.2014.42498. Epub 2014 May 5. PMID: 25061485; PMCID: PMC4108747.
33. Maffei C, Surano MG, Cordioli S, et al. A high-fat vs. a moderate-fat meal in obese boys: Nutrient balance, appetite, and gastrointestinal hormone changes. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(3): 449-55. doi: 10.1038/oby.2009.271. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19713952.
34. Khoo B, Tan TM. Combination gut hormones: Prospects and questions for the future of obesity and diabetes therapy. *J Endocrinol*. 2020;246(3): R65-R74. doi: 10.1530/JOE-20-0119. PMID: 32438346.
35. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB. *Physiol Rev*. 2017;97(1): 411-463. doi: 10.1152/physrev.00031.2014. Erratum in: *Physiol Rev*. 2017 Jul 1;97(3):1229. PMID: 28003328; PMCID: PMC6151490.
36. Ma RC, Xu G. Incretin action on bone: An added benefit? *J Diabetes Investig*. 2015;6(3): 267-8. doi: 10.1111/jdi.12273. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25969710; PMCID: PMC4420557.
37. Nie Y, Ma RC, Chan JC, et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide impairs insulin signaling via inducing adipocyte inflammation in glucose-dependent insulinotropic peptide receptor-overexpressing adipocytes. *FASEB J*. 2012;26(6): 2383-93. doi: 10.1096/fj.11-196782. Epub 2012 Feb 24. PMID: 22366643.
38. Christensen M, Bagger JI, Vilsbøll T, et al. The alpha-cell as target for type 2 diabetes therapy. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(3): 369-81. doi: 10.1900/RDS.2011.8.369. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22262074; PMCID: PMC3280671.
39. Thondam SK, Daousi C, Wilding JP, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide promotes lipid deposition in subcutaneous adipocytes in obese type 2 diabetes patients: a maladaptive response. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;312(3): E224-E233. doi: 10.1152/ajpendo.00347.2016. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28073779.
40. Reda TK, Geliebter A, Pi-Sunyer FX. Amylin, food intake, and obesity. *Obes Res*. 2002;10(10): 1087-91. doi: 10.1038/oby.2002.147. PMID: 12376591.
41. Buhmann H, le Roux CW, Bueter M. The gut-brain axis in obesity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4): 559-71. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.003. Epub 2014 Jul 11. PMID: 25194175.
42. Press M, Jung T, König J, et al. Protein aggregates and proteostasis in aging: Amylin and β -cell function. *Mech Ageing Dev*. 2019;177: 46-54. doi: 10.1016/j.mad.2018.03.010. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580826.
43. Edelman S, Garg S, Frias J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(10): 2189-95. doi: 10.2337/dc06-0042. PMID: 17003291.
44. Smith SR, Blundell JE, Burns C, et al. Pramlintide treatment reduces 24-h caloric intake and meal sizes and improves control of eating in obese subjects: a 6-wk translational research study.

- Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(2): E620-7. doi: 10.1152/ajpendo.00217.2007. Epub 2007 May 15. PMID: 17505051.
45. Hollander P, Maggs DG, Ruggles JA, et al. Effect of pramlintide on weight in overweight and obese insulin-treated type 2 diabetes patients. *Obes Res.* 2004;12(4): 661-8. doi: 10.1038/oby.2004.76. PMID: 15090634.
 46. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010;122(11 Suppl): S185-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782. PMID: 20837912.
 47. Choi HN, Yim JE. Plasma adropin as a potential marker predicting obesity and obesity-associated cancer in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cancer Prev.* 2018;23(4): 191-196. doi: 10.15430/JCP.2018.23.4.191. Epub 2018 Dec 30. PMID: 30671402; PMCID: PMC6330988.
 48. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008;8(6): 468-81. doi: 10.1016/j.cmet.2008.10.011. PMID: 19041763; PMCID: PMC2746325.
 49. Akcilar R, Kocak FE, Simsek H, et al. Antidiabetic and hypolipidemic effects of adropinin streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(2): 100-5. doi: 10.4149/bll_2016_020. PMID: 26830041.
 50. Wu L, Fang J, Chen L, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(5): 751-8. doi: 10.1515/cclm-2013-0844. PMID: 24323892.
 51. Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, et al. Spexin expression in normal rat tissues. *J Histochem Cytochem.* 2010;58(9): 825-37. doi: 10.1369/jhc.2010.956300. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20530460; PMCID: PMC2924798.
 52. 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: 232-9. doi: 10.1016/j.peptides.2015.07.018. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26211893.
 53. 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. doi: 10.1159/000493482. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30184546; PMCID: PMC6422114.
 54. Kumar S, Hossain J, Nader N, et al. Decreased circulating levels of spexin in obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7): 2931-6. doi: 10.1210/jc.2016-1177. Epub 2016 May 24. PMID: 27218269; PMCID: PMC4929838.
 55. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, et al. β -cell failure in type 2 diabetes: Postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6): 1983-92. doi: 10.1210/jc.2014-1425. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24712577; PMCID: PMC5393482.
 56. Lancha A, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Peripheral signalling involved in energy homeostasis control. *Nutr Res Rev.* 2012;25(2): 223-48. doi: 10.1017/S0954422412000145. PMID: 23174510.
 57. Bewick GA. Bowels control brain: Gut hormones and obesity. *Biochem Med (Zagreb).* 2012;22(3): 283-97. doi: 10.11613/bm.2012.032. PMID: 23092061; PMCID: PMC3900054.
 58. Poci A, Carrington PE, Adams JR, et al. Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. *Diabetes.* 2009;58(10): 2258-66. doi: 10.2337/db09-0278. Epub 2009 Jul 14. PMID: 19602537; PMCID: PMC2750209.
 59. Cegla J, Troke RC, Jones B, et al. Coinfusion of low-dose GLP-1 and glucagon in man results in a reduction in food intake. *Diabetes.* 2014;63(11): 3711-20. doi: 10.2337/db14-0242. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24939425.
 60. Holst JJ, Albrechtsen NJW, Gabe MBN, et al. Oxyntomodulin: Actions and role in diabetes. *Peptides.* 2018;100: 48-53. doi: 10.1016/j.peptides.2017.09.018. PMID: 29412831.
 61. Wynne K, Park AJ, Small CJ, et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(12): 1729-36. doi: 10.1038/sj.ijo.0803344. Epub 2006 Apr 18. PMID: 16619056.

Güncel Biyokimya Çalışmaları III

62. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet*. 2018;391(10140): 2607-2618. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30726-8. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29945727.

Bölüm 9

GAS6/AXL SİNYAL YOLU VE KANSERLE İLİŞKİSİ

Yasemin ATICI¹

Hatibe KARA²

GİRİŞ

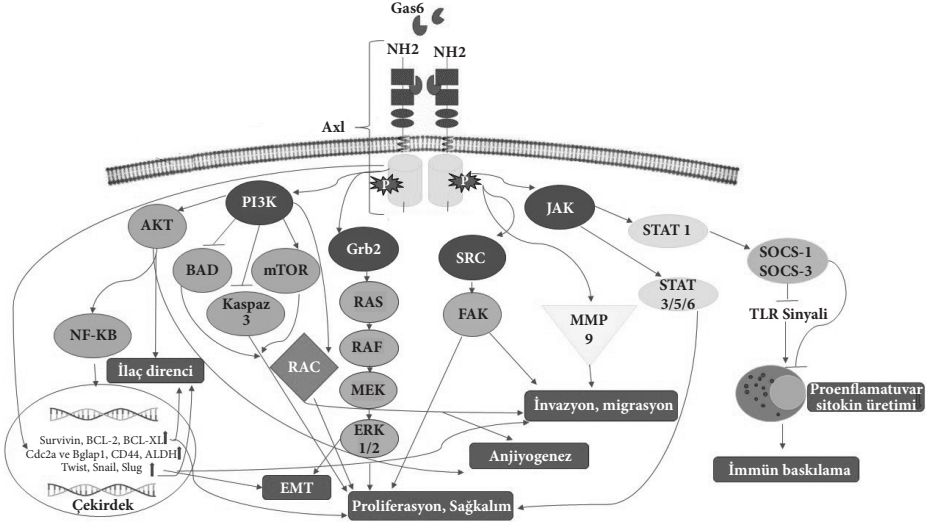
Kanser tedavisine yönelik moleküler hedefli çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır. Reseptör tirozin kinazlar (RTK'ler), bir dizi fizyolojik tepkiye ve homeostaza aracılık eden hücre yüzeyi reseptörleridir. Bununla birlikte, RTK'lerin gen amplifikasyonu, aşırı ekspresyonu ve aktive edici mutasyonları sıklıkla kanser gelişimi, ilerlemesi ve metastazını desteklemektedir. Bu nedenle, RTK'lar kanser tedavisinde farmakolojik hedef olarak görülmektedir. Axl, biyolojik süreçlerdeki ve tümör oluşumundaki rolü nedeniyle yeni bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. Axl; Tyro3, Axl, Mer'den oluşan TAM (Tyro3, Axl, Mer) alt ailesine ait bir RTK'dir. K vitaminine bağımlı protein ailesine ait olan, büyüme durduran spesifik protein 6 (Gas6) ligandı Axl'a bağlandığında Gas6/Axl sinyal yolağı aktive olur. Gas6/Axl sinyal yolağı, tümör hücresi büyümesi, metastaz, invazyon, migrasyon, epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT), anjiyogenez, ilaç direnci ve kök hücre gelişimi ile ilişkilidir. Axl'ı hedefleyen tipik olarak küçük molekül inhibitörleri, monoklonal antikolar, nükleotid aptamerler, çözümlü reseptörler ve çeşitli doğal bileşikler dahil olmak üzere farklı terapötik ajanlar geliştirilmiştir. Bu bölümde önce Axl'in yapısı, işlevi, düzenlenmesi, sonrasında ise Gas6/Axl sinyal yolağı ve kanserle ilişkisi vurgulanacaktır.

GROWTH ARREST SPESİFİK PROTEİN 6 (GAS6)

K vitaminine bağımlı protein ailesinin en çok bilinen üyeleri arasında koagülasyon faktörleri olan protrombin (Faktör II), Faktör VII, Faktör IX, Faktör X ve Protein Z ile doğal antikoagülanlar olan Protein S ve Protein C bulunmaktadır. Pıhtılaşma mekanizması dışında da K vitaminine bağımlı proteinler ailesinde yeni keşfedilenler ve işlevleri aydınlatılanlar her geçen gün daha da artmaktadır

¹ Arş. Gör. Dr. Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Ankara, e-mail: yasemin.atici@lokmanhekim.edu.tr

² Dr. Öğr. Üyesi Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Bursa e-mail: hatibekara@uludag.edu.tr



Şekil 2: Gas6/Axl Sinyal Yolağı.

Şekil 2: Gas6/Axl Sinyal Yolağı. Gas6/Axl sinyal yolağının aktivasyonu ile proliferasyon ve sağkalım, migrasyon ve invazyon, epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT), anjiyogenez, tedaviye direnç, immün baskılama mekanizmaları. Zhu ve ark., (2019) yaptıkları çalışmadan uyarlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Schneider C, King RM, Philipson L. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells. *Cell*. 1988 9;54(6):787-793.
- Wasilewski GB, Vervloet MG, Schurgers LJ. The Bone-Vasculature Axis: Calcium Supplementation and the Role of Vitamin K. *Front. Cardiovasc. Med*. 2019; 5:(6) 6.
- Villoutreix BO, García de Frutos P, Lövenklev M, et al. SHBG region of the anticoagulant cofactor protein S: secondary structure prediction, circular dichroism spectroscopy, and analysis of naturally occurring mutations. *Proteins*. 1997; 29(4):478-491.
- Kim KH, Kim EY, Kim Y, et al. Gas6 downregulation independent cytoplasmic maturation and pro-nuclear formation dependent to the MPF activity. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23304.
- Dahlbäck B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005; 25(7):1311-1320.
- Wen L, Chen J, Duan L, Li S. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). *Mol. Med. Rep*. 2018;18(1):3-15.
- Sasaki T, Knyazev PG, Clout NJ, et al. Structural basis for Gas6-Axl signalling. *The EMBO J*. 2006;25(1):80-87.
- O'Bryan JP, Frye RA, Cogswell PC, et al. axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase. *Mol. Cell. Biol*. 1991;11(10):5016-5031.
- Graham DK, DeRyckere D, Davies KD, et al. The TAM family: phosphatidylerine sensing receptor tyrosine kinases gone awry in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2014;14(12):769-785.
- Linger RM, Keating AK, Earp HS, et al. TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer. *Adv. Cancer Res*. 2008; 100:35-83.
- Budagian V, Bulanova E, Orinska Z, et al. Soluble Axl is generated by ADAM10-dependent cleavage and associates with Gas6 in mouse serum. *Mol. Cell. Biol*. 2005; 25(21):9324-9339.

12. Ekman C, Linder A, Akesson P, et al. Plasma concentrations of Gas6 (growth arrest specific protein 6) and its soluble tyrosine kinase receptor sAxl in sepsis and systemic inflammatory response syndromes. *Crit Care*. 2010;14(4): R158.
13. Rothlin CV, Ghosh S, Zuniga EI, et al. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. *Cell*. 2007;131(6):1124–1136.
14. Zagorska A, Traves PG, Lew ED, et al. Diversification of TAM receptor tyrosine kinase function. *Nat. Immunol*. 2014;15(10):920–8.
15. Brand TM, Iida M, Stein AP, et al. AXL mediates resistance to cetuximab therapy. *Cancer Res*. 2014;74(18):5152–5164.
16. Mudduluru G, Ceppi P, Kumarswamy R, et al. Regulation of Axl receptor tyrosine kinase expression by miR-34a and miR-199a/b in solid cancer. *Oncogene*. 2011;30(25):2888–2899.
17. Li R, Shi X, Ling F, et al. MiR-34a suppresses ovarian cancer proliferation and motility by targeting AXL. *Tumour Biol*. 2015;36(9):7277–7283.
18. Ott M, Litznerberger UM, Sahm F, et al. Promotion of glioblastoma cell motility by enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) is mediated by AXL receptor kinase. *PLoS One*. 2012;7(10): e47663.
19. Mudduluru G, Allgayer H. The human receptor tyrosine kinase Axl gene promoter characterization and regulation of constitutive expression by Sp1, Sp3 and CpG methylation. *Biosci Rep*. 2008;28(3):161–176.
20. Sather S, Kenyon KD, Lefkowitz JB, et al. A soluble form of the Mer receptor tyrosine kinase inhibits macrophage clearance of apoptotic cells and platelet aggregation. *Blood*. 2007;109(3):1026–1033.
21. Valverde P. Effects of Gas6 and hydrogen peroxide in Axl ubiquitination and downregulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333(1):180–185.
22. Kanlikilicer P, Ozpolat B, Aslan B, et al. Therapeutic Targeting of AXL Receptor Tyrosine Kinase Inhibits Tumor Growth and Intraperitoneal Metastasis in Ovarian Cancer Models. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017; 9:251–262.
23. Onken J, Torke R, Korsing S, et al. Inhibiting receptor tyrosine kinase AXL with small molecule inhibitor BMS-777607 reduces glioblastoma growth, migration, and invasion in vitro and in vivo. *Oncotarget*. 2016;7(9):9876–9889.
24. Hsieh MS, Yang PW, Wong LF, et al. The AXL receptor tyrosine kinase is associated with adverse prognosis and distant metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(24):36956–36970.
25. Hong CC, Lay JD, Huang JS, et al. Receptor tyrosine kinase AXL is induced by chemotherapy drugs and overexpression of AXL confers drug resistance in acute myeloid leukemia. *Cancer Lett*. 2008;268(2):314–324.
26. Holland SJ, Pan A, Franci C, et al. R428, a selective small molecule inhibitor of Axl kinase, blocks tumor spread and prolongs survival in models of metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2010;70(4):1544–1554.
27. Gjerdrum C, Tiron C, Hoiby T, et al. Axl is an essential epithelial-to-mesenchymal transition-induced regulator of breast cancer metastasis and patient survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(3):1124–1129.
28. Elkabets M, Pazarentzos E, Juric D, et al. AXL mediates resistance to PI3K alpha inhibition by activating the EGFR/PKC/mTOR axis in head and neck and esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer Cell*. 2015;27(4):533–546.
29. Dufies M, Jacquel A, Belhacene N, et al. Mechanisms of AXL overexpression and function in Imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells. *Oncotarget*. 2011;2(11):874–885.
30. Debruyne DN, Bhatnagar N, Sharma B, et al. ALK inhibitor resistance in ALK(F1174L)-driven neuroblastoma is associated with AXL activation and induction of EMT. *Oncogene*. 2016;35(28):3681–3691.
31. Corno C, Gatti L, Lanzi C, et al. Role of the Receptor Tyrosine Kinase Axl and its Targeting in Cancer Cells. *Curr Med Chem*. 2016;23(15):1496–512.

32. Burchert A, Attar EC, McCloskey P, et al. Determinants for transformation induced by the Axl receptor tyrosine kinase. *Oncogene*. 1998;16(24):3177–3187.
33. Balaji K, Vijayaraghavan S, Diao L, et al. AXL Inhibition Suppresses the DNA Damage Response and Sensitizes Cells to PARP Inhibition in Multiple Cancers. *Mol Cancer Res*. 2017;15(1):45–58.
34. Maacha S, Hong J, von Lersner A, et al. AXL Mediates Esophageal Adenocarcinoma Cell Invasion through Regulation of Extracellular Acidification and Lysosome Trafficking. *Neoplasia*. 2018; 20(10):1008–1022.
35. Fujimori T, Grabiec AM, Kaur M, et al. The Axl receptor tyrosine kinase is a discriminator of macrophage function in the inflamed lung. *Mucosal Immunol*. 2015;8(5):1021–1030.
36. Burstyn-Cohen T, Heeb MJ, Lemke G. Lack of protein S in mice causes embryonic lethal coagulopathy and vascular dysgenesis. *J. Clin. Investig*. 2009; 119, 2942–2953.
37. Angelillo-Scherrer A, Burnier L, Flores N, et al. Role of Gas6 receptors in platelet signaling during thrombus stabilization and implications for antithrombotic therapy. *J. Clin. Investig*. 2005; 115(2): 237–246.
38. Van Der Meer JHM, Van Der Poll T, Van't Veer C. TAM receptors, Gas6, and protein S: Roles in inflammation and hemostasis. *Blood*. 2014, 123, 2460–2469.
39. Caberoy NB, Alvarado G, Bigcas JL, et al. Galectin-3 is a new MerTK-specific eat-me signal. *J Cell Physiol*. 2012;227(2):401–7.
40. Caberoy NB, Zhou Y, Li W. Tubby and tubby-like protein 1 are new MerTK ligands for phagocytosis. *The EMBO J*. 2010;29(23):3898–910.
41. Wu X, Liu X, Koul S, et al. AXL kinase as a novel target for cancer therapy. *Oncotarget*. 2014;5(20):9546–63.
42. Braunger J, Schleithoff L, Schulz AS, et al. Intracellular signaling of the Ufo/Axl receptor tyrosine kinase is mediated mainly by a multi-substrate docking-site. *Oncogene*. 1997;14(22):2619–31.
43. Fridell YW, Jin Y, Quilliam LA, et al. Differential activation of the Ras/extracellular-signal-regulated protein kinase pathway is responsible for the biological consequences induced by the Axl receptor tyrosine kinase. *Mol Cell Biol*. 1996;16(1):135–45.
44. Bellosta P, Costa M, Lin DA, et al. The receptor tyrosine kinase ARK mediates cell aggregation by homophilic binding. *Mol Cell Biol*. 1995;15(2):614–25.
45. Meyer AS, Miller MA, Gertler FB, et al. The receptor AXL diversifies EGFR signaling and limits the response to EGFR-targeted inhibitors in triple-negative breast cancer cells. *Sci Signal*. 2013;6(287):ra66.
46. Vouri M, Croucher DR, Kennedy SP, et al. Axl-EGFR receptor tyrosine kinase hetero-interaction provides EGFR with access to pro-invasive signalling in cancer cells. *Oncogenesis*. 2016;5(10):e266.
47. Mudduluru, G. Axl and its mediated Signaling Axis in cancer. Johannes Haybaeck (Ed.), Mechanisms of molecular carcinogenesis. *Switzerland: Springer International Publishing*. 2017; 39-60.
48. Wimmel A, Glitz D, Kraus A, et al. Axl receptor tyrosine kinase expression in human lung cancer cell lines correlates with cellular adhesion. *Eur J Cancer*. 2001; 37(17):2264-2274.
49. Zhang YX, Knyazev PG, Cheburkin YV, et al. AXL is a potential target for therapeutic intervention in breast cancer progression. *Cancer Res*. 2008;68(6):1905-1915.
50. Rankin EB, Fuh KC, Taylor TE, et al. AXL is an essential factor and therapeutic target for metastatic ovarian cancer. *Cancer Res*. 2010; 70(19):7570-7579.
51. Wu CW, Li AF, Chi CW, et al. Clinical significance of AXL kinase family in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2002;22(2B):1071-1078.
52. Shikawa M, Sonobe M, Nakayama E, et al. Higher expression of receptor tyrosine kinase Axl, and differential expression of its ligand, Gas6, predict poor survival in lung adenocarcinoma patients. *Ann. Surg. Oncol*. 2013; 20 (3), 467–476.
53. Tanaka K, Tokunaga E, Inoue Y, et al. Impact of Expression of Vimentin and Axl in Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer* 2016;16: 520–526.
54. Lozneanu L, Pinciroli P, Ciobanu DA, et al. Computational and Immunohistochemical Analyses Highlight AXL as a Potential Prognostic Marker for Ovarian Cancer Patients. *Anticancer Res*. 2016; 36, 4155–4163.

55. Cardone C, Blauensteiner B, Moreno-Viedma V, et al. AXL is a predictor of poor survival and of resistance to anti-EGFR therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer* 2020; 138: 1–10.
56. Liu J, Wang K, Yan Z, et al. Axl Expression Stratifies Patients with Poor Prognosis after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0154767.
57. Bottai G, Raschioni C, Szekely B, et al. AXL-associated tumor inflammation as a poor prognostic signature in chemotherapy-treated triple-negative breast cancer patients. *NPJ Breast Cancer* 2016; 2: 16033.
58. Mudduluru G, Vajkoczy P, Allgayer H. Myeloid zinc finger 1 induces migration, invasion, and in vivo metastasis through Axl gene expression in solid cancer. *Mol Cancer Res*. 2010;8(2):159–69.
59. Martinelli E, Martini G, Cardone C, et al. AXL is an oncotarget in human colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015; 15;6(27):23281-96.
60. Huang M, Liu M, Huang D, et al. Tumor perivascular cell-derived extracellular vesicles promote angiogenesis via the Gas6/Axl pathway. *Cancer Lett*. 2022; 524:131-143.
61. Sawabu T, Seno H, Kawashima T, et al. Growth arrest-specific gene 6 and Axl signaling enhances gastric cancer cell survival via Akt pathway. *Mol Carcinog*. 2007;46(2):155-64.
62. He L, Lei Y, Hou J, et al. Implications of the Receptor Tyrosine Kinase Axl in Gastric Cancer Progression. *Onco Targets Ther*. 2020;22 (13): 5901-5911.
63. Bae CA, Ham IH, Oh HJ, et al. Inhibiting the GAS6/AXL axis suppresses tumor progression by blocking the interaction between cancer-associated fibroblasts and cancer cells in gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2020; 23(5):824-836.
64. D'Alfonso TM, Hannah J, Chen Z, et al. Axl receptor tyrosine kinase expression in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2014;67(8):690-696.
65. Wang C, Jin H, Wang N, et al. Gas6/Axl Axis Contributes to Chemoresistance and Metastasis in Breast Cancer through Akt/GSK-3 β / β -catenin Signaling. *Theranostics*. 2016 ;6(8):1205-1219.
66. Leconet W, Chentouf M, du Manoir S, et al. Therapeutic Activity of Anti-AXL Antibody against Triple-Negative Breast Cancer Patient-Derived Xenografts and Metastasis. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(11):2806-2816.
67. Ishikawa M, Sonobe M, Nakayama E, et al. Higher expression of receptor tyrosine kinase Axl, and differential expression of its ligand, Gas6, predict poor survival in lung adenocarcinoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2013;20 (3):S467-76.
68. Wang D, Bi L, Ran J, et al. Gas6/Axl signaling pathway promotes proliferation, migration and invasion and inhibits apoptosis in A549 cells. *Exp Ther Med*. 2021;22(5):1321.
69. Kanzaki R, Naito H, Kise K, et al. Gas6 derived from cancer-associated fibroblasts promotes migration of Axl-expressing lung cancer cells during chemotherapy. *Sci Rep*. 2017;7(1):10613.
70. Choi YJ, Kim JH, Rho JK, et al. AXL and MET receptor tyrosine kinases are essential for lung cancer metastasis. *Oncol Rep*. 2017;37(4):2201-2208.
71. Song X, Wang H, Logsdon CD, et al. Overexpression of receptor tyrosine kinase Axl promotes tumor cell invasion and survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*. 2011 15;117(4):734-743.
72. Koorstra JB, Karikari CA, Feldmann G, et al. The Axl receptor tyrosine kinase confers an adverse prognostic influence in pancreatic cancer and represents a new therapeutic target. *Cancer Biol Ther*. 2009;8(7):618-626.
73. Ludwig KF, Du W, Sorrelle NB, et al. Small-Molecule Inhibition of Axl Targets Tumor Immune Suppression and Enhances Chemotherapy in Pancreatic Cancer. *Cancer Res*. 2018 78(1):246-255. doi: 10.1158/0008-5472.
74. Rea K, Pinciroli P, Sensi M, et al. Novel Axl-driven signaling pathway and molecular signature characterize high-grade ovarian cancer patients with poor clinical outcome. *Oncotarget*. 2015; 6(31):30859-75. doi: 10.18632/oncotarget.5087.
75. Hutterer M, Knyazev P, Abate A, et al. Axl and growth arrest-specific gene 6 are frequently overexpressed in human gliomas and predict poor prognosis in patients with glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(1):130-138. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0862.

76. Avilla E, Guarino V, Visciano C, et al. Activation of TYRO3/AXL tyrosine kinase receptors in thyroid cancer. *Cancer Res.* 2011;71(5):1792-804. doi: 10.1158/0008-5472.
77. Ben-Batalla I, Schultze A, Wroblewski M, et al. Axl, a prognostic and therapeutic target in acute myeloid leukemia mediates paracrine crosstalk of leukemia cells with bone marrow stroma. *Blood.* 2013 Oct 3;122(14):2443-52. doi: 10.1182/blood-2013-03-491431.
78. Xu J, Jia L, Ma H, et al. Axl gene knockdown inhibits the metastasis properties of hepatocellular carcinoma via PI3K/Akt-PAK1 signal pathway. *Tumour Biol.* 2014; 35(4):3809-17. doi: 10.1007/s13277-013-1521-5.
79. Lee HJ, Jeng YM, Chen YL, et al. Gas6/Axl pathway promotes tumor invasion through the transcriptional activation of Slug in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis.* 2014; 35(4):769-75. doi: 10.1093/carcin/bgt372.
80. Batur T, Argundogan A, Keles U, et al. AXL Knock-Out in SNU475 Hepatocellular Carcinoma Cells Provides Evidence for Lethal Effect Associated with G2 Arrest and Polyploidization. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(24):13247. doi: 10.3390/ijms222413247.
81. Paccez JD, Vasques GJ, Correa RG, et al. The receptor tyrosine kinase Axl is an essential regulator of prostate cancer proliferation and tumor growth and represents a new therapeutic target. *Oncogene.* 2013;32(6):689-98. doi: 10.1038/onc.2012.89.
82. Axelrod HD, Valkenburg KC, Amend SR, et al. AXL Is a Putative Tumor Suppressor and Dormancy Regulator in Prostate Cancer. *Mol Cancer Res. Molecular Cancer Research.* 2019;17(2):356-369. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0718.
83. Han J, Tian R, Yong B, et al. Gas6/Axl mediates tumor cell apoptosis, migration and invasion and predicts the clinical outcome of osteosarcoma patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;435(3):493-500. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.05.019.
84. Li Q, Wang X, Jiang N, et al. Exosome-transmitted linc00852 associated with receptor tyrosine kinase AXL dysregulates the proliferation and invasion of osteosarcoma. *Cancer Med.* 2020; (17):6354-6366. doi: 10.1002/cam4.3303.
85. Janssen JW, Schulz AS, Steenvoorden AC, et al. A novel putative tyrosine kinase receptor with oncogenic potential. *Oncogene.* 1991;6(11):2113-20.
86. Varnum BC, Young C, Elliott G, et al. Axl receptor tyrosine kinase stimulated by the vitamin K-dependent protein encoded by growth-arrest-specific gene 6. *Nature.* 1995;373(6515):623-6. doi: 10.1038/373623a0.
87. Bellosta P, Zhang Q, Goff SP, et al. Signaling through the ARK tyrosine kinase receptor protects from apoptosis in the absence of growth stimulation. *Oncogene.* 1997 Nov 13;15(20):2387-97. doi: 10.1038/sj.onc.1201419.
88. Goruppi S, Ruaro E, Schneider C. Gas6, the ligand of Axl tyrosine kinase receptor, has mitogenic and survival activities for serum starved NIH3T3 fibroblasts. *Oncogene.* 1996;12(3):471-80.
89. Allen MP, Zeng C, Schneider K, et al. Growth arrest-specific gene 6 (Gas6)/adhesion related kinase (Ark) signaling promotes gonadotropin-releasing hormone neuronal survival via extracellular signal-regulated kinase (ERK) and Akt. *J. Mol. Endocrinol.* 1999 Feb;13(2):191-201. doi: 10.1210/mend.13.2.0230.
90. May CD, Garnett J, Ma X, et al. AXL is a potential therapeutic target in dedifferentiated and pleomorphic liposarcomas. *BMC Cancer.* 2015; 15:901.
91. Katagiri M, Hakeda Y, Chikazu D, et al. Mechanism of stimulation of osteoclastic bone resorption through Gas6/Tyro 3, a receptor tyrosine kinase signaling, in mouse osteoclasts. *Int. J. Biol. Chem.* 2001;276(10):7376-82.
92. Sinha S, Boysen J, Nelson M, et al. Targeted Axl Inhibition Primes Chronic Lymphocytic Leukemia B Cells to Apoptosis and Shows Synergistic/Additive Effects in Combination with BTK Inhibitors. *Clin. Cancer Res.* 2015;21(9):2115-26.
93. Bell JB, Eckerdt FD, Alley K, et al. MNK Inhibition Disrupts Mesenchymal Glioma Stem Cells and Prolongs Survival in a Mouse Model of Glioblastoma. *Mol. Cancer Res.* 2016;14(10):984-93.
94. Sainaghi PP, Castello L, Bergamasco L, et al. Gas6 induces proliferation in prostate carcinoma cell lines expressing the Axl receptor. *J. Cell. Physiol.* 2005;204(1):36-44.

95. Yuen HF, McCrudden CM, Huang YH, et al. TAZ expression as a prognostic indicator in colorectal cancer. *PLoS One*. 2013;8(1):e54211.
96. Lay JD, Hong CC, Huang JS, et al. Sulfasalazine suppresses drug resistance and invasiveness of lung adenocarcinoma cells expressing AXL. *Cancer Res*. 2007;67(8):3878–87.
97. Tai KY, Shieh YS, Lee CS, et al. Axl promotes cell invasion by inducing MMP-9 activity through activation of NF-kappaB and Brg-1. *Oncogene*. 2008;27(29):4044–55.
98. Wang X, Saso H, Iwamoto T, et al. TIG1 promotes the development and progression of inflammatory breast cancer through activation of Axl kinase. *Cancer Res*. 2013;73(21):6516–25.
99. Li Y, Ye X, Tan C, et al. Axl as a potential therapeutic target in cancer: role of Axl in tumor growth, metastasis and angiogenesis. *Oncogene*. 2009;28(39):3442–55.
100. Shieh YS, Lai CY, Kao YR, et al. Expression of axl in lung adenocarcinoma and correlation with tumor progression. *Neoplasia*. 2005;7(12):1058–64.
101. Dźdzalik-Bielecka D, Poświata A, Kozik K, et al. The GAS6-AXL signaling pathway triggers actin remodeling that drives membrane ruffling, macropinocytosis, and cancer-cell invasion. *PNAS USA*. 2021;118(28):e2024596118. doi: 10.1073/pnas.2024596118.
102. Abu-Thuraia A, Goyette MA, Boulais J, et al. AXL confers cell migration and invasion by hijacking a PEAK1-regulated focal adhesion protein network. *Nat. Commun*. 2020;11(1):3586. doi: 10.1038/s41467-020-17415-x.
103. Özkara G, Öztürk O and Aydoğan HY. Kanser ve Metastaz: Hücre Adezyon Molekülleri ve Hücreler Arası Bağlantıların Önemi. *Experimed*. 2020; 10(1): 38-48.
104. Chen T, You Y, Jiang H, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis. *J. Cell. Physiol*. 2017;232(12):3261–72.
105. Nieto MA. Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives. *Int. J. Dev. Biol*. 2009;53(8–10):1541–7.
106. Sokeland G, Schumacher U. The functional role of integrins during intra- and extravasation within the metastatic cascade. *Mol. Cancer*. 2019; 18:12.
107. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139(5):871–890.
108. Gjerdrum C, Tiron C, Hoiby T, et al. Axl is an essential epithelial-to-mesenchymal transition-induced regulator of breast cancer metastasis and patient survival. Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States Of America (PNAS). 2010;107(3):1124–1129.
109. Goyette MA, Duhamel S, Aubert L, et al. The Receptor Tyrosine Kinase AXL Is Required at Multiple Steps of the Metastatic Cascade during HER2-Positive Breast Cancer Progression. *Cell Rep*. 2018;23(5):1476–1490.
110. Cichon MA, Szentpetery Z, Caley MP, et al. The receptor tyrosine kinase Axl regulates cell-cell adhesion and stemness in cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncogene*. 2014;33(32):4185–4192.
111. Asiedu MK, Beauchamp-Perez FD, Ingle JN, et al. AXL induces epithelial-to-mesenchymal transition and regulates the function of breast cancer stem cells. *Oncogene*. 2014;33(10):1316–1324.
112. Singh M, Yelle N, Venugopal C, et al. EMT: Mechanisms and therapeutic implications. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2018;182:80–94.
113. Lin JZ, Wang ZJ, De W, Zheng M, Xu WZ, Wu HF, Armstrong A, Zhu JG. Targeting AXL overcomes resistance to docetaxel therapy in advanced prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(25):41064–41077.
114. Vural P. Fizyolojik ve Patolojik Anjiogenezde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Rolü. *Türk J Biochem*. 2018; 16(1): 53-62.
115. Fridell YW, Villa J Jr, Attar EC, et al. GAS6 induces Axl-mediated chemotaxis of vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem*. 1998;273(12):7123–6.
116. Ramjiawan RR, Griffioen AW and Duda DG. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? *Angiogenesis*. 2017;20(2):185–204.

117. Ruan GX, Kazlauskas A. Lactate engages receptor tyrosine kinases Axl, Tie2, and vascular endothelial growth factor receptor 2 to activate phosphoinositide 3-kinase/Akt and promote angiogenesis. *J. Biol. Chem.* 2013;288(29):21161–21172.
118. Holland SJ, Powell MJ, Franci C, et al. Multiple roles for the receptor tyrosine kinase axl in tumor formation. *Cancer Res.* 2005;65(20):9294–92303.
119. Gallicchio M, Mitola S, Valdembrì D, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated endothelial cell activation by Axl tyrosine kinase receptor. *Blood.* 2005;105(5):1970–1976.
120. Xiao Y, Zhao H, Tian L, et al. S100A10 is a critical mediator of GAS6/AXL-induced angiogenesis in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2019. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>.
121. Ben-Batalla I, Erdmann R, Jorgensen H, et al. Axl Blockade by BGB324 Inhibits BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitor-Sensitive and -Resistant Chronic Myeloid Leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2017;23(9):2289–2300.
122. Schoumacher M, Burbridge M. Key Roles of AXL and MER Receptor Tyrosine Kinases in Resistance to Multiple Anticancer Therapies. *Curr. Oncol. Rep.* 2017;19(3):19.
123. Huang M, Liu M, Huang D, et al. Tumor perivascular cell-derived extracellular vesicles promote angiogenesis via the Gas6/Axl pathway. *Cancer Lett.* 2022; 524:131-143. doi: 10.1016/j.canlet.2021.10.023.

Bölüm 10

LİPİT SALLARININ MONOAMİNERJİK NÖROTRANSMİTER SİSTEMLERİNİN DÜZENLENMESİNDEKİ ROLÜ

Pelin Rezzan ÖZ UYSAL¹
Gül ÖZBEY²

GİRİŞ

Lipit mikro-alanları olarak da adlandırılan lipit salları plazma membranının kolesterol ve glikosfingolipitlerden zengin fizikokimyasal özellikleri farklı, dinamik, nano ölçekli bölgeleridir. Lipit sallarının hücre membranında bulunan proteinleri regüle ederek monoamin taşıyıcı proteinleri ve monoamin reseptörlerinin sinyalizasyonunu etkilediği düşünülmektedir (1). Monoaminerjik nörotransmisyon majör depresif bozuklukta ve diğer nöropsikiyatrik durumlarda bozulduğundan, lipit sallarındaki monoaminleri taşıyan proteinler ya da reseptörler ile ilgili değişiklikler klinik öneme sahip olabilir. Yapılan çalışmalar antidepressanların, lipit düşürücü ilaçların ve çoklu doymamış yağ asitlerinin hücre membranındaki lipit ortamını farklılaştırarak, monoaminerjik taşıyıcı protein ve reseptör sinyalinin etkilediği ve depresyon/suisid risklerini değiştirebileceğini göstermektedir ¹. Bu bölümde, monoamin taşıyıcı proteinler ve monoamin reseptörleri ile lipit salları adı verilen hücre membranındaki farklı lipit bileşimine sahip alanlar arasındaki olası etkileşimlerin moleküler mekanizmaları ve lipit sallarının farmakoterapötik bir hedef olarak kullanılabilirliği hakkındaki literatür bilgisi yer almaktadır.

¹ Araş. Gör. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, ecz.pelinoz@gmail.com

² Doç. Dr. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD gulozbey@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Liu JJ, Hezghia A, Shaikh SR, et al. Regulation of monoamine transporters and receptors by lipid microdomains: implications for depression. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:2165-2179.
2. Lorent JH, Levental I. Structural determinants of protein partitioning into ordered membrane domains and lipid rafts. *Chem Phys Lipids*. 2015;192:23-32.
3. Levental I, Veatch S. The Continuing Mystery of Lipid Rafts. *J Mol Biol*. 2016;428:4749-4764.
4. Allen JA, Halverson-Tamboli RA, Rasenick MM. Lipid raft microdomains and neurotransmitter signalling. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:128-140.
5. Hancock JF. Lipid rafts: contentious only from simplistic standpoints. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:456-462.
6. Head BP, Patel HH, Insel PA. Interaction of membrane/lipid rafts with the cytoskeleton: impact on signaling and function: membrane/lipid rafts, mediators of cytoskeletal arrangement and cell signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838:532-545.
7. Trushina E, Du Charme J, Parisi J, McMurray CT. Neurological abnormalities in caveolin-1 knock out mice. *Behav Brain Res*. 2006;172:24-32.
8. Kovtun O, Tillu VA, Ariotti N, Parton RG, Collins BM. Cavin family proteins and the assembly of caveolae. *J Cell Sci*. 2015;128:1269-1278.
9. Nichols B. Caveosomes and endocytosis of lipid rafts. *J Cell Sci*. 2003;116:4707-4714.
10. Rajendran L, Simons K. Lipid rafts and membrane dynamics. *J Cell Sci*. 2005;118:1099-1102.
11. Le Roy C, Wrana JL. Clathrin- and non-clathrin-mediated endocytic regulation of cell signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6:112-126.
12. Magnani F, Tate CG, Wynne S, et al. Partitioning of the serotonin transporter into lipid microdomains modulates transport of serotonin. *J Biol Chem*. 2004;279:38770-38778.
13. Scanlon SM, Williams DC, Schloss P. Membrane cholesterol modulates serotonin transporter activity. *Biochemistry*. 2001;40:10507-10513.
14. Butler B, Saha K, Rana T, et al. Dopamine Transporter Activity Is Modulated by α -Synuclein. *J Biol Chem*. 2015;290:29542-29554.
15. Arapulिसamy O, Mannangatti P, Jayanthi LD. Regulated norepinephrine transporter interaction with the neurokinin-1 receptor establishes transporter subcellular localization. *J Biol Chem*. 2013;288:28599-28610.
16. Triantafilou M, Morath S, Mackie A, Hartung T, Triantafilou K. Lateral diffusion of Toll-like receptors reveals that they are transiently confined within lipid rafts on the plasma membrane. *J Cell Sci*. 2004;117:4007-4014.
17. Mann JJ. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;368(1615):20120537. doi:10.1098/rstb.2012.0537
18. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*. 1994;40:288-295.
19. Sellers EM, Higgins GA, Tompkins DM, Romach MK. Serotonin and alcohol drinking. *NIDA Res Monogr*. 1992;119:141-145.
20. Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989;8:52-62.
21. Compagnon P, Ernouf D, Narcisse G, Daoust M. Serotonin in animal models of alcoholism. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1993;2:215-219.
22. Blier P, de Montigny C, Chaput Y. A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:14-20.
23. Gray NA, Milak MS, DeLorenzo C, et al. Antidepressant treatment reduces serotonin-1A auto-receptor binding in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;74:26-31.
24. Richelson E. Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:5-12.
25. Jayanthi LD, Vargas G, DeFelice LJ. Characterization of cocaine and antidepressant-sensitive norepinephrine transporters in rat placental trophoblasts. *Br J Pharmacol*. 2002;135:1927-1934.

26. Ramamoorthy S, Shippenberg TS, Jayanthi LD. Regulation of monoamine transporters: Role of transporter phosphorylation. *Pharmacol Ther.* 2011;129:220-238.
27. Li Q, Ma L, Innis RB, et al. Pharmacological and genetic characterization of two selective serotonin transporter ligands: 2-[2-(dimethylaminomethylphenylthio)]-5-fluoromethylphenylamine (AFM) and 3-amino-4-[2-(dimethylaminomethyl-phenylthio)]benzotrile (DASB). *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308:481-486.
28. Bengel D, Murphy DL, Andrews AM, et al. Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in serotonin transporter-deficient mice. *Mol Pharmacol.* 1998;53:649-655.
29. Rioux A, Fabre V, Lesch KP, et al. Adaptive changes of serotonin 5-HT_{2A} receptors in mice lacking the serotonin transporter. *Neurosci Lett.* 1999;262:113-116.
30. Sora I, Hall FS, Andrews AM, et al. Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:5300-5305.
31. Adriani W, Boyer F, Gioiosa L, Macri S, Dreyer J-L, Laviola G. Increased impulsive behavior and risk proneness following lentivirus-mediated dopamine transporter over-expression in rats' nucleus accumbens. *Neuroscience.* 2009;159:47-58.
32. Gainetdinov RR, Caron MG. Monoamine transporters: from genes to behavior. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:261-284.
33. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, et al. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science.* 1999;283:397-401.
34. Hall FS, Li XF, Sora I, et al. Cocaine mechanisms: enhanced cocaine, fluoxetine and nisoxetine place preferences following monoamine transporter deletions. *Neuroscience.* 2002;115:153-161.
35. Torres GE, Carneiro A, Seamans K, et al. Oligomerization and trafficking of the human dopamine transporter. Mutational analysis identifies critical domains important for the functional expression of the transporter. *J Biol Chem.* 2003;278:2731-2739.
36. Kocabas AM, Rudnick G, Kilic F. Functional consequences of homo- but not hetero-oligomerization between transporters for the biogenic amine neurotransmitters. *J Neurochem.* 2003;85:1513-1520.
37. Anderlüh A, Hofmaier T, Klotzsch E, et al. Direct PIP₂ binding mediates stable oligomer formation of the serotonin transporter. *Nat Commun.* 2017;8:14089.
38. Liu Y, Casey L, Pike LJ. Compartmentalization of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in low-density membrane domains in the absence of caveolin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245:684-690.
39. Pike LJ, Casey L. Localization and turnover of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in caveolin-enriched membrane domains. *J Biol Chem.* 1996;271:26453-26456.
40. Khelashvili G, Weinstein H. Functional mechanisms of neurotransmitter transporters regulated by lipid-protein interactions of their terminal loops. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1848:1765-1774.
41. Buchmayer F, Schicker K, Steinkellner T, et al. Amphetamine actions at the serotonin transporter rely on the availability of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:11642-11647.
42. Hamilton PJ, Belovich AN, Khelashvili G, et al. PIP₂ regulates psychostimulant behaviors through its interaction with a membrane protein. *Nat Chem Biol.* 2014;10:582-589.
43. Chang JC, Tomlinson ID, Warnement MR, et al. Single molecule analysis of serotonin transporter regulation using antagonist-conjugated quantum dots reveals restricted, p38 MAPK-dependent mobilization underlying uptake activation. *J Neurosci.* 2012;32:8919-8929.
44. Samuvel DJ, Jayanthi LD, Bhat NR, Ramamoorthy S. A role for p38 mitogen-activated protein kinase in the regulation of the serotonin transporter: evidence for distinct cellular mechanisms involved in transporter surface expression. *J Neurosci.* 2005;25:29-41.

45. Foster JD, Adkins SD, Lever JR, Vaughan RA. Phorbol ester induced trafficking-independent regulation and enhanced phosphorylation of the dopamine transporter associated with membrane rafts and cholesterol. *J Neurochem.* 2008;105:1683-1699.
46. Jones KT, Zhen J, Reith MEA. Importance of cholesterol in dopamine transporter function. *J Neurochem.* 2012;123:700-715.
47. Adkins EM, Samuvel DJ, Fog JU, et al. Membrane mobility and microdomain association of the dopamine transporter studied with fluorescence correlation spectroscopy and fluorescence recovery after photobleaching. *Biochemistry.* 2007;46:10484-10497.
48. Sorkina T, Hoover BR, Zahniser NR, Sorkin A. Constitutive and protein kinase C-induced internalization of the dopamine transporter is mediated by a clathrin-dependent mechanism. *Traffic.* 2005;6:157-170.
49. Vainio S, Jansen M, Koivusalo M, et al. Significance of sterol structural specificity. Desmosterol cannot replace cholesterol in lipid rafts. *J Biol Chem.* 2006;281:348-355.
50. Daniels GM, Amara SG. Regulated trafficking of the human dopamine transporter. Clathrin-mediated internalization and lysosomal degradation in response to phorbol esters. *J Biol Chem.* 1999;274:35794-35801.
51. Saunders C, Ferrer J V, Shi L, et al. Amphetamine-induced loss of human dopamine transporter activity: an internalization-dependent and cocaine-sensitive mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:6850-6855.
52. Sorkina T, Caltagarone J, Sorkin A. Flotillins regulate membrane mobility of the dopamine transporter but are not required for its protein kinase C dependent endocytosis. *Traffic.* 2013;14:709-724.
53. Hong WC, Amara SG. Membrane cholesterol modulates the outward facing conformation of the dopamine transporter and alters cocaine binding. *J Biol Chem.* 2010;285:32616-32626.
54. Jayanthi LD, Samuvel DJ, Ramamoorthy S. Regulated internalization and phosphorylation of the native norepinephrine transporter in response to phorbol esters. Evidence for localization in lipid rafts and lipid raft-mediated internalization. *J Biol Chem.* 2004;279:19315-19326.
55. Mandela P, Ordway GA. The norepinephrine transporter and its regulation. *J Neurochem.* 2006;97:310-333.
56. Zhu MY, Ordway GA. Down-regulation of norepinephrine transporters on PC12 cells by transporter inhibitors. *J Neurochem.* 1997;68:134-141.
57. Fantini J, Barrantes FJ. Sphingolipid/cholesterol regulation of neurotransmitter receptor conformation and function. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1788:2345-2361.
58. Kalipatnapu S, Chattopadhyay A. Membrane organization of the human serotonin(1A) receptor monitored by detergent insolubility using GFP fluorescence. *Mol Membr Biol.* 2005;22:539-547.
59. Renner U, Glebov K, Lang T, et al. Localization of the mouse 5-hydroxytryptamine(1A) receptor in lipid microdomains depends on its palmitoylation and is involved in receptor-mediated signaling. *Mol Pharmacol.* 2007;72:502-513.
60. Pucadyil TJ, Chattopadhyay A. Cholesterol modulates ligand binding and G-protein coupling to serotonin(1A) receptors from bovine hippocampus. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1663:188-200.
61. Sjögren B, Csöregi L, Svenningsson P. Cholesterol reduction attenuates 5-HT1A receptor-mediated signaling in human primary neuronal cultures. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008;378:441-446.
62. Jafurulla M, Tiwari S, Chattopadhyay A. Identification of cholesterol recognition amino acid consensus (CRAC) motif in G-protein coupled receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;404:569-573.
63. Gutierrez MG, Mansfield KS, Malmstadt N. The Functional Activity of the Human Serotonin 5-HT1A Receptor Is Controlled by Lipid Bilayer Composition. *Biophys J.* 2016;110:2486-2495.
64. Mialet-Perez J, D'Angelo R, Villeneuve C, et al. Serotonin 5-HT2A receptor-mediated hypertrophy is negatively regulated by caveolin-3 in cardiomyoblasts and neonatal cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52:502-510.

65. Wu Z, Cheng H, Jiang Y, Melcher K, Xu HE. Ion channels gated by acetylcholine and serotonin: structures, biology, and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36:895-907.
66. Nothdurfter C, Tanasic S, Di Benedetto B, et al. Impact of lipid raft integrity on 5-HT₃ receptor function and its modulation by antidepressants. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:1510-1519.
67. Eisensamer B, Uhr M, Meyr S, et al. Antidepressants and antipsychotic drugs colocalize with 5-HT₃ receptors in raft-like domains. *J Neurosci.* 2005;25:10198-10206.
68. Sjögren B, Svenningsson P. Depletion of the lipid raft constituents, sphingomyelin and ganglioside, decreases serotonin binding at human 5-HT_{7(a)} receptors in HeLa cells. *Acta Physiol (Oxf).* 2007;190:47-53.
69. Sjögren B, Hamblin MW, Svenningsson P. Cholesterol depletion reduces serotonin binding and signaling via human 5-HT_{7(a)} receptors. *Eur J Pharmacol.* 2006;552:1-10.
70. Beaulieu J-M, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors - IUPHAR Review 13. *Br J Pharmacol.* 2015;172:1-23.
71. Obadiah J, Avidor-Reiss T, Fishburn CS, et al. Adenylyl cyclase interaction with the D₂ dopamine receptor family; differential coupling to Gi, Gz, and Gs. *Cell Mol Neurobiol.* 1999;19:653-664.
72. Ilani T, Fishburn CS, Levavi-Sivan B, Carmon S, Raveh L, Fuchs S. Coupling of dopamine receptors to G proteins: studies with chimeric D₂/D₃ dopamine receptors. *Cell Mol Neurobiol.* 2002;22:47-56.
73. Jaber M, Robinson SW, Missale C, Caron MG. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology.* 1996;35:1503-1519.
74. Mystek P, Dutka P, Tworzydło M, Dziedzicka-Wasylewska M, Polit A. The role of cholesterol and sphingolipids in the dopamine D₁ receptor and G protein distribution in the plasma membrane. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1861:1775-1786.
75. Yu P, Sun M, Villar VAM, et al. Differential dopamine receptor subtype regulation of adenylyl cyclases in lipid rafts in human embryonic kidney and renal proximal tubule cells. *Cell Signal.* 2014;26:2521-2529.
76. Vickery RG, von Zastrow M. Distinct dynamin-dependent and -independent mechanisms target structurally homologous dopamine receptors to different endocytic membranes. *J Cell Biol.* 1999;144:31-43.
77. Kong MMC, Hasbi A, Mattocks M, Fan T, O'Dowd BF, George SR. Regulation of D₁ dopamine receptor trafficking and signaling by caveolin-1. *Mol Pharmacol.* 2007;72:1157-1170.
78. Voulalas PJ, Schetz J, Undieh AS. Differential subcellular distribution of rat brain dopamine receptors and subtype-specific redistribution induced by cocaine. *Mol Cell Neurosci.* 2011;46:645-654.
79. Paspalas CD, Goldman-Rakic PS. Microdomains for dopamine volume neurotransmission in primate prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2004;24:5292-5300.
80. Sharma M, Celver J, Octeau JC, Kovoora A. Plasma membrane compartmentalization of D₂ dopamine receptors. *J Biol Chem.* 2013;288:12554-12568.
81. Celver J, Sharma M, Kovoora A. D(2)-Dopamine receptors target regulator of G protein signaling 9-2 to detergent-resistant membrane fractions. *J Neurochem.* 2012;120:56-69.
82. Genedani S, Guidolin D, Leo G, et al. Computer-assisted image analysis of caveolin-1 involvement in the internalization process of adenosine A_{2A}-dopamine D₂ receptor heterodimers. *J Mol Neurosci.* 2005;26:177-184.
83. Iwata K, Ito K, Fukuzaki A, Inaki K, Haga T. Dynamin and rab5 regulate GRK2-dependent internalization of dopamine D₂ receptors. *Eur J Biochem.* 1999;263:596-602.
84. Kim KM, Valenzano KJ, Robinson SR, Yao WD, Barak LS, Caron MG. Differential regulation of the dopamine D₂ and D₃ receptors by G protein-coupled receptor kinases and beta-arrestins. *J Biol Chem.* 2001;276:37409-37414.
85. Villar VAM, Jones JE, Armando I, et al. G protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) regulates the phosphorylation and function of the dopamine D₃ receptor. *J Biol Chem.* 2009;284:21425-21434.

86. Xiang Y, Rybin VO, Steinberg SF, Kobilka B. Caveolar localization dictates physiologic signaling of beta 2-adrenoceptors in neonatal cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 2002;277:34280-34286.
87. Ostrom RS, Bundey RA, Insel PA. Nitric oxide inhibition of adenylyl cyclase type 6 activity is dependent upon lipid rafts and caveolin signaling complexes. *J Biol Chem.* 2004;279:19846-19853.
88. Oner SS, Kaya AI, Onaran HO, Ozcan G, Uğur O. beta2-Adrenoceptor, Gs and adenylyl cyclase coupling in purified detergent-resistant, low density membrane fractions. *Eur J Pharmacol.* 2010;630:42-52.
89. Rybin VO, Xu X, Lisanti MP, Steinberg SF. Differential targeting of beta -adrenergic receptor subtypes and adenylyl cyclase to cardiomyocyte caveolae. A mechanism to functionally regulate the cAMP signaling pathway. *J Biol Chem.* 2000;275:41447-41457.
90. Ostrom RS, Gregorian C, Drenan RM, Xiang Y, Regan JW, Insel PA. Receptor number and caveolar co-localization determine receptor coupling efficiency to adenylyl cyclase. *J Biol Chem.* 2001;276:42063-42069.
91. Wright PT, Nikolaev VO, O'Hara T, et al. Caveolin-3 regulates compartmentation of cardiomyocyte beta2-adrenergic receptor-mediated cAMP signaling. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;67:38-48.
92. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol.* 2011;44:203-215.
93. Lin P-Y, Huang S-Y, Su K-P. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry.* 2010;68:140-147.
94. Sublette ME, Hibbeln JR, Galfalvy H, Oquendo MA, Mann JJ. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1100-1102.
95. Lewis MD, Hibbeln JR, Johnson JE, Lin YH, Hyun DY, Loewke JD. Suicide deaths of active-duty US military and omega-3 fatty-acid status: a case-control comparison. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1585-1590.
96. Huan M, Hamazaki K, Sun Y, et al. Suicide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells: a case control study in China. *Biol Psychiatry.* 2004;56:490-496.
97. Cysz AH, Rasenick MM. G-protein signaling, lipid rafts and the possible sites of action for the antidepressant effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12:466-473.
98. Fakhoury M. Revisiting the Serotonin Hypothesis: Implications for Major Depressive Disorders. *Mol Neurobiol.* 2016;53:2778-2786.
99. Erb SJ, Schappi JM, Rasenick MM. Antidepressants Accumulate in Lipid Rafts Independent of Monoamine Transporters to Modulate Redistribution of the G Protein, Gas. *J Biol Chem.* 2016;291:19725-19733.
100. Menkes DB, Rasenick MM, Wheeler MA, Bitensky MW. Guanosine triphosphate activation of brain adenylyl cyclase: enhancement by long-term antidepressant treatment. *Science.* 1983;219:65-67.
101. Toki S, Donati RJ, Rasenick MM. Treatment of C6 glioma cells and rats with antidepressant drugs increases the detergent extraction of G(s alpha) from plasma membrane. *J Neurochem.* 1999;73:1114-1120.
102. Zhang L, Rasenick MM. Chronic treatment with escitalopram but not R-citalopram translocates Galpha(s) from lipid raft domains and potentiates adenylyl cyclase: a 5-hydroxytryptamine transporter-independent action of this antidepressant compound. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;332:977-984.
103. Donati RJ, Rasenick MM. Chronic antidepressant treatment prevents accumulation of galpha in cholesterol-rich, cytoskeletal-associated, plasma membrane domains (lipid rafts). *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:1238-1245.
104. Donati RJ, Rasenick MM. G protein signaling and the molecular basis of antidepressant action. *Life Sci.* 2003;73:1-17.
105. Fleischhacker WW, Hinterhuber H, Bauer H, et al. A multicenter double-blind study of three different doses of the new cAMP-phosphodiesterase inhibitor rolipram in patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology.* 1992;26:59-64.

Güncel Biyokimya Çalışmaları III

106. Donati RJ, Schappi J, Czysz AH, Jackson A, Rasenick MM. Differential effects of antidepressants escitalopram versus lithium on Gs alpha membrane relocalization. *BMC Neurosci.* 2015;16:40.
107. Nothdurfter C, Tanasic S, Rammes G, Rupprecht R. Modulation of ligand-gated ion channels as a novel pharmacological principle. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44:S27-34.
108. Bhatnagar A, Sheffler DJ, Kroeze WK, Compton-Toth B, Roth BL. Caveolin-1 interacts with 5-HT_{2A} serotonin receptors and profoundly modulates the signaling of selected Galp-haq-coupled protein receptors. *J Biol Chem.* 2004;279:34614-34623.
109. Dreja K, Voldstedlund M, Vinten J, Tranum-Jensen J, Hellstrand P, Swärd K. Cholesterol depletion disrupts caveolae and differentially impairs agonist-induced arterial contraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1267-1272.
110. Sommer B, Montañño LM, Carbajal V, et al. Extraction of membrane cholesterol disrupts caveolae and impairs serotonergic (5-HT_{2A}) and histaminergic (H₁) responses in bovine airway smooth muscle: role of Rho-kinase. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87:180-195.
111. Yu P, Yang Z, Jones JE, et al. D1 dopamine receptor signaling involves caveolin-2 in HEK-293 cells. *Kidney Int.* 2004;66:2167-2180.
112. Yang S, Yang Y, Yu P, et al. Dopamine D1 and D5 receptors differentially regulate oxidative stress through paraoxonase 2 in kidney cells. *Free Radic Res.* 2015;49:397-410.
113. Hanson MA, Cherezov V, Griffith MT, et al. A specific cholesterol binding site is established by the 2.8 Å structure of the human beta₂-adrenergic receptor. *Structure.* 2008;16:897-905.
114. Pontier SM, Percherancier Y, Galandrin S, Breit A, Galés C, Bouvier M. Cholesterol-dependent separation of the beta₂-adrenergic receptor from its partners determines signaling efficacy: insight into nanoscale organization of signal transduction. *J Biol Chem.* 2008;283:24659-24672.
115. DiPilato LM, Zhang J. The role of membrane microdomains in shaping beta₂-adrenergic receptor-mediated cAMP dynamics. *Mol Biosyst.* 2009;5:832-837.

Bölüm 11

VİTAMİNLER

Özlem AYDIN BERKTAŞ¹

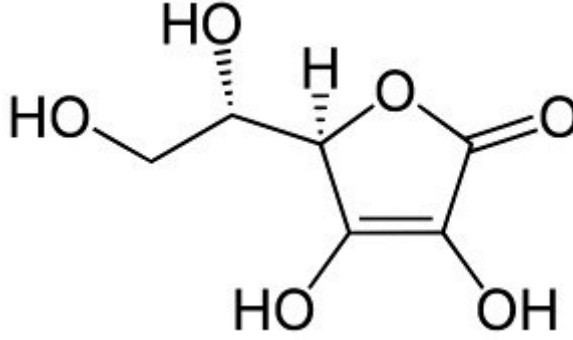
VİTAMİNLER

Vücudumuzda sentezi olmayan ancak hayati fonksiyonlarımızı yerine getirebilmek için gerekli olan ve besinlerle dışarıdan alınan vitaminler; metabolizmada protein, karbonhidrat ve lipit kullanımına yön veren organik moleküllerdir. Besinlerin çiğ ya da belirli sürelerde pişme süreçlerinden geçtikten sonra vitaminlerin emilimi gerçekleşmektedir.

Özellikle sağlıklı beslenmenin devamı için doğru tüketim ve koruma gereklidir. Bu nedenle vitaminlerin buldukları ortamda verdikleri reaksiyona göre sınıflandırmaları yapılarak özellikleri belirlenmiştir. A, D, E ve K vitaminler, yağda eriyen; C ve B grubu vitaminleri ise suda eriyenler olarak gruplandırılmıştır.

Suda Çözünenler	Yağda Çözünenler
Tiyamin (vit B1)	Vitamin A
Riboflavin (vit B2)	Vitamin D
Niasin (vit B3)	Vitamin E
Biyotin (vit B7)	Vitamin K
Pantotenik asit (vit B5)	
Folik asit (vit B9)	
Piridoksin (vit B6)	
Kobalamin (vit B12)	
Askorbik Asit (vit C)	

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü ozlem.berktas@giresun.edu.tr,



Askorbik Asit (C Vitamini)

Hidroksilasyon tepkimelerinde koenzim olarak rol alır. Vücutta hidrojenini vererek dehidro şekline kolayca geçebildiği için askorbik asit indirgeyici özelliğe sahip bir moleküldür. Serbest oksijen radikallerini inaktive ederek antioksidan özellik gösterir. Safra asidi oluşumunda rol alır. Eksikliğinde kolesterolün 7a-hidroksilesterole dönüşümü azalır ve kolesterol birikir. Demirin indirgenmesinde rol aldığından barsaklardan demirin emilimini artırır. Karaciğerde okzalik asite dönüştürülür. İdrardaki okzalatin bir kısmından sorumludur. Uzun süre kullanıldığında okzalik taşı oluşturabilir. Yüksek dozlarda alındığında idrarda glukozüri testini bozabilir. Kollajen sentezinin bozulmasına bağlı skorbüt hastalığı meydana gelir. Kapiller damarların bütünlüğünün bozulması nedeni ile kanama (peteşi, diş eti kanaması vs.). Subperiostal kanamalara bağlı kolayca kemik kırıkları oluşur. Kostokondral eklem şişliği, epifiz kalsifikasyonu durur. Osteoporoz gelişebilir (11).

KAYNAKLAR

1. Özata M. Hayat kurtaran vitamin ve mineraller. İstanbul: Hayy Kitapevi; 2014.
2. Ross CA. Vitamin A. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. Encyclopedia of Dietary Supplements, 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010; 778-91.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med; 2007; 357: 266-81.
4. Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent gamma-carboxylation. Blood; 1990; 75: 1753-1762.
5. Al-Attas O, Al-Daghri N, Alokail M, Abd-Alrahman S, Vinodson B ve Sabico S. Metabolic benefits of six-month thiamine supplementation in patients with and without diabetes mellitus type 2. Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes; 2014; 7, CMED-S13573.
6. Bays HE, Maccubbin D, Meehan AG, Kuznetsova O, Mitchel YB ve Paolini JF. Blood pressure-lowering effects of extended-release niacin alone and extended-release niacin/atorvastatin combination: a post hoc analysis of a 24-week, placebo-controlled trial in dyslipidemic patients. Clin Ther; 2009; 31(1): 115-22. PMID, 19243712.
7. Miller JW ve Rucker RB. Pantothenic acid. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition, 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell, 2012; 375-90.

Güncel Biyokimya Çalışmaları III

8. Zempleni J, Wijeratne SSK ve Kuroishi T Biotin. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition, 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012; 359-74.
9. Pehlivan A. Sporda beslenme. İstanbul: Morpa Kültür Yayınları; 2005.
10. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. J Clin Gastroenterol; 2000; 30: 29-33.
11. Jacob RA ve Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. Nutr Clin Care; 2002; 5: 66-74.