

Güncel Biyokimya Çalışmaları II

Editör
Doğın YÜCEL

© Copyright 2019

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

978-605-258-585-6

Kitap Adı

Güncel Biyokimya Çalışmaları II

Editör

Doğan YÜCEL

Yayın Koordinatörü

Yasin Dilmen

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No

25465

Baskı ve Cilt

Bizim Dijital Matbaa

Bisac Code

MED008000

DOI

10.37609/akya.2088

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

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

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

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

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Tıbbi Biyokimya Laboratuvarlarında Uyuşturucu Madde Tarama Analizleri: Hangi Durumda Hangi Yöntem Seçilmeli.....	1
	<i>Saliha AKSUN</i>	
Bölüm 2	Epigenetik Mekanizmalar İle Parkinson Hastalığı Arasındaki İlişkinin Klinik Açısından Önemi.....	19
	<i>Orçun AVŞAR</i>	
Bölüm 3	Sinyal İletim Mekanizmaları ve Klinik Yansımaları	29
	<i>Hüseyin Fatih GÜL</i> <i>Necip İLHAN</i> <i>Yasin BAYKALIR</i>	
Bölüm 4	Biyobelirteç Olarak Supar	39
	<i>Huriye ERBAK YILMAZ</i> <i>Saliha AKSUN</i>	
Bölüm 5	1, 2, 4-Triazol Bileşiklerinin Farmakolojik Uygulamaları:anti Kanser, Anti Mikrobiyal ve Antioksidan Aktiviteleri.....	51
	<i>Akif Evren PARLAK</i>	
Bölüm 6	Vitamin K	63
	<i>Ayhan VURMAZ</i>	
Bölüm 7	Laboratuvar Tıbbında Preanalitik Hata Kaynakları ve Çözüm Önerileri	71
	<i>Aysun EKİNCİ</i>	
Bölüm 8	Laboratuvar Tıbbında Preanalitik Değişkenler.....	79
	<i>Aysun EKİNCİ</i>	
Bölüm 9	İnsülin Direnci ve Güncel Gelişmeler	89
	<i>Kamile YÜCEL</i>	
Bölüm 10	Toplam Analitik Hata ve Ölçüm Belirsizliğinin Klinik Laboratuvarlarda Kullanımı	103
	<i>Kübranur ÜNAL</i>	
Bölüm 11	Tıbbi Laboratuvarlarda Preanalitik Süreç Yönetimi.....	115
	<i>Sibel Çiğdem TUNCER</i>	
Bölüm 12	Vitaminler	129
	<i>Sibel Çiğdem TUNCER</i>	
Bölüm 13	İnterlökin (IL)-10 Geninin -1082 (G/A), -819 (C/T), -592 (C/A) Promotor Polimorfizmleri Ve İlişkili Patolojiler	137
	<i>Sibel ÖZDAŞ</i>	
Bölüm 14	Kanserde Yeni Bir Terapötik-Hedef Molekül: Crml1'ın Yapısı, Fonksiyonu ve Ekspresyonu	153
	<i>Sibel ÖZDAŞ</i>	

Bölüm 1

TIBBİ BİYOKİMYA LABORATUVARLARINDA UYUŞTURUCU MADDE TARAMA ANALİZLERİ: HANGİ DURUMDA HANGİ YÖNTEM SEÇİLMELİ

Saliha AKSUN¹

GİRİŞ

Madde bağımlılığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bağımlılık yaptığı bilinen ve tarama programlarında yer alan uyuşturucu maddeler dışında, tedavi için kullanılan ve reçete ile verilebilen bağımlılık yapıcı potansiyeli olan bazı ilaçların da kötüye kullanımı görülebilmektedir. Madde bağımlılığı testlerini yapan tıbbi laboratuvarların en çok kullanılan ve iyi bilinen maddeleri ölçebilmeleri önemlidir, değerlidir (1). Ama laboratuvarda analizi yapılan test parametreleri her durumda yeterli midir?

Bağımlılık şüphesi olan kişilerde, bireyin kullandığı maddenin analitik olarak varlığının kanıtlanması, kişinin eğitim ve takip programlarına alınabilmesi açısından önemlidir. Tıbbi olarak kullanıcının kendisinin zarar görmesi, madde etkisinde suç işlemesi ya da işyerinde kaza yapması gibi her durum geri dönüşü olmayan sonuçlara yol açabilir. O halde madde taramalarının hangi testler için yapılacağı, test panellerinin ne kadar geniş tutulması gerektiği, bölgede, söz konusu hastanede hangi maddelerin taranmasına ihtiyaç olduğu konusu ve laboratuvarda çalışılacak test listesi ihtiyacı karşılayabilecek ölçüde belirlenmelidir. Test listeleri, tıbbi biyokimya uzmanlarının koordinasyonu ile psikiyatristler, acil servis hekimleri, madde testlerine ihtiyaç duyan diğer klinisyen hekimlerle birlikte belirlenmelidir.

Yasaklı madde kullanımı ile ilgili tetkik istekleri tıbbi, idari, adli nedenlerle olabilir. Her durumda kişiden alınan biyolojik numunede madde varlığının doğru olarak saptanabilmesi önemlidir. Ülkemizde Adli tıp kurumlarında ve tıbbi biyokimya laboratuvarlarında uyuşturucu ve uyarıcı madde analizleri yapılabilmektedir.

Bu bölümde, kendi laboratuvarımızdaki deneyimlerimiz de eklenerek, hastanelerde tıbbi biyokimya laboratuvarında, tarama amaçlı olarak yapılan madde

¹ Doktor Öğretim Üyesi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi. salihaaksun@yahoo.com

güvenilir kanıtlar ortaya koymuş olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Madde bağımlılığı analizleri, MS/MS kromatografi, immünkimyasal analiz, kötüye kullanım, denetimli serbestlik

KAYNAKÇA

1. Kara Uzun N, Karakükçü Ç, Küme T, Pınar A. (2016). Madde Analizlerinde laboratuvar. Tıbbi Biyokimya uzmanları için bilgilendirme Klavuzu. İzmir: Türk Klinik Biyokimya Derneği.
2. Kamer Vehbi Kadri. Madde Bağımlılarının Rehabilitasyonunda Yeni Dönem Denetimli Serbestlik. TBB Dergisi, 2008; No:79, 275-307.
3. Denetimli Serbestlik Hizmetleri Yönetmeliği. 5 Mart 2013, Resmi Gazete.
4. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün genelgesi. sayı: 95966346, Konu: Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların Çalışma Usul ve Esasları Hakkındaki Genelge. 17 Temmuz 2014. Tıbbi, Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı.
5. İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları. (2016). T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Dairesi Başkanlığı. Ankara.
6. National Survey on Drug Use and Health. (2006). Washington, DC:US Department of Health and Human Services; (Office of Applied Studies).
7. Amitava D.& Jorge L.S. (2015). Tıbbi Laboratuvarlarda Doğru Sonuç. (Turan Turhan, Çev.Ed.). Ankara: Palme yayıncılık.
8. JaffeeWB, Truccp E, Teter C, Levy S, et al. Focus on alcohol and drug abuse: ensuring validity in urine drug testing. Psychiatr Serv, 2008; 59:140-2.
9. Moody DE, Fang WB, Andrenyak DM, Monti KM, Jones C. A comparative evaluation of the instant-view 5-panel test card with OnTrak TesTcup Pro 5: comparison with gas chromatography-mass spectrometry. J Anal Toxicol. 2006; Jan-Feb;30(1):50-6.
10. Aksun S, Aşar C. Madde Bağımlılığı Analizleri Ve İdrar Bütünlüğünün Önemi. Medical Sciences, 2019;14(1):22-32. DOI:10.12739/NWSA.2019.14.1.1B0063.
11. Saraç, Z.G. (2017). Uyuşturucu Madde Analizlerinde Ölçüm Belirsizliği.Yayımlanmamış uzmanlık tezi. İzmir:İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı.
12. Kim SY, Kim H, Park Y, Lim J, Kim J, Koo SH, Kwon GC. Evaluation of an Automated Reader and Color Interpretation-Based Immunoassays for Multiplexed Drug-of-Abuse Testing in Urine. J Anal Toxicol. 2017;41(5):412-420. doi: 10.1093/jat/bkx014.
13. Keskinbora K, Pekel AF, Aydın I. Periferik nöropatik ağrının kontrolünde gabapentin ve amitriptilinin etkinliğinin karşılaştırılması. Ağrı, 2006; 18:2.
14. Yılmaz B, Yaşar E, Köroğlu Omaç Ö, Göktepe AS, Tan AK. Gabapentin vs. Pregabalin for the Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Spinal Cord Injury: A Crossover Study. Turk J Phys Med Rehab, 2014;61:1-5.
15. Driot D, Jouanjus E, Oustric S, et al. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. Br J Clin Pharmacol. 2019Jun;85(6):1260-1269. doi: 10.1111/bcp.13892.
16. Standridge JB, Adams SM, Zotos AP. Urine drug screening: a valuable Office procedure. Am Fam Physician, 2010; 81:635-640.
17. Schwartz RH, Bogema S, Thorne MM. Evaluation of the EZ-SCREEN enzyme immunoassay test for detection of cocaine and marijuana metabolites in urine specimens. Pediatr Emerg Care, 1990 Jun;6(2):147-9.
18. Taylor PJ, Tai CH, Franklin ME, Pillans PI. The current role of liquid chromatography tandem mass spectrometry in therapeutic drug monitoring of immunosuppressants and antiretroviral drugs. Clin Biochem, 2011; 44:14-20.

Güncel Biyokimya Çalışmaları II

19. Lum, G, Mushlin, B. Urine Drug Testing: Approaches to Screening and Confirmation Testing. Lab Med, 2004;35(6):368-73.
20. Verstraete AG., Heyden FV. Comparison of the Sensitivity and Specificity of Six Immunoassays for the Detection of Amphetamines in Urine. Journal of Analytical Toxicology, 2005 Jul-Aug;29(5):359-64. DOI: 10.1093/jat/29.5.359
21. Sağlık Bakanlığı Denetimli Serbestlik Tedavi hizmetleri konulu genelgesi. (2015/11). 14500235/010.06.02/450. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü genelgesi. Ankara

Bölüm 2

EPİGENETİK MEKANİZMALAR İLE PARKİNSON HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KLİNİK AÇIDAN ÖNEMİ

Orçun AVŞAR¹

1.GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), yaşla birlikte ilerleyen, çeşitli motor ve motor olmayan semptomlar içeren ve semptomların zamanla artış gösterdiği yaygın bir nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır ve 65 yaş üstü nüfusun %1-2'sini etkilemektedir [1]. PH, motor semptomlar olan bradikinezi, tremor, rijidite, postural instabilite ve motor olmayan semptomlar olan koku alma disfonksiyonu, depresyon, kabızlık, REM uyku davranış bozukluğu ile karakterizedir. Bu semptomlar, ilk kez 1817'de James Parkinson tarafından tanımlanmıştır [2]. Patolojik açıdan, Substantia Nigra pars compacta (SNpc)'da dopaminerjik nöronların ölümü ve etkilenen beyin bölgelerindeki nöronlarda Lewy cisimlerinin meydana gelmesi şeklinde ifade edilmektedir. Lewy cisimleri, büyük oranda α -synuclein içerirken daha az oranlarda ubiquitin ve başka proteinlerden oluşmaktadır [3]. Parkinson hastalarındaki sıvı hareketlerinin giderek azalması, Substantia Nigra pars compacta'da dopamin sentezinin azalmasından ve özellikle dorsal striatuma iletilme sorunundan kaynaklanmaktadır [4].

PH vakalarının büyük çoğunluğu (>%90) ailesel değildir ve sporadik ya da idiyopatik olarak kabul edilmektedir. Ailesel PH vakaları ise yaklaşık %5-10 oranında görülmektedir ve *PARK2*, *SNCA*, *LRRK2*, *PINK1*, *GBA* genlerinde görülen nadir mutasyonlar Mendel kalıtımı ile etki göstermektedir. Ancak, sporadik Parkinson hastalığında altta yatan nedenler hala gizemini korumaktadır [1, 5]. Bu bağlamda, tek bir neden değil bireysel farklılığın altında yatan mekanizmalar karşımıza çıkmaktadır. Ailesel Parkinson hastalığının düşük prevalansı; çevresel faktörlerin, patojenlerin, yaşam boyu hem nükleer hem de mitokondriyal DNA'da meydana gelen mutasyonların Parkinson hastalığının ortaya çıkmasında önemli rolü olduğunu göstermektedir [6]. Yaşlanma, PH için en önemli risk faktörüdür

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hitit Üniversitesi, orcunavsar@hitit.edu.tr

KAYNAKÇA

1. de Boni L, Wüllner U. Epigenetic analysis in human neurons: considerations for disease modeling in PD. *Frontiers in Neuroscience*, 2019;13:276.
2. Pang SY, Ho PW, Liu HF, et al. The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 2019;8:23.
3. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 2003;348:1356–64.
4. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, 2014;6:65-74.
5. Del Rey NL, Quiroga-Varela A, Garbayo E, et al. Advances in Parkinson's disease: 200 years later. *Frontiers in Neuroanatomy*, 2018;14:12:113
6. van Heesbeen HJ, Smidt MP. Entanglement of Genetics and Epigenetics in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 2019;13:277.
7. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 2016;15:1257–72.
8. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systemic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29:1583–90.
9. Harvey ZH, Chen Y, Jarosz DF. Protein-based inheritance: Epigenetics beyond the chromosome. *Molecular Cell*, 2018;69:195-202.
10. Holliday R, Pugh J. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*. 1975; 187:226–232.
11. Xylaki M, Atzler B, Outeiro TF. Epigenetics of the synapse in neurodegeneration. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2019;19:72.
12. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat. Biotechnol*. 2010;28:1057–1068.
13. Qureshi IA, Mehler MF. Epigenetic mechanisms underlying nervous system diseases. *Handb. Clin. Neurol*. 2018;147:43–58.
14. Wüllner U, Kaut O, deBoni L, et al. DNA methylation in Parkinson's disease. *J. Neurochem*. 2016;139(Suppl. 1):108–120.
15. Fernandez-Santiago R, Merkel A, Castellano G, et al. Whole-genome DNA hyper-methylation in iPSC-derived dopaminergic neurons from Parkinson's disease patients. *Clin Epigenetics*, 2019;23:108.
16. Klein CJ, Botuyan MV, Wu Y, et al. Mutations in DNMT1 cause hereditary sensory neuropathy with dementia and hearing loss. *Nat. Genet*. 2011;43:595–600.
17. Amir RE, Van Den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl- CpG-binding protein 2. *Nat. Genet*. 1999;23:185–188.
18. Kuzumaki N, Suda Y, Iwasawa C, et al. Cell-specific overexpression of COMT in dopaminergic neurons of Parkinson's disease. *Brain*, 2019;142:1675-1689.
19. Noyer-Weidner M, Trautner TA. Methylation of DNA in prokaryotes. *EXS*, 1993;64:39–108.
20. Sandoval j, Esteller M. Cancer epigenomics: beyond genomics. *Curr. Opin. Genet. Dev*. 2012;22:50–55.
21. Ahn J, Lee J. X chromosome: X inactivation. *Nat. Edu*. 2008;1:24.
22. Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*, 2009;462:315–322.
23. Chuang YH, Paul KC, Bronstein JM, et al. Parkinson's disease is associated with DNA methylation levels in human blood and saliva. *Genome Medicine*, 2017;9:76.
24. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol*. 2011;1:51–58.
25. Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, et al. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J. Neurosci*. 2010;30:6355–6359.
26. Wang Y, Wang X, Li R, et al. A DNA methyltransferase inhibitor, 5-aza-2'- deoxycytidine, exacerbates neurotoxicity and upregulates Parkinson's disease-related genes in dopaminergic neurons. *CNS Neurosci. Ther*. 2013;19:183–190.

27. Desplats P, Spencer B, Coffee E, et al. α -synuclein sequesters Dnmt1 from the Nucleus. *J. Biol. Chem.* 2011;286:9031–9037.
28. Pihlström L, Berge V, Rengmark A, et al. Parkinson's disease correlates with promoter methylation in the α -synuclein gene. *Mov. Disord.* 2015;30:577–580.
29. Ai SX, Xu Q, Hu YC, et al. Hypomethylation of SNCA in blood of patients with sporadic Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2014;337:123–128.
30. Song Y, Ding H, Yang J, et al. Pyrosequencing analysis of SNCA methylation levels in leukocytes from Parkinson's disease patients. *Neurosci. Lett.* 2014;569:85–88.
31. Tan YY, Wu L, Zhao ZB, et al. Methylation of α -synuclein and leucinerich repeat kinase 2 in leukocyte DNA of Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014;20:308–313.
32. Muller T, Woitalla D, Hauptmann B, et al. Decrease of methionine and S-adenosylmethionine and increase of homocysteine in treated patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2001;308:54–56.
33. Coupland KG, Mellick GD, Silburn PA, et al. DNA methylation of the MAPT gene in Parkinson's disease cohorts and modulation by vitamin E in vitro. *Mov. Disord.* 2014;29:1606–1614.
34. De Mena L, Cardo LF, Coto E, et al. No differential DNA methylation of PARK2 in brain of Parkinson's disease patients and healthy controls. *Mov. Disord.* 2013;28:2032–2033.
- [35. Pavlou MAS, Outerio TF. Epigenetics in Parkinson's Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;978:363–390.
36. Lardenoije R, Iatrou A, Kenis G, et al. The epigenetics of aging and neurodegeneration. *Prog Neurobiol.* 2015;131:21–64.
37. van Heesbeen HJ, Mesman S, Veenvliet J V, et al. Epigenetic mechanisms in the development and maintenance of dopaminergic neurons. *Development.* 2013;140:1159–69.
38. Park G, Tan J, Garcia G, Kang Y, Salvesen G, Zhang Z. Regulation of Histone Acetylation by Autophagy in Parkinson Disease. *J Biol Chem.* 2016;291:3531–40.
39. Song C, Kanthasamy A, Anantharam V, et al. Environmental neurotoxic pesticide increases histone acetylation to promote apoptosis in dopaminergic neuronal cells: relevance to epigenetic mechanisms of neurodegeneration. *Mol Pharmacol.* 2010;77:621–32.
40. Song C, Kanthasamy A, Jin H, et al. Paraquat induces epigenetic changes by promoting histone acetylation in cell culture models of dopaminergic degeneration. *Neurotoxicology*, 2011;32:586–95.
41. Darmopil S, Martín AB, De Diego IR, et al. Genetic Inactivation of Dopamine D1 but Not D2 Receptors Inhibits L-DOPA-Induced Dyskinesia and Histone Activation. *Biol Psychiatry.* 2009;66:603–13.
42. Södersten E, Feyder M, Lerdrup M, et al. Dopamine Signaling Leads to Loss of Polycomb Repression and Aberrant Gene Activation in Experimental Parkinsonism. *PLoS Genet.* 2014;10:e1004574.
43. Cabos SN, Bennett SA, Torrente MP. The impact of histone post-translational modifications in neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865:1982–1991.
44. Goers J, Manning-Bog AB, McCormack AL, et al. Nuclear localization of α -synuclein and its interaction with histones. *Biochemistry*, 2003;42:8465–71.
45. Teijido O, Cacabelos R. Pharmacoeipigenomic interventions as novel potential treatments for Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19.
46. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, et al. DemTect: A new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2004;9:136–143.
47. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, et al. Homocysteine and dementia: An international consensus statement. *J. Alzheimer's Dis.* 2018;62:561–570.
48. Cacabelos R, Torrellas C. Epigenetic drug discovery for Alzheimer's disease. *Expert Opin. Drug Discov.* 2014;9:1059–1086.
49. Nebbioso A, Carafa V, Benedetti R, et al. Trials with epigenetic drugs: An update. *Mol. Oncol.* 2012;6:657–682.

50. Bahari-Javan S, Sananbenesi F, Fischer A. Histone-acetylation: a link between Alzheimer's disease and post-traumatic stress disorder? *Front Neurosci.* 2014;8:160.
51. Benito E, Urbanke H, Ramachandran B, et al. HDAC inhibitor-dependent transcriptome and memory reinstatement in cognitive decline models. *J Clin Invest.* 2015;125:3572–84.
52. Monti B, Gatta V, Piretti F, et al. Valproic acid is neuroprotective in the rotenone rat model of Parkinson's disease: involvement of alpha-synuclein. *Neurotox Res.* 2010;17:130–41.
53. Peng GS, Li G, Tzeng NS, et al. Valproate pretreatment protects dopaminergic neurons from LPS-induced neurotoxicity in rat primary midbrain cultures: role of microglia. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005;134:162–9.
54. Marinova Z, Ren M, Wendland JR, et al. Valproic acid induces functional heat-shock protein 70 via Class I histone deacetylase inhibition in cortical neurons: a potential role of Sp1 acetylation. *J Neurochem.* 2009;111:976–87.
55. Wang Y, Wang X, Liu L, et al. HDAC inhibitor trichostatin A-inhibited survival of dopaminergic neuronal cells. *Neurosci Lett.* 2009;467:212–6.
56. Suuronen T, Huuskonen J, Pihlaja R, et al. Regulation of microglial inflammatory response by histone deacetylase inhibitors. *J Neurochem.* 2003;87:407–16.
57. Hegarty SV, Sullivan AM, O'Keeffe GW. The epigenome as a therapeutic target for Parkinson's disease. *Neural Regen Res.* 2016;11:1735-1738.

Bölüm 3

SİNYAL İLETİM MEKANİZMALARI VE KLİNİK YANSIMALARI

Hüseyin Fatih GÜL¹
Necip İLHAN²
Yasin BAYKALIR³

GİRİŞ

Hücreler belirli bir molekülün ortamda eşik derişimi üzerinde bulunduğunun bilgisini alır. Hücre tarafından bir molekülün ortamda var olduğu bilgisi algılanırsa, bu bilgiyi fizyolojik cevaba çevirmek için hücrede bir seri kaskad şeklinde olaylar gerçekleşir ki tüm bu süreç sinyal iletimi olarak adlandırılmaktadır (1). Başka bir ifadeyle bütün sinyaller, özel reseptörler tarafından algılanan ve çoğunlukla bir kimyasal işlem içeren hücresel tepkiye dönüştürülen bilgiyi temsil eder. Bilginin kimyasal değişikliğe bu dönüşümüne ise sinyal iletimi denir. Sinyal moleküllerinin kendi reseptörlerine bağlanmasıyla hücrede önemli fizyolojik ve biyokimyasal yanıtlar başlamaktadır.

Hücresel sinyal yolları hücresel büyüme, farklılaşma, enflamatuvar yanıt, apoptozis ve çeşitli kimyasal uyarıcıların altında hücresel yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu yollara ait farklı proteinlerdeki fonksiyon işlev kaybı veya kazanımı bazı mutasyonlara yol açarak başta kanser olmak üzere birçok klinik vakalara yol açabilmektedir (2).

1. SİNYAL İLETİM YOLAKLARI VE HASTALIKLAR

1.1. G Protein-aracılı Reseptör Yolağı ve Klinik Önemi

G protein-coupled receptor (GPCR) yolağı, sinyal iletiminde görevli reseptör ailelerinden önemli bir tanesini oluşturmaktadır ve bu yolda G proteinleri aracılığıyla sinyaller iletilmektedir. G proteinlerinde ya da G-proteinin aracılık ettiği bu yolda görevli olan herhangi bir proteinde meydana gelen mutasyonlar işlev kaybına ya da kazanımına neden olabilir. Şöyle ki işlev kaybı mutasyon-

¹ Dr. Öğr. Üyesi., Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D., Kars, Türkiye, fth_2323@hotmail.com

² Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D., Elazığ, Türkiye, necipilhan@hotmail.com

³ Arş. Gör. Dr., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootehni A.D., Elazığ, Türkiye, ybaykalir@firat.edu.tr

ve epigenetik süreçlerin de etkili olduğu kanser başta olmak üzere diğer birçok ölümcül hastalığın tanı ve tedavisinde umut verici olabilir.

KAYNAKÇA

1. Berg, J. M., Tymoczko, J. L. & Strayer, L. (2014). Biyokimya. (Adil Denizli & Ayşe Kevser Özden, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayıncılık
2. David, L. N. & Michael, M. C. (2013). Lehninger Biyokimyanın İlkeleri. (Y. Murat Elçin, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayıncılık
3. Turanlıgil-Sümer NC, Uyanıkgil Y, Cellular Signaling Pathways and Their Clinical Reflections. Archives Medical Review Journal. 2010;19:180-191.
4. Kierszenbaum A. L. (2007). Histology and Cell Biology An Introduction to Pathology. (Second edit). Canada: Elsevier
5. Filippakopoulos P, Müller S, Knapp S, SH2 domains: Modulators of nonreceptor tyrosine kinase activity. Current Opinion in Structural Biology. 2009;19:643-649.
6. Chong ZZ, Maiese K, The Src homology 2 domain tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2: diversified control of cell growth, inflammation, and injury. Histology and Histopathology. 2007;22: 1251-1267.
7. Lappalainen I, Thusberg J, Shen B, et al. Genome wide analysis of pathogenic SH2 domain mutations. Proteins. 2007;72:779-792.
8. Vlahopoulos S, Zoumpourlis VC, JNK: a key modulator of intracellular signaling. Biochemistry (Mosc). 2004;69:844-854.
9. Bublil EM., Yarden Y, The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. Curr Opin Cell Biol. 2007: 19:124-134.
10. Cho HS, Leahy DJ, Structure of the extracellular region of HER3 reveals an interdomain tether. Science. 2002;297:1330-1333.
11. Robinson CJ, Stringer SE, The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. J Cell Sci.2001;114:853-865.
12. Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ, et al. Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: perspectives for targeted therapies. Lung Cancer. 2003;41:29-42.
13. Sordella R, Bell DW, Haber DA, et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. Science. 2004;305:1163-1167.
14. Van den Eynde M, Baurain JF, Mazzeo F. et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapies for solid tumours. Acta Clin Belg. 2011;66:10-17.
15. Sulkes A, Novel multitargeted anticancer oral therapies: sunitinib and sorafenib as a paradigm. Isr Med Assoc J. 2010;12:628-632.
16. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol. 2009;27:3141-3147.
17. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. Cell. 1999;93:373-383.
18. Biggins JB, Koh JT, Chemical biology of steroid and nuclear hormone receptors. Curr Opin Cell Biol. 2007;11:99-110.
19. Russell RB, Breed J, Barton GJ, Conservation analysis and structure prediction of the SH2 family of phosphotyrosine binding domains. FEBS Lett. 1992;304:15-20.
20. Shuai K, Regulation of cytokine signaling pathways by PIAS proteins. Cell Research. 2006;16:196-202.
21. Kozan S, Güran Ş, Bahçe M, et al. Kronik miyeloproliferatif hastalık ve miyelodisplastik sendrom olgularında Jak2 V617F mutasyonu. Gülhane Tıp Dergisi. 2009;51:137-140.
22. Benekli M, Xia Z, Donohue KA, et al. Constitutive activity of signal transducer and activator of transcription 3 protein in acute myeloid leukemia blasts is associated with short disease-free survival. Blood. 2002;99:252-257.

23. Lai SY, Johnson FM, Defining the role of the JAK-STAT pathway in head and neck and thoracic malignancies: implications for future therapeutic approaches. *Drug Resist Updat.* 2010;13:67-78.
24. Snyder SA. Nitric oxide: First in A New Class of Neurotransmitters. *Science.* 1992;257:494-496.
25. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, et al. Apparent Hydroxyl Radical production by Peroxynitrite; İmplications for Endothelial Injury from Nitric Oxide and Superoxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1990;87:1620-1624.
26. Garthwaite J, Boulton CL, Nitric Oxide Signalling in the Central Nervous System. *Annual Review of Physiology.* 1999;57:683- 706.
27. Meldrum B, Garthwaite J, Excitatory Amino Acid Neurotoxicity and Neurodegenerative Disease. *Trends in Pharmacological Sciences.* 1990;11:379-387.
28. Lechner M, Lirk P, Rieder J, Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in tumor biology: the two sides of the same coin. *Semin Cancer Biol.* 2005;15:277-289.
29. Keller R, The Macrophage Response to Infectious Agents; Mechanism of Macrophage Activation and Tumour Cell Killing. *Research in Immunology.* 1993;144:271-273.
30. Loscalzo J, Welch G, Nitric oxide and its Role in the Cardiovascular System. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2005;38:87-104.
31. Luizon MR, Pereira DA, Tanus-Santos JE, Pharmacogenetic relevance of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and gene interactions. *Pharmacogenomics.* 2018;19:1423-1435.
32. Leone A, Moncada S, Vallance P, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 1992;339:572-575.
33. Resch H, Garhofer G, Fuchsjäger-Maryl G, et al. Endothelial dysfunction in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2009;87:4-12.
34. Castillo J, Rama R, Davalos A. Nitric Oxide-Related Brain Damage in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2000;31:852-857.
35. Sarela AI, Mathie RT, The Role of Nitric Oxide in Surgical Practice. *Surgery.* 1996;14:154-156.
36. Kuyumcu A, Düzgün AP, Özmen MM, et al. Travma ve Enfeksiyonda Nitrik Oksidin Rolü. *Ulusal Travma Dergisi.* 2004;10:149 -159.

Bölüm 4

BİYOBELİRTEÇ OLARAK SuPAR

Huriye ERBAK YILMAZ¹
Saliha AKSUN²

GİRİŞ

Soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (SuPAR), ilk olarak 1990’larda, kanserin ilerleyişinin ve enfeksiyöz hastalıkların bir biyobelirteci olarak tarif edilmiş ve o zamandan beri, SuPAR klinik, tanısal, prognostik amaçlı farklı hastalıklarda çalışılmıştır [1]. SuPAR, glikozil-fosfatidilinositol bağlı membran proteini olan ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörünün (uPAR) çözünür şeklidir. Membrana bağlı form olarak uPAR, monositler, aktive edilmiş T-lenfositler, endotel hücreleri, keratinositler, makrofajlar, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve megakaryositler, dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde bulunur, membrana bağlı olan uPAR’ın salınmasıyla ortaya çıkan çözünebilir form olan SuPAR plazma, idrar, kan, serum, beyin omurilik sıvısında immün sistemin aktivasyon derecesine göre farklı konsantrasyonlarda saptanır [2]. Ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR) ürokinaz plazminojen aktivatörünün (uPA) reseptörüdür. uPA ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) plazminojenin plazmine dönüşümünde ve böylelikle fibrinoliziste rol almaktadır. Koagülasyonda özellikle tPA, önemli bir role sahip iken, uPA’nın ayrıca hücre göçünü, adezyonunu ve çoğalmasını düzenlediği ve çeşitli enflamatuvar ve immün yanıtlarda görev aldığı görülmüştür [3]. UPA’nın etkisi; endotelde, aktif T hücrelerde, nötrofil ve makrofajlarda ekspres edilen reseptörü olan uPAR’a bağlanarak ortaya çıkar. Enflamasyon sonucu artan kemotripsin, fosfolipaz C ve uPA gibi proteazlar hücre yüzeyinde dolaşıma uPAR salınmasına ve çözünebilir form olan SuPAR oluşumuna neden olurlar [4]. Enflamatuvar hücrelerin yüzeyinden proteolizisle sıyrılıp dolaşıma katılan SuPAR ise kemotaktik özelliği ile monosit, nötrofil gibi enflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu kolaylaştırır [5]. Böylelikle dolaşımdaki SuPAR hem enflamatuvar hücreler hem de inflamasyon sırasında oluşan proteazların seviyesi hakkında bilgi verebilir. Artmış SuPAR se-

¹ Uzman Dr. Huriye Erbak Yılmaz İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı ,huriyeerbak@hotmail.com,

² Dr. Öğretim Üyesi Saliha Aksun İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, salihaaksun@yahoo.com

maya başladığı dönemde erken uyarı veren bir belirteç olarak kullanılabilceği, tanısal özelliğinden çok prognostik özelliğinin daha öne çıktığı bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü, inflamasyon, organ hasarı, biyobelirteç

KAYNAKLAR:

1. Hamie L, Daoud G, NemerG, SuPAR, an emerging biomarker in kidney and inflammatory diseases. Postgrad Med J, 2018. 94(1115): p. 517-524.
2. Thuno, M., B. Macho, and J. Eugen-Olsen, suPAR: the molecular crystal ball. Dis Markers, 2009. 27(3): p. 157-72.
3. Arsan S, Okulu E, Akın İE Yenidoğan sepsisinde soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör (suPAR) düzeylerinin incelemesi. Proje, Ankara Üniversitesi, Ankara, 2012
4. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. J Intern Med, 2011. 270(1): p. 32-40.
5. Backes Y, van der Sluijs KE, Mackie DP Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. Intensive Care Med, 2012. 38(9): p. 1418-28.
6. Bilgili, B. and İ. Cinel, The significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in ICU patients. Journal of the Turkish Society of Intensive Care, 2013. 11(1): p. 0-0.
7. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. J Med Virol, 2008. 80(2): p. 209-16.
8. Stephens RW, Pedersen AN, Nielsen HJ ELISA determination of soluble urokinase receptor in blood from healthy donors and cancer patients. Clin Chem, 1997. 43(10): p. 1868-76.
9. Thun, et al., suPAR: The Molecular Crystal Ball. Disease Markers, 2009. 27(3-4).
10. Beaufort N, Leduc D, Rousselle JC Proteolytic regulation of the urokinase receptor/CD87 on monocytic cells by neutrophil elastase and cathepsin G. J Immunol, 2004; 172(1): 540-9.
11. Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. J Leukoc Biol, 1999; 65(2): 137-50.
12. Gyetko MR, Chen GH, McDonald, Urokinase is required for the pulmonary inflammatory response to Cryptococcus neoformans. A murine transgenic model. J Clin Invest, 1996; 97(8): 1818-26.
13. Rijneveld AW, Levi M, Florquin S, Urokinase receptor is necessary for adequate host defense against pneumococcal pneumonia. J Immunol, 2002; 168(7): 3507-11.
14. May AE, Kanse SM, Lund LR, Urokinase receptor (CD87) regulates leukocyte recruitment via2 integrins in vivo. J Exp Med, 1998; 188(6): 1029-1037.
15. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. Crit Care, 2011; 15(1): R63.
16. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. Crit Care, 2007; 11(2): 31-38.
17. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. J Intern Med. 2012 ; 272(3): 247-56.

18. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *Journal of Internal Medicine*, 2011 ; 270(1): 32-40.
29. Sidenius N, Sier C, Ullum H, Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood*, 2000; 96(13): 4091-5.
20. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Utility of the plasma level of SuPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One*, 2012; 7(8): e43933.
21. Wang, Z. and T. Nakayama, Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm*. 2010, Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2010/535918/>
22. Gumus A, Altintas N, Cinarka H Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a novel biomarker predicting acute exacerbation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015. 10: p. 357-65.
23. Edsfeldt A, Nitulescu M, Grufman H, Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. *Stroke*, 2012; 43(12): 3305-12.
24. Lyngbæk S, Marott JL, Møller DV, Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol*. 2012; 110(12): 1756-63.
25. Samman Tahhan , Hayek SS, Sandesara P, Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor levels and peripheral arterial disease outcomes. *Atherosclerosis*, 2017. 264: p. 108-114.
26. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS ,Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol*, 2007. 17(7): p. 491-7.
27. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in patients with acute pancreatitis (AP) - Progress in prediction of AP severity. *Pancreatology*, 2017. 17(1): p. 24-29.
28. Koch A, Zimmermann HW, Gassler N, Clinical relevance and cellular source of elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute liver failure. *Liver Int*, 2014. 34(9): p. 1330-9.
29. Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int.*, 2012; 32(3): 500-9.
30. Wei C, El Hindi S, Li J, Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*. 2011; 17(8): 952-60.
31. Wei C, Trachtman H, Li J, Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol*, 2012. 23(12): p. 2051-9.
32. Staack O, Slowinski T, Lieker I, Recurrent Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Managed With Intensified Plasma Exchange and Concomitant Monitoring of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Mediated Podocyte beta3-integrin Activation. *Transplantation*, 2015. 99(12): p. 2593-7.
33. Wei C, El Hindi S, Li J, Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*, 2011. 17(8): p. 952-60.
34. Hayek SS, Sever S, Ko YA, Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease, 2015; 373(20): 1916-25.
35. Legány N, Toldi G, Distler JH, Increased plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in systemic sclerosis: possible association with microvascular abnormalities and extent of fibrosis. *Clin Chem Lab Med* 2015;53: 1799–805.
36. Pliyev BK, Menshikov MY. Release of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (SuPAR) by activated neutrophils in rheumatoid arthritis. *Inflammation.*, 2010 ; 33(1): 1-9.

37. Slot O, Br  nner N, Locht H, Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: increased concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999 ;58(8): 488-92.
38. Enocsson H, Sj  wall C, Wetter   J, Soluble urokinase plasminogen activator receptor-a valuable biomarker in systemic lupus erythematosus? *Clin Chim Acta.* 2015; 444:234-41.
39. Qin DD, Song D, Huang J, Plasma-soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels are associated with clinical and pathological activities in lupus nephritis: a large cohort study from China. *Lupus.* 2015; 24(6): 546-57.
40. Soltysiak J, Zachwieja J, Benedyk A, Circulating SuPAR as a biomarker of disease severity in children with proteinuric glomerulonephritis. *Minerva Pediatr.* 2016, epub.
41. Reuning U, Bang NU, Regulation of the urokinase-type plasminogen activator receptor on vascular smooth muscle cells is under the control of thrombin and other mitogens. *Arterioscler Thromb.* 1992 ;12(10):1161-70.
42. Florquin S, van den Berg JG , Olszyna DP, Release of urokinase plasminogen activator receptor during urosepsis and endotoxemia. *Kidney Int.* 2001; 59(6): 2054-61.
43. Cubellis MV, Wun T, Blasi F, Receptor-mediated internalization and degradation of urokinase is caused by its specific inhibitor PAI-1. *Embo J* 1990; 9:1079-85.
44. Toldi G, Szalay B, Bek   G, Plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) levels in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2013; 80(1): 96-8.
45. Saylam Kurtipek G, Kesli R, Tuncez Akyurek F, Plasma-soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) levels in Behcet's disease and correlation with disease activity. *Int J Rheum Dis,* 2016,
46. Rubina KA, Sysoeva VY, Zagorujko EI Increased expression of uPA, uPAR, and PAI-1 in psoriatic skin and in basal cell carcinomas. *Arch Dermatol Res,* 2017. 309(6): p. 433-442.
47. Erkut N, Mente   A,   zba   HM The Prognostic Significance of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor in Acute Myeloid Leukemia. *Turk J Haematol,* 2016. 33(2): p. 135-40.
48. Guo H, Zhou LX, Ma H, Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and urokinase-type plasminogen activator receptor contribute to chemoresistance in leukemia. *Oncol Lett,* 2017. 14(1): p. 383-389.
49. Chounta A, Ellinas C, Tzanetakou V, Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor as a screening test for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int,* 2015. 35(2): p. 601-7.

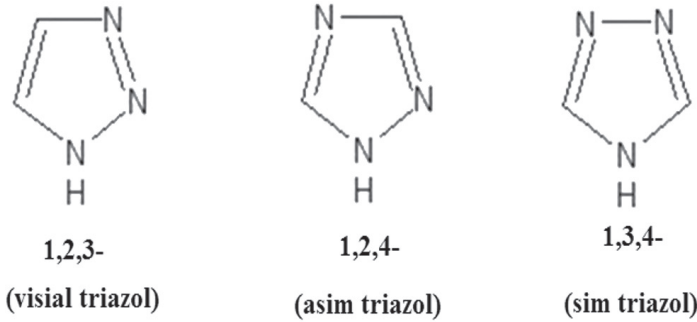
Bölüm 5

1, 2, 4-TRİAZOL BİLEŞİKLERİNİN FARMAKOLOJİK UYGULAMALARI: ANTİ KANSER, ANTİ MİKROBİYAL VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİ

Akif Evren PARLAK¹

GİRİŞ

Beş üyeli bir halkada üç azot atomu içeren sistem “triazasiklopentadien” veya kısaca triazol olarak bilinir. Heteroatomların halkadaki durumlarına göre 1,2,3- (visinal triazol) 1,2,4- (asimetrik, asim-triazol) ve 1,3,4 (simetrik, sim-triazol) olmak üzere birbirine izomer üç triazol halkası (Şekil 1) vardır (Shawmi ve Parhangi,1980:17833)



Şekil 1. İzomer üç triazol halkası.

Triazoller 1880’li yıllarda Bladin (1885) ve Andreocci (1889) tarafından bilim dünyasına tanıtılmış ve bu konudaki çalışmalar günümüze dek yoğun bir şekilde devam etmiştir. Triazoller, başta tautomerik özellikleri olmak üzere, değişik sübstitüentlerin yapısı üzerinde yerleştirilmesine uygun kimyasal aktiflikleri ile işlek bir konuyu oluşturmaktadırlar. Konuyla ilgili olarak Potts (1960) tarafından bir “Review”, Temple (1981) tarafından da “Triazols” adlı kitap yayımlanmıştır. Tri-

¹ Çevre Koruma Teknolojileri Bölümü, Keban Meslek Yüksek Okulu, Fırat Üniversitesi, Keban/Elazığ, Türkiye akifevren@firat.edu.tr

KAYNAKÇA

1. Shawmi, A.S., ve Parhangi, C., 1980., J. Heterocyclic Chem., 17833.
2. Bladin, J.A., Ber., 1885,18, 1544.
3. Andreocci, A., Ber., 1889,22 737.
4. Potts, K.,T., Chem.Revs., 1960, 60, 87.
5. Temple, C., Montgomery, J.A. 1981, "The Chemist of Heterocyclic Compounds, Triazols-1,2,4-" John Wiley and Sons, Newyork.
6. Briggs, P.R. Parker, W.L. and Shannon, T.W., 1968, Chem. Comm., 727.
7. Inaba, M., Mizuno, Y., Ozaki, M., Horii, T., 1988, [9091,062] (C.A. 113:97612p).
8. Gul, H.I., Denizci, AA., Erciyas, E. Antimicrobial evaluation of some Mannich bases of acetophenones and representative quaternary derivatives. Arzneimittelforschung. 2002; 52: 773-777.
9. Birinci, E. Sentezi, Karakterizasyonu Ve Farmakolojik Yeni Tiyofen İçerikli 1,2,4-Triazol-3(5)-On Türevlerinin Özelliklerinin İncelenmesi. Y.lisans tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ocak, Trabzon 2013.
10. Almajan, G. L., Barbuceanu, S.-F., Bancescu, G., Saramet, I., Saramet, G. ve Draghici, C. Synthesis and antimicrobial evaluation of some fused heterocyclic [1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010; 45: 6139-6146.
11. Ferlay J., Soerjomataram I., . Ervik M, Dikshit R., Eser, S. Mathers C., Rebelo M., Parkin DM., Forman D., & Bray F. Globocan 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
12. Chawla A., & . Kaur P. A Systematic Review: Microwave Synthesis as A Part of Green Chemistry for the Synthesis of Novel 1,2,4-Triazole Derivatives., IRJP. 2013; 4 (1): 49-72.
13. Elansary HO. Natural Antioxidants and their Role against Human Cancer. J. Plant Biochem. Physiol., 2014; 2 (2), 1000-125.
14. Sztanke K, Tuzimski T, Rzymowska J. Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives. Eur J Med Chem 2008;43:404-419.
15. Zhai X, Zhao YF, Liu YJ, Zhang Y, Xun FQ, Liu J, Gong P. Synthesis and cytotoxicity studies of novel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine- 7-amines. Chem Pharm Bull 2008;56:941-945.
16. Yang J.G., Pan F.Y. New 3-[(4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridinones)-3-yl]- 4-substituted-(1H)-1,2,4-triazole-5-thiones: efficient synthesis, X-Ray crystallographic analysis, and antitumor activity, Lett. Org. Chem. 2007; 4: 137-141
17. Singh T, Singh J, Naskar A., Ghosh T, Mondal, A., Kundu M., . Harwansh R.K, Maity T.K., Synthesis and evaluation of antiproliferative activity of 1, 2, 4 triazole derivatives against EAC bearing mice model, Ind. J. Pharm. Educ. Res. 2012; 46: 346-351.
18. Sunil D., Isloor A.M., Shetty P, Chandrakantha B., Satyamoorthy K.. Synthesis, characterization and in vitro cytotoxic properties of some new Schiff and Mannich bases in Hep G2 cells. Med. Chem. Res. 2010; 20: 1024e1032.
19. Çıkla P, Arora P, Basu A., Talele T.T., Kaushik-Basu N., Küçükgül S, .G. Etodolac Thiosemicarbazides: a novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors. Marmara Pharm. J. 2013; 17: 138e146.
20. Mavrova A.T., Wesselinova D., Tsenov Y.A., . Denkova P. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. Eur. J. Med. Chem. 2009; 44: 63-69.
21. El-Sayed W.A., Flefel E.M., Morsy E.M.H. Anticancer and antimicrobial activities of some synthesized pyrazole and triazole derivatives, Pharm. Chem. 2012; 4: 23-32.
22. Marino, J.P.J.; Fisher, P.W.; Hofmann, G.A.; Kirkpatrick, R.B.; Janson, C.A.; Johnson, R.K.; Ma, C.; Mattern, M.; Meek, T.D.; Ryan, M.D.; Schulz, C.; Smith, W.W.; Tew, D.G.; Tomazek, T.A.J.; Veber, D.F.; Xiong, W.F.C.; Yamamoto, Y.; Yamashita, K.; Yang, G.; Thompson, S.K. Highly potent inhibitors of methionine aminopeptidase-2 based on a 1.2.4-triazole pharmacophore. J. Med. Chem., 2007; 50: 3777-3785

23. Xia, Y.; Liu, Y.; Wan, J.Q.; Wang, M.H.; Rocchi, P.; Qu, F.Q.; Iovanna, J.- L.; Peng, L. Novel triazole ribonucleoside down-regulates heat shock protein 27 and induces potent anticancer activity on drug-resistant pancreatic cancer. *J. Med. Chem.*, 2009; 52: 6083-6096.
24. Arora, S.; Wang, X.I.; Keenan, S.M.; Andaya, C.; Zhang, Q.; Peng, Y.Y.; Welsh, W.J. Novel microtubule polymerization inhibitor with potent antiproliferative and antitumor activity. *Cancer Res.*, 2009; 69: 1910-1915
25. Huang, Q.H.; Richardson, P.F.; Sach, N.W.; Zhu, J.J.; Liu, K.K.-C.; Smith, G.L. Development of scalable syntheses of selective PI3K inhibitors. *Org. Process Res. Dev.*, 2011; 15: 556-564.
26. Pachuta-Stec A, Rzymowska J, Mazur L, Mendyk E, Pitucha M, Rzaczyńska Z. Synthesis, structure elucidation and antitumour activity of N-substituted amides of 3-(3-ethylthio-1,2,4-triazol-5-yl)propenoic acid. *Eur J Med Chem* 2009; 44: 3788-3793.
27. Zhou C.-H. and . Wang Y. Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 2012; 19: 239-280
28. Cai, J.L., Li, S., Zhou, C.H., Wu, J. Advance in research of imidazoles as anti-tumor agents. *Chin. J. New Drugs*, 2009; 18: 598-608(in Chinese)
29. Bhandari, K., Srinivas, N., Shiva Keshava, G.B., Shukla, P.K. Tetrahydronaphthyl azole oxime ethers: the conformationally rigid analogues of oxiconazole as antibacterials. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009; 44: 437-447
30. Atia, A.J.K. Synthesis and antibacterial activities of new metronidazole and imidazole derivatives. *Molecules*, 2009; 14: 2431-2446.
31. Eswaran, S., Adhikari, A.V., Shetty, N.S. Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009; 44: 4637-4647
32. Ezabadi, I.R., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Sokovic, M., Glamocilija, J., Cirić, A. Sulfonamide- 1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008; 16: 1150-1161
33. Fallah Tafti, A., Akbarzadeh, T., Saniee, P., Siavoshi, F., Shafiee, A., Foroumadi, A. Synthesis and anti-*Helicobacter pylori* activity of (4-nitro-1- imidazolylmethyl)-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles, and 1,3,4-oxadiazoles. *Turk. J. Chem.*, 2011; 35: 307-316
34. Parmar, K., Suthar, B., Prajapati, S., Suthar, A. Synthesis and biological activity of novel 1,3,5-trisubstituted 1,2,4-triazole derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, 2010; 47: 156-161
35. Khalil, N.S.A.M. Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21-28 membered macrocyclic and/or lariat macrocyclic oxazathia crown compounds with potential antimicrobial activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010; 45: 5265-5277
36. Hu, G.Q.; Sun, M.F.; Li, S.; Huang, W.L.; Zhang, H.B. Synthesis and antibacterial activity of 3-(4-amino-5-methyl- s-triazol-3-sulfanyl)-1-phenylpropan- 1-one-o-(5-substituted phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-methyl)-oximes. *Acta Pharm. Sinica*, 2006; 41: 1188-1192(in Chinese)
37. Hu, G.Q.; Xie, S.Q.; Du, G.J. Synthesis and antibacterial activities of bis(amino-triazole sulfurether) and their piperonal schiff's base derivatives. *Chin. J. Appl. Chem.*, 2006; 23: 273-277.
38. El Sayed Ali T., El Kazak A.M. Synthesis and antimicrobial activity of some new 1,3-thiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 1,2,4-triazoles and 1,3-thiazines incorporating acridine and 1,2,3,4-tetrahydroacridine moieties, *Eur. J. Chem.* 2010; 1: 6-11.
39. El-Feky S.M., Abou-Zeid L.A., Massoud M.A., S. George.K., . Eisa H.M. Synthesis, molecular modeling of novel 1,2,4-triazole derivatives with potential antimicrobial and antiviral activities, *Acta. Pharm. Sci.* 2010; 52: 353-364.
40. .Saadeh H.A, Mosleh I.M., Al-Bakri A.G., Mubarak M.S. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives, *Monatsh. Chem.* 2010; 141: 471-478.
41. Plech,T., Wujec,M., Kapro,B. Kosikowska,U., Malm, A. Synthesis and antibacterial activity of some novel N2-Hydroxymethyl and N2-aminomethyl derivatives of 4-aryl-5-(3-chlorophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3- thione, *Heteroat. Chem.* 2011; 22: 737-743.

42. Plech T., Wujec M., Majewska M., Kosikowska, U. Malm A. Microbiologically active Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles. The effect of C-5 substituent on antibacterial activity, *Med. Chem. Res.* 2013; 22: 2531-2537.
43. Basoglu S., Yolal M., Demirci S., Demirbas N., Bektas H., Alpay Karaoglu S. Design, synthesis and antimicrobial activities of some azole derivatives, *Acta. Pol. Pharm.* 2013; 70: 229-236.
44. Küçükgül S. G., Çıkla-Süzgün, P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones *Eur J Med Chem.* 2015; 5:97:830-70
45. Kus C. , Ayhan-Kilcigil G., . Can Eke B, Iscan M. Synthesis and antioxidant properties of some novel benzimidazole derivatives on lipid peroxidation in the rat liver, *Arch. Pharm. Res.* 2004; 27: 156-163.
46. Ayhan-Kilcigil G., . Kus C , Coban T., Can-Eke B., Ozbey S., M. Iscan. Synthesis, antioxidant and radical scavenging activities of novel benzimidazoles, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2005; 20: 503-514.
47. Nadeem H., Mohsin M., Afzaal H., Riaz S., Zahid A., Muhammad S.A. Synthesis and in vitro biological activities of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3- thiols, *Adv. Microbiol.* 2013; 33:66-375.
48. Aswathanarayanappa C., Bheemappa E., Bodke Y.D., Krishnegowda P.S., . Venkata S.P. Ninge-gowda R. Synthesis and evaluation of antioxidant properties of novel 1,2,4- triazole-based Schiff base heterocycles, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 2013; 346: 922-930.
49. Koparir M., . Orek C., . Parlak A.E, Soylemez A., Koparir P., Karatepe M., Dastan S.D. Synthesis and biological activities of some novel aminomethyl derivatives of 4-substituted-5-(2-thienyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3- thiones, *Eur. J. Med. Chem.* 2013; 63: 340-346.

Bölüm 6

VİTAMİN K

Ayhan VURMAZ¹

VİTAMİN K

Vitamin K (VK)'nın insan fizyolojisindeki rolü ilk defa 1929'da ortaya çıktı. Danimarkalı bir bilim adamı olan Henrik Dam, kolesterolü azalmış diyetle tavukları beslediği bir deneyde kolesterolün rolünü araştırıyordu. Birkaç hafta sonra tavuklar kanamaya başladı. Arıtılmış kolesterolün diyetle tekrar girmesine rağmen kanama durmadı. Dam, kolesterolün tükenmesi prosedürü sırasında bilinmeyen bir bileşiğin gıdadan çıkarılması gerektiği sonucuna vardı. Bu hipotetik bileşiğin pıhtılaşma sorunundan sorumlu olduğunu ve “pıhtılaşma vitamini” adını verdiğini söyledi. Daha sonra, K harfi bu vitamine atfedilmiştir (1–3).

VK, iki genel kategoriye giren birçok farklı homolog içerir; VK1 (veya fillokinon Şekil 1) ve VK2 (Menakinonlar Şekil 2). VK1; VK'nın ana diyet kaynağını oluşturan bir bileşiktir ve üçü doymuş dört izopren kalıntısından oluşan bir yan zincir taşır. Bitkiler tarafından yapılır ve yeşil yapraklı sebzelerde (örneğin ıspanak, lahanası) ve bazı yağlarda (soya fasulyesi, kanola ve zeytin) bol miktarda bulunur. İnsan diyetinde baskın olan VK şeklidir ve tam fonksiyonel aktiviteye sahiptir. ABD, Avrupa ve çoğu Batılı ülkedeki VK baskın diyet şekli fillokinondur, Japonya'daki en büyük form menakinon, özellikle de natto'nun bir bileşeni olan menakinon 7'dir (MK-7). Natto, Kanto, Tohoku ve Hokkaido gibi Japonya'nın doğu bölgelerinde en popüler olanıdır, ancak her alanda tüketilmektedir (4–6).

¹ PhD. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. ayhan.vurmaz@gmail.com

zünür olan, her iki K vitamini formunun da normal bir pankreas fonksiyonuna ve emilimleri için safra tuzlarının varlığına ihtiyacı vardır. VK plazmada lipoproteinler tarafından taşınır. Bağırsak kanalında sindirimden sonra, diyet VK ve trigliseritler (TG), enterositler içinde karışık miseller oluşturmak için safra tuzları ile emülsifiye edilir ve apolipoprotein A (apoA) ve apoB içeren salgılanan şilomikronlar içinde işlenir ve ardından lenfe salgılanır ve daha sonra kana karışır. Şilomikronlar lipoprotein lipazın (LPL) etkisiyle, periferik yağ veya kas dokularında periferik olarak modifiye edilir ve dolaşıma yeniden girer, ancak VK lipoproteininin çekirdeğinde kalmaya devam eder (7,10).

VK karaciğere geçişinin, aynı lipoprotein yolunu ettiği düşünülmektedir. Aslında, şilomikronlar karaciğere endositoz yoluyla girer ve sonunda daha küçük düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partikülleri oluşur, bu süreçte, VK'nın hala lipoproteinlerin lipofilik çekirdeğinde yer aldığı varsayılır (5,7,19).

VK kemik dokusuna alınması ile ilgili olarak, osteoblastların fillokinonlarının çoğunu şilomikronlar yolu ve MK-7'sinin çoğunu LDL yolu ile elde ettiği bilinmektedir. Osteoblastlar, şilomikronlar ve LDL ile etkileşime giren ve partiküllerin ve VK'nın endositoz sürecini başlatan lipoprotein reseptörlerini eksprese eder (5,7).

Karaciğer, aynı zamanda fillokinon ve MK'larda sık görülen K vitamini katabolik yoludur. Poli-izoprenoid yan zincirleri kısalır, ω -oksidasyona ve ardından β -oksidasyona uğrar, bu, yan zincir uzunlukları beş ve yedi karbonlu atomlu (sırasıyla 5C ve 7C metabolitler) olan iki majör aglikon metabolitin oluşumuna yol açar. Son olarak, glukuronik asitle konjugasyondan sonra, metabolitler, esas olarak glukuronitler halinde safra ve idrarla atılır. Metabolitler safrada (yaklaşık %40) ve idrarda (%20) glukuronitler halinde atılır (5,7,19,20).

KAYNAKÇA

1. Jinghe X. Vitamin K and hepatocellular carcinoma: The basic and clinic. World J Clin Cases. 2015;3(9):757.
2. Card DJ, Gorska R, Cutler J, Harrington DJ. Vitamin K metabolism: Current knowledge and future research. Mol Nutr Food Res. 2014;58(8):1590–600.
3. Hatziparasides G, Loukou I, Moustaki M, Douros K. Vitamin K and cystic fibrosis: A gordian knot that deserves our attention. Respir Med [Internet]. 2019;155(October 2018):36–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.07.005>
4. Mahdinia E, Demirci A, Berenjian A. Biofilm reactors as a promising method for vitamin K (menaquinone-7) production. Appl Microbiol Biotechnol. 2019;103(14):5583–92.
5. Akbari S, Rasouli-Ghahroudi AA. Vitamin K and Bone Metabolism: A Review of the Latest Evidence in Preclinical Studies. Biomed Res Int. 2018;2018.
6. Kyla Shea M, Booth SL. Concepts and controversies in evaluating vitamin K status in population-based studies. Nutrients. 2016;8(1):1–25.
7. Fusaro M, Gallieni M, Rizzo MA, Stucchi A, Delanaye P, Cavalier E, et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. Clin Chem Lab Med. 2017;55(6):789–99.

8. Guralp O, Erel CT. Effects of vitamin K in postmenopausal women: Mini review. *Maturitas* [Internet]. 2014;77(3):294–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.11.002>
9. Alisi L, Cao R, De Angelis C, Cafolla A, Caramia F, Cartocci G, et al. The Relationships Between Vitamin K and Cognition: A Review of Current Evidence. *Front Neurol*. 2019;10(March).
10. Shearer MJ, Newman P. Thematic review series: Fat-soluble vitamins: Vitamin K: Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res*. 2014;55(3):345–62.
11. Lacombe J, Ferron M. VKORC1L1, an enzyme mediating the effect of vitamin K in liver and extrahepatic tissues. *Nutrients*. 2018;10(8):1–16.
12. Nollet L, Gils M Van, Verschuere S, Vanakker O. The role of vitamin k and its related compounds in mendelian and acquired ectopic mineralization disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9).
13. 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.
14. Gr€ Ober U, Reichrath J, Holick M, Kisters K. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective Vitamin K: A Review of its History. 2014;(December):1–6.
15. Villa JKD, Diaz MAN, Pizziolo VR, Martino HSD. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017;57(18):3959–70. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1211616>
16. Journal GM, Makale D, Article R. K Vitamini ve Osteoporoz. 2011;17(1):1–7.
17. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K Nutrition , Metabolism , and Requirements : *Am Soc Nutr*. 2012;3(August):182–95.
18. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Watanabe M, Maggi D, Maurizi AR, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism* [Internet]. 2017;70:57–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.032>
19. Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J Nutr Metab*. 2017;2017:1–6.
20. Vermeer C, Knapen MHJ. Vitamin K and bone. *Diet, Nutr Bone Heal*. 2016;14(2):191–200.

Bölüm 7

LABORATUVAR TIBBINDA PREANALİTİK HATA KAYNAKLARI VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Aysun EKİNCİ¹

Klinik laboratuvarlar hasta güvenliğini sağlamada önemli bir role sahiptir. Laboratuvar kalitenin temeli hasta güvenliği, hataların ölçülmesi ve hastaya zarar verilmemesine dayanır (1).

Laboratuvar test süreci üç ana faz içerir; preanalitik (analiz öncesi) faz, analitik faz, postanalitik (analiz sonrası) faz. Laboratuvar tanısında ortaya çıkan hataların yaklaşık %60-70 kadarı preanalitik dönemden kaynaklanır. Test seçimi, numune toplanması, tanımlama, etiketleme ve transfer aşamalarını içeren bu dönem pre-pre analitik faz olarak isimlendirilir (2).

Literatürde laboratuvar tıbbındaki hataları tanımlamak için kullanılan pek çok farklı terimin çoğu (örneğin, hatalar, kusurlar, aykırı değerler, kabul edilemez sonuçlar ve kalite yetersizliği), suçlama, bireysel başarısızlık ve suçluluk duygusuyla ilgili olumsuz çağrışımlara sahiptir; sınırlı sayıda toplam test süreci (TTP) adımı na odaklanmaktadır. Yapılan son ve ilginç bir öneri, daha önce bildirilen terimlerle ilişkili olumsuz çağrışımları ve ilgili suçluluk ve suçlama korkusunu hafifleten “kalite başarısızlığı” gibi tarafsız bir terim kullanmaktır. Bu tanım, süreçler ve prosedürler yerine hasta bakımı ve hasta sonuçlarına net bir şekilde odaklanır. Bununla birlikte, “hata” terimi tıbbi literatürde kullanılmaktadır ve bu nedenle, özellikle daha geniş hata tanı konusunun bir parçası olduklarından, laboratuvar tıbbındaki hatalar için de kullanılmalıdır. Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO/TS 22367) tarafından yayımlanan yazıda, laboratuvar hatasını şu şekilde tanımlamaktadır:

Planlanan eylemin amaçlanan şekilde yerine getirilmemesi veya laboratuvar döngüsünün herhangi bir bölümünde meydana gelen, test isteminden raporlama sonuçlarına ve uygun şekilde yorumlama ve cevap verme gibi amaçlara ulaşmak için yanlış bir plan kullanma.

Bu kapsamlı tanımın birçok avantajı vardır ve özellikle, laboratuvar testlerinde hasta merkezli hata değerlendirmesini teşvik eder. “Hasta merkezli bakımın teş-

¹ Dr. Öğrt. Üyesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.
draysunekinci@gmail.com

azaltmak için eğitimlerde doğru kan alma ve tüp karıştırma tekniğinin önemini vurgulanabilir. Prematüre bebekler, yenidoğan, onkoloji ve yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalardan yeterli hacimde kan almanın zorluğu bilinmektedir. Bu tür hastalar için üretilen mikrotüplerin yaygın kullanımı az miktarda örnek hacmi ile doğru test sonucuna ulaşmamızı sağlayabilir.

Yetersiz numuneler sıklıkla hemogram, koagülasyon ve sedimantasyon birimlerinde çalışılan numunelerde görülmektedir (9). Her üçü de antikoagülan içeren katkı maddeleri bulundurduğundan yeterli hacimde kan ile tüplerin üzerindeki dolum çizgisine kadar doldurulması gerekmektedir.

Fazla numuneye bağlı ret oranı sıklıkla sedimantasyon çalışılan birimlerde karşımıza çıkar (9). Eğitimlerde kan alan personellere sedimantasyon tüpü üzerinde bulunan dolum çizgisini geçmeyecek şekilde kanın doldurulması gerektiği vurgulanmalıdır.

Günümüzde barkodlama sistemlerinin kullanımının yaygınlaşması nedeniyle hata oranının düşmesi beklenmektedir. Çalışmalar, elle etiketleme ve hasta bilgilerinin girilmesi ile artan sayıda hata olduğunu göstermektedir (24-27). Barkod sistemleri kullanımının zamanla artması preanalitik hataları azaltmada yarar sağlamıştır.

7 gün-24 saat hizmet veren laboratuvarlarda kalite gereklerinin uygulanması ve takibi çok önemlidir. Preanalitik hataları azaltmak için düzeltici ve önleyici faaliyetler gerçekleştirip kayıt altına alınmalıdır. Bu kapsamda çözüme yönelik pratik ve akılcı yaklaşımlarla eğitim başlıkları oluşturulmalı, böylece hatalar oluşmadan önlenmeli eğer hata oluştuysa gözden kaçmadan tespit edilmelidir.

Test sonuçlarının doğru ve güvenilir olması hastaların doğru tanı ve tedavi hizmeti almasını sağlayacaktır. Hasta güvenliği kaliteli laboratuvar hizmetlerinde önemli bir esastır. Ayrıca test sonuç verme süresini (TAT) azaltarak zaman ve gereksiz test kayıplarının önüne geçebilir, böylece ekonomiye katkı sunabiliriz (9).

KAYNAKLAR

1. Plebani M. The CCLM contribution to improvements in quality and patient safety. Clin Chem Lab Med 2013;51(1): 39-46.
2. Lippi G, Chance JJ, Church S, Dazzi P, Fontana R, Giavarina D, et al. Preanalytical quality improvement: from to reality . Clin Chem Lab Med 2011; 49(7):1113-26
3. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. Ann Clin Biochem. 2010; 47 :101-10.
4. West J, Atherton J, Costelloe SJ, Pourmahram G, Stretton A, Cornes M. Preanalytical errors in medical laboratories: a review of the available methodologies of data collection and analysis. Ann Clin Biochem. 2017; 54(1): 14-19.
5. Aykal G, Yeğın A, Aydın Ö, Yılmaz N, Ellidağ HY. Preanalitik süreçteki ret oranlarının azalması eğitimin önemi. Turk J Biochem 2014; 39(4):562-566.

6. Öz L, Kocer D, Buldu S, Karakükcü Ç. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında Pre-preanalitik Hataların Analizi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2016; 14(1): 6-11.
7. Zeytinli Akşit M, Yalçın H, Tonbaklar Bilgi P, Avcı R, Karademirci İ, Buzkan E, Abakay S, Çolak A. Acil laboratuvarımızda preanalitik kaynaklı ret nedenlerinin değerlendirilmesi. *Tepecik Eğitim Hast Derg* 2016; 26(1):41-45.
8. Sinici Lay İ, Pınar A, Akbiyık F. Classification of reasons for rejection of biological specimens based on prepreanalytical processes to identify quality indicators at a university hospital clinical laboratory in Turkey. *Clin Biochem* 2014; 47(12):1002-1005.
9. Ekinci A. Laboratuvarda numune redlerinin analizi ve eğitimin etkisi. *Van Med J.* 2019;26 (1): 79-84.
10. Lopis M, Alvarez V, Martínez-Brú C, Gómez R, Barba N, et al. Quality Assurance in the Pre-analytical Phase. In (Ed. Ivanov O) Applications and Experiences of Quality Control, 2011, pp. 185-204, In Tech Open Access Publisher, Rijeka, Croatia.
11. Stark A, Jones BA, Chapman D, Well K, Krajenta R, et al. Clinical laboratory specimen rejection-association with the site of patient care and patients' characteristics: findings from a single health care organization. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(4):588-92.
12. Dasgupta A, Sepulveda JL (2015). *Tıbbi laboratuvarlarda doğru sonuç: Hataların tespiti ve düzeltilmesi için rehber*. Elsevier Inc., USA. Çeviri Editörü: Turan Turhan. Palme yayıncılık, Ankara.
13. McCaughey EJ, Vecellio E, Lake R, Li L, Burnett L, Chesher D et al. Key factors influencing the incidence of hemolysis: A critical appraisal of current evidence. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017; 54(1):59-72.
14. Vermeer HJ, Thomassen E, deJonge N. Automated processing of serum indices used for interference detection by the laboratory information system. *Clin Chem* 2005; 51:244-7.
15. Yazar H, Yucel M, Bozkurt B, Pekgor A, Kadilar O. A New Method for the Prevention of Pre-Analytical Errors due to Hemolysis: Intensive Training. *Clin Lab.* 2016; 62:1501-05.
16. Ekinci A. Pediatri hastalarında numune red analizi ve eğitimin etkisi. *KBUD Pediatri Örneklerinde Preanalitik Değişkenler Sempozyumu*. 27 Nisan 2017, Ankara, Türkiye. S-02.
17. Agarwal S, Vargas G, Nordstrom C, Tam E, Buffone GJ, Devaraj S. Effect of interference from hemolysis, icterus and lipemia on routine pediatric clinical chemistry assays. *Clin Chim Acta.* 2015; 438: 241-5.
18. Shin DH, Kim J, Uh Y, Lee SI, Seo DM, Kim KS et al. Development of an integrated reporting system for verifying hemolysis, icterus, and lipemia in clinical chemistry results. *Ann Lab Med.* 2014 Jul;34(4):307-12.
19. Kesaplı M, Gungor F, Aykal G, Gogebakan A, Akyol C, Taylan Kilic T. et al. The Effectiveness of Using Luer-Lok (Bd Vacutainer®) In Reducing Hemolysis Rates in Busy Emergency Departments. *J Nurs Care* 2016, 5:3.
20. Ekinci A, Akcan Duman B, Arslan R, Işık B, Güloğlu C. Acil servis hastalarına Luer-Lok™ BD Vacutainer® kullanımı hemolizli kan örneği oranını azaltır mı? *KBUD Uluslararası Katılımlı Kongre & LAB EXPO 2017*, 1 – 5 Ekim, Antalya, Türkiye. SS-21.
21. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Cervellin . Hemolyzed specimen: a major challenge for emergency departments and clinical laboratories. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48: 143-53.
22. Clinical Laboratory Standards Institute. Procedures for the handling and processing of blood specimens for common laboratory tests. CLSI H18-A4 document. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2010.
23. Clinical Laboratory Standards Institute. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma- Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. CLSI H21-A5 document. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.
24. Bhat V, Tiwari M, Chavan P, Kelkar R. Analysis of laboratory sample rejections in the preanalytical stage at an oncology center. *Clin Chim Acta* 2012;413(15-16):1203-6.
25. Dale Jane C, Novis David A. Outpatient phlebotomy success and reasons for specimen rejection: a Q-probes study. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(4):416-9.

26. Goswami B, Singh B, Chawla R, Mallika V. Evaluation of errors in a clinical laboratory: a one-year experience. Clin Chem Lab Med 2010; 48(1):63-6.
27. Wiwanitkit V. Types and frequency of preanalytical mistakes in the first Thai ISO 9002:1994 certified clinical laboratory, a 6-month monitoring. BMC Clin Pharmacol 2001;1:5.

Bölüm 8

LABORATUVAR TIBBINDA PREANALİTİK DEĞİŞKENLER

Aysun EKİNCİ¹

Laboratuvar testlerindeki değerleri etkileyen preanalitik (analiz öncesi) değişkenler, kontrol edilebilen ve kontrol edilemeyen değişkenler olarak iki gruba ayrılmaktadır.

KONTROL EDİLEBİLEN DEĞİŞKENLER:

- Postür (duruş)
- Uzun süre yatak istirahati
- Egzersiz
- Antrenman
- Sirkadiyen değişim
- Seyahat
- Diyet
- Açlık ve şiddetli açlık
- Sigara ve alkol tüketilmesi

Postür:

Sağlıklı bir yetişkinde yatar pozisyonundan dikey pozisyona geçişte kan hacmi yaklaşık %10 azalır (yaklaşık 600-700 ml). Kapilerlerden dokulara yalnızca proteinli sıvı geçtiğinden, duruştaki bu değişiklik kanın plazma hacminde bir düşüşe ve plazma protein konsantrasyonunda (yaklaşık %8-10) artışa neden olur. Enzimler, protein hormonlar, proteine bağlanan ilaçlar, kalsiyum ve bilirubin konsantrasyonu artar. Duruştaki değişiklik katekolamin, aldosteron, anjiyotensin II, renin ve antidiüretik hormon salınımını artırır. Glomerüler permeabilite artışına bağlı ortostatik proteinüri görülebilir.

Uzun süre yatak istirahati

Yatak istirahati başladığında birkaç gün içinde plazma ve ekstrasellüler sıvı hacmi azalır. Sonuç olarak 4 gün içinde kan hematokriti %10 artabilir. Genellikle toplam vücut suyunda hafif bir azalma görülür, ancak 2 haftalık dinlenme ile

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır.

KAYNAKÇA

1. Alan W. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. 4th Ed, Elsevier Saunders,2006.
2. Bakan E. Klinik Biyokimya Laboratuvar El Kitabı. Aktif Yayınevi, İstanbul, 2001.
3. Burtis CA., Ashwood ER., Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Fifth edition, United States of America: Elsevier/ Saunders. 2012.
4. Çuhadar S. Preanalytical variables and factors that interfere with the biochemical parameters: a review. OA Biotechnology 2013; 2: 19-25.
5. Dasgupta A, Sepulveda JL (2015). Tıbbi laboratuvarlarda doğru sonuç: Hataların tespiti ve düzeltilmesi için rehber. Elsevier Inc., USA. Çeviri Editörü: Turan Turhan. Palme yayıncılık, Ankara.
6. Kaplan LA, Pesce AJ. Clinical Chemistry. 4th Ed, Missouri, Mosby-Year Book Inc., 2003
7. Konukoglu D, Atukeren P. Tıbbi Biyokimya Laboratuvarları Güvenlik El Kitabı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayını No: 297, 2016.
8. Demirtaş S, Can M, Güven B. Tıbbi Laboratuvar El Kitabı. İstanbul, Nobel, 2014.
9. WHO Laboratory Quality Management System Handbook, 2011.

Bölüm 9

İNSÜLİN DİRENCİ VE GÜNCEL GELİŞMELER

Kamile YÜCEL¹

GİRİŞ

Diyabet hastalığının sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. TURDEP-II (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II) sonuçları ülkemizde diyabet sıklığının %13,7'ye kadar yükseldiğini göstermektedir. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da obezite sıklığındaki artışa paralel olarak insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom sık görülmekte ve yol açtığı sorunlar yaşam süresini kısaltmaktadır. Bu artışa insülin direnci insidansındaki yükselişin sebep olduğu düşünülmektedir (Satman İ, 2010).

İnsülin direncine geçmeden önce insülin hormonu ve reseptöründen yerinde olacaktır.

İnsülin Sentezi ve Sekresyonu

Saflaştırılan, kristalleştirilen ve sentezlenen ilk hormon olan insülin, tüm peptid hormonlar için bir model oluşturmaktadır. 1921 yılında Banting ve Best tarafından asit-etanol karışımı kullanılarak pankreas dokusundan hipoglisemik etkili insülin adı verilen bir adacık hücre faktörü izole edilmiştir. Kısa bir süre içinde diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Molekül ağırlığı 5.8 kDa olan insan insülini, iki polipeptid zinciri (A, B) içeren küçük globüler bir proteindir. Bu iki zincir A7'yi B7'ye ve A20'yi B19' a bağlayan iki tane zincirler arası disülfid köprüsüyle birbirine bağlanmıştır. Zincirler arasında yer alan bu disülfid köprülerinin yanı sıra üçüncü bir disülfid köprüsü A zincirinin 6. ve 11. amino asitlerini birbirlerine bağlamaktadır. İnsülin yapısında yer alan disülfid köprüleri biyolojik aktivite için gerekli olan kısımlardır. İnsülin molekülü ile ilgili türler arasında belirlenen farklılıklar A ve B zincirlerinin değişik konumlarındaki amino asitlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu iki zincir birbirinden ayrıldığında, insülin molekülünün işlevsel etkinliği ortadan kalkmaktadır (Guyton AC, 2006).

Pankreasta preproinsülin adı verilen, N terminal amino ucunda salgı keseciklerine geçişini yönlendiren, pre sinyal dizisine sahip, tek zincirli, inaktif bir öncül

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

Yine yaşlanmayı hızlandıran, hücrel faaliyetlerin bozulmasına sebep olan toksinlere oksidanlara karşı savunma hattımız antioksidanlardır. Aldığımız besinlerin antioksidan değerleri de bizim için önem taşımaktadır. İnsülin direncinden kurtulmada sadece kan glikozunu dengede tutmak değil, serbest radikal hasarını da önlemek önemlidir. Hücreleriniz ne kadar sağlıklı olursa insülin direnci ve diyabetle o kadar etkin bir şekilde savaşabilirsiniz.

Kan glikozunu dengelemede en önemli yardımcınız egzersizdir. Bilimsel araştırmalar egzersizin insülin direncini kırmakta son derece etkili olduğunu gösteriyor. Hatta 2013 yılında yapılan bir çalışmaya göre egzersiz süresi arttıkça hücrelerin insülin hassasiyeti de doğru oranda artmaktadır (Nelson RK, 2013).

Yine marketten satın aldığınız ve raf ömrü uzun olan hemen hemen tüm yiyeceklerin içinde pek çok farklı isimde tehlikeli koruyucular bulunmaktadır ve bunların gizli tehlikeleri henüz açığa çıkmamıştır. Bu paketdeki gizli tehlikelerden de uzak durmak gerekmektedir.

Çalışmalar, egzersiz yaptıktan sonra kasların insüline karşı daha duyarlı olduğunu, insülin direncini tersine çevirdiğini ve kan glikoz düzeylerini düşürdüğünü göstermektedir (Bach D, 2005, Sigal RJ, 2006). Egzersiz ayrıca kasların insüline ihtiyaç duymadan daha fazla glikoz emmesine yardımcı olur.

İnsülin direnci tedavi sürecinde, direnç kırılmaya başladıkça hastalar daha az acıktıklarını, daha az tatlı ve karbonhidrat ihtiyacı hissettiklerini, kilo kaybetmeye başladıklarını, enerjilerinin arttığını fark eder. İnsülin direncini doğal yollardan kıran ve tedavi eden en basit şey düzenli spor yapmaktır. Çünkü spor, insülin duyarlılığını artırarak insülin direncinin kırılmasına neden olur.

İnsülin direncinde temel husus, uzun dönem monitorizasyondur ve kan glikoz seviyelerinin, kan lipit profilinin, gerektiği hallerde glikoz yükleme testlerinin periyodik olarak yapılması tedavi takibi açısından önemlidir.

Bizleri daha az harekete ve daha fazla karbonhidrat tüketmeye iten, çağdaş hayatın hediyesi insülin direncini yenmenin yolu hareket etmekten ve doğru beslenmekten geçiyor. Sağlıklı ve kaliteli bir yaşam için yediğimiz gıdalar, egzersiz ve hormonal dengenin bir düzen içinde olması şarttır.

Unutmayalım ki insülinin yokluğu da çokluğu da hastalık...

KAYNAKÇA

- Satman İ. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP II) Çalışması Genel Sonuçları (20 yaş üstü). 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, TURDEP Paneli, 13-17 Ekim, Antalya, Kongre Kitabı. 2010.
- Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji (çeviri: H. Çavuşoğlu, B. Çağlayan Yeğen). 11.basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2006;968-70.
- Betacell Biology Consortium, 2004. http://www.betacell.org/content/briefview/brief_id/40.

- Pacini G, Ahrén B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic peptide: effects alone and in combination on insulin secretion and glucose disappearance in mice. *Physiol Rep*. 2017 Jun;5(11).
- Hubbard SR, Miller WT. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. *Curr Opin. Cell Biol*. 2007;19:117-123.
- Thong F, Dugani C, Klip A. Turning Signals On and Off: GLUT4 Traffic in the Insulin-Signaling Highway. *Physiology* 2005;20:271-84.
- Litwack G, Schmidt TJ. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 6th edn. Biochemistry of Hormones. 2006;891-948.
- Garbossa SG, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 243-58.
- Kasuga M. Insulin Resistance and Pancreatic β Cell Failure. *J. Clin. Invest*. 2006;116:1756-1760.
- Gutch M, Kumar S, Razi SM, et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 160-4.
- Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, et al. Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2015 Sep;72(9):1013-20.
- Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev* 2013;93:993-1017.
- Bach D, Naon D, Pich S, et al. Expression of Mfn2, the Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A gene, in human skeletal muscle: effects of type 2 diabetes, obesity, weight loss, and the regulatory role of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. *Diabetes* 2005;54:2685-93.
- Cefalo CMA, Conte C, Soric GP, et al. Effect of vitamin D supplementation on obesity-induced insulin resistance: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26: 651-7.
- Dutta D, Mondal SA, Choudhuri S, et al. Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: an open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: e18-23.
- Leung PS. The potential protective action of vitamin D in hepatic insulin resistance and pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* 2016; 8: 147.
- Szosland K, Lewiński A. In quest for method of insulin resistance assessment in everyday clinical practice – insulin resistance indices. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2016; 10S: S120-5.
- World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet. WHO 2008;3110-17.
- Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 911-9.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565-92.
- DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83: 1454-60.
- Gayoso-Diz P, Otero-Gonzalez A, Rodriguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Dis* 2013; 13: 47.
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):55-60.
- Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr*. 2015 Jun;101(6):1144-54.
- Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expression: relationship with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):E591-5.

- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1689S-96S.
- Nelson RK, Horowitz JF, Holleman RG, et al. Daily physical activity predicts degree of insulin resistance: a cross-sectional observational study using the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. Int J Behav Nutr Phys Act. 2013 Jan 28;10:10.
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 2006;29:1433-8.

Bölüm 10

TOPLAM ANALİTİK HATA VE ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİNİN KLİNİK LABORATUVARLARDA KULLANIMI

Kübranur ÜNAL¹

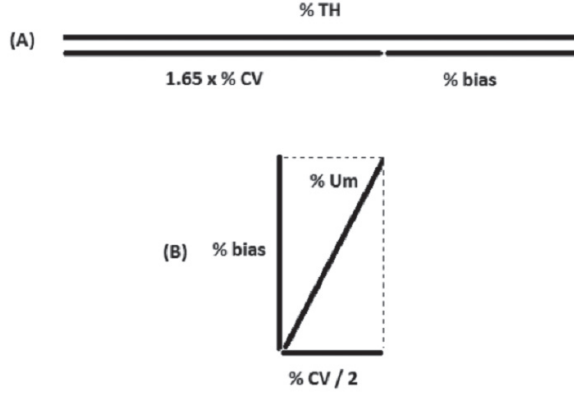
GİRİŞ

Klinik laboratuvar testleri hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle klinik laboratuvarların mümkün olan en yüksek kalitede hizmet vermesi beklenir. Sağlık kuruluşlarına başvuran kişilerin büyük bir kısmına laboratuvar testi yapılmaktadır. Laboratuvar hataları; yanlış tanıya, yanlış tedaviye, gecikmiş tanıya ve zaman kaybına yol açtığı için klinik laboratuvarların uluslararası standartlarda kaliteli ve doğru sonuçlar vermesi hedeflenir (Howanitz, 2005).

Klinik laboratuvarlarda toplam kalite yönetimi kapsamında analitik performans değerlendirmesi önemlidir. Analitik performans değerlendirmesinde Toplam Analitik Hata (TAH) ve/veya Ölçüm belirsizliği kullanılabilir. TAH bir test sonucuna yansıyan rastgele ve sistematik hataların toplamı şeklinde ifade edilmektedir. Ölçüm belirsizliği ise elde edilen test sonucunun gerçek değerinin bulunabileceği değer aralığını tanımlamaktadır (JCGM 100, 2008). Klinik laboratuvarlarda verilen hasta test sonuçlarının gerçek değeri tam olarak yansıtmadığı ve ölçülen büyüklük için atfedilen yaklaşık bir değer olduğu artık bilinmektedir.

Günümüzde TAH ve ölçüm belirsizliğinin analitik kalite hedeflerine uygunluğunun değerlendirilmesinde Toplam İzin Verilebilir Hata (TEa) limitleri ile karşılaştırılması yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. TEa hem kesinlik (rastgele hata) hem bias (sistematik hata) için tek bir ölçümde ya da tek bir test sonucunda kabul edilebilir limitleri belirleyen analitik kalite spesifikasyonudur (CLSI C24-A3, 2006). Laboratuvarın her bir test için hesapladığı TAH değerinin kriter olarak kabul edilen TEa değerlerinden düşük olmasını hedeflenmelidir (Carl&ark., 2012). Ancak son zamanlarda, Ölçüm Belirsizliğinin uygunluğunun değerlendirilmesinde TEa Limitleri ile karşılaştırmanın metodolojik olarak uygun olmadığı ileri

¹ Uzman Doktor. Ankara Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, e-mail: dr.kubranur_unal@outlook.com



Şekil 3. TAH ve Ölçüm Belirsizliği hesaplama modelleri

TAH ve ölçüm belirsizliğinin analitik kalite hedeflerine uygunluğunun değerlendirilmesinde yaygın olarak TEa limitleri kullanılmaktadır. Ancak TEa hesaplanırken farklı veri kaynakları kullanılmasından (Biyolojik Varyasyon, State of the art) ve hesaplama yöntemlerindeki farklılıklardan dolayı farklı limit önerileri vardır. Bu sebeple ölçüm belirsizliği metodolojisine uygun analitik kalite hedefi olarak klinik laboratuvarlar için yeni bir analitik kalite spesifikasyonu olan ‘Ölçüm Belirsizliği İzin Verilebilir Limitleri’nin kullanılmasının uygunluğu DGKL tarafından Milan Konsensüsünde sunulmuştur.

Klinik laboratuvarlarda analitik performans değerlendirilmesi yapılırken hem ölçüm belirsizliği hem de TAH’ın kendine göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Teşhis belirsizliği ile baş edebilmek adına her iki yöntemin de yeterince geliştirilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte analitik performans değerlendirilmesinde her iki yöntem de birbirini tamamlayan ve sık kullanılan yöntemler olmaya devam etmektedir.

KAYNAKÇA

- Biswas S S, Bindra M, Jain V, Gokhale P. (2015) Evaluation of İmprecision, Bias and Total Error of Clinical Chemistry Analysers. Ind J Clin Biochem, 30(1):104 – 108.
- Burnett D. A . (2013) Practical Guide to ISO 15189 in Laboratory Medicine. London, ACB Ventures Publications,
- Burnett, D., Ceriotti, F., Cooper, G., et al. (2010) Collective opinion paper on findings of the 2009 convocation of experts on quality control. Clinical chemistry and laboratory medicine, 48(1), 41-52.
- Carl A. Burtis, PhD; Edward R. Ashwood, M.D. and David E. Bruns, MD (Ed.). (2012). Tietz Textbook of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics (5th Edition). USA.: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
- CLIA (1992) Requirements for Analytical Quality. ((24/06/2019 tarihinde <https://www.westgard.com/clia.htm> adresinden ulaşılmıştır).

- CLSI C24-A3 (2006) Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions. (24/06/2019 tarihinde https://clsi.org/media/1365/c24ed4_sample.pdf adresinden ulaşılmıştır).
- EP05-A3 (2014) Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods. (24/06/2019 tarihinde https://clsi.org/media/1438/ep05a3_sample.pdf adresinden ulaşılmıştır)
- EP09-A2 (2002) Method comparison and bias estimation using patient samples. (24/06/2019 tarihinde http://www.zxyjhjy.com/upload/attached/file/20170406/20170406155102_6304.pdf adresinden ulaşılmıştır)
- EP21 (2016) Evaluation of Total Analytical Error for Quantitative Medical Laboratory Measurement Procedures. (24/06/2019 tarihinde https://clsi.org/media/1427/ep21ed2_sample.pdf adresinden ulaşılmıştır)
- Eurochem / Citac Guide (2007) Use of uncertainty information in compliance assessment. (24/06/2019 tarihinde https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/Interpretation_with_expanded_uncertainty_2007_v1.pdf adresinden ulaşılmıştır).
- Haeckel R, Wosniok W, Gurr E, Peil B. (2015a) Permissible limits for uncertainty of measurement in laboratory medicine. Laboratory Medicine, Clin Chem Lab Med, 53(8):1161-71
- Haeckel R, Wosniok W, Streichert T. (2015b) Optimizing the use of the 'state-of-the-art' performance criteria, Clin Chem Lab Med, 53(6):887-91
- Howanitz PJ. (2005) Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. Arch Pathol Lab Med, 129(10):1252-1261.
- ISO 15189 (2012) Medical laboratories—requirements for quality and competence. Geneva, International Organization for Standardization.
- ISO 5725 (1994) Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. (24/06/2019 tarihinde <https://www.sis.se/api/document/preview/611331/> adresinden ulaşılmıştır)
- JCGM 100 (2008). Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in Measurement. (24/06/2019 tarihinde https://www.bipm.org/utls/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf adresinden ulaşılmıştır).
- JCGM 200 (2012) International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms. (24/06/2019 tarihinde https://www.bipm.org/utls/common/documents/jcgm/JCGM_200_2012.pdf adresinden ulaşılmıştır)
- Kallner A. (2016) Is the combination of trueness and precision in one expression meaningful? On the use of total error and uncertainty in clinical chemistry, Clin Chem Lab Med, 54(8):1291-7
- Krouwer JS. (2003) Critique of the Guide to the expression of uncertainty in measurement method of estimating and reporting uncertainty in diagnostic assays. Clin Chem, 49(11):1818-21
- Lee JH, Choi JH, Youn JS, Cha YJ, Song W, Park AJ. (2014) Comparison between bottom-up and top-down approaches in the estimation of measurement uncertainty. Clin Chem Lab Med. 53(7):1025-32.
- Magnusson B, Naykki T, Hovind H and Krysell M. (2012) Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories. Oslo, Nordic Innovation.
- Oosterhuis WP, Theodorsson E. (2016) Total error vs. measurement uncertainty: revolution or evolution. Clin Chem Lab Med, 54(2):235-9.
- Oosterhuis, W. P. (2011). Gross overestimation of total allowable error based on biological variation. Clinical chemistry, 57(9): 1334-1336.
- Panteghini M, Sandberg S. (2016) Total error vs. measurement uncertainty: the match continues. Clin Chem Lab Med, ;54(2):195-6.
- Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. (1999) "Current Databases on Biologic Variation: Pros, Cons and Progress." Scand J Clin Lab Invest, 59(7):491-500.
- RiliBAK (2015) German Guidelines for Quality. (24/06/2019 tarihinde <https://www.westgard.com/rilibak.htm> adresinden ulaşılmıştır.)

- Sandberg, S., Fraser, C. G., Horvath, A. R., et al. (2015). Defining analytical performance specifications: consensus statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 53(6):833-835
- Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, Plebani M. (2004) Quality specifications in EQA schemes: from theory to practice. *Clin Chim Acta*, 346:87-97.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2016) İzin Verilen Toplam Hata Sınırları. (24/06/2019 tarihinde <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/2581,genelge-201618izin-verilen-toplam-hata-sinirlaripdf.pdf?0> adresinden ulaşılmıştır).
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2016) Sağlıkta Kalite Standartları (SKS). (24/06/2019 tarihinde <https://dosyayahastane.saglik.gov.tr/Eklenti/7273,sks-saglikta-kalite-standartlari-2pdf.pdf?0> adresinden ulaşılmıştır).
- Theodorsson, E., Magnusson, B., & Leito, I. (2014). Bias in clinical chemistry. *Bioanalysis*, 6(21): 2855-2875.
- TÜRK Akreditasyon Kurumu (2016) Laboratuvar Akreditasyonu Nasıl Gerçekleştirilir. (24/06/2019 tarihinde http://www.turkak.org.tr/turkaksite/kurumsalbirimlerlabakrdbbskligi_1.aspx adresinden ulaşılmıştır).
- Westgard JO, Carey RN, Wold S. (1974) Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation. *Clinical Chemistry*, 20(7):825-33.
- Westgard JO. (2016b) Useful measures and models for analytical quality management in medical laboratories, *Clin Chem Lab Med*, 54(2): 223-233.
- Westgard S (2016a) Comparing Verdicts from Different Goals, Models, and Specifications. (24/06/2019 tarihinde <https://www.westgard.com/goal-verdict-comparison1.htm> adresinden ulaşılmıştır).

Bölüm 11

TIBBİ LABORATUVARLARDA PREANALİTİK SÜREÇ YÖNETİMİ

Sibel Çiğdem TUNCER¹

Günümüzde hastalıkların teşhisinde, hastalara uygulanan tedavinin takibinde ve toplumdaki sağlık taramalarında laboratuvar testlerinin önemi çok büyüktür. Bu süreçte laboratuvarlardan beklenen tek durum; doğru sonuç üretmesidir. Doğru sonuç üretmek için dikkat edilmesi gereken bir çok faktör vardır. Bu faktörler belirlenip, süreç iyi bir şekilde yönetilmelir. Süreç genel olarak;

- Doğru hastadan doğru testin doğru zamanda istenmesi ile başlar,
- Doğru numunenin doğru zamanda alınması,
- Doğru şekilde laboratuvara iletilmesi,
- Laboratuvarda testlerin doğru bir şekilde analiz edilmesi ve test sonuçlarının doğru şekilde yorumlanması,
- Kliniklere doğru bir şekilde iletilmesi ile sonuçlanır (1).

Genel olarak laboratuvar süreçlerini kontrollü bir şekilde yönetmek ve denetlemek için 3 döneme ayrılır: Bunlar analizden önceki dönem (peranalitik dönem), analiz dönemi (analitik dönem) ve analiz sonrası dönemdir (post analitik dönem) 'dir. Bu dönemlerdeki laboratuvar hata oranları ayrı ayrı değerlendirildiğinde hataların ; %62 analiz öncesinde (peranalitik dönem), %15 analiz sırasında (analitik dönem), %23 analiz sonrasında (post analitik dönem) olduğu görülür (2).

Laboratuvar hatalarının %70 -97'si insan, geri kalanını ise cihaz kaynaklıdır. Hataların en çok olduğu dönem de preanalitik dönemdir(1).

Preanalitik Dönem

Analiz öncesi (preanalitik) dönemde test sonuçlarını etkileyen faktörlere 'pre-analitik değişkenler' denilmektedir. Preanalitik değişkenler kontrol edilebilen ve kontrol edilemeyen faktörler olarak olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Kontrol edilemeyen preanalitik faktörleri; cinsiyet, yaş, ırk ve kişisel değişimler olarak sıralayabiliriz. Kontrol edilebilen faktörleri ise de; egzersiz, diyet, gebelik, kahve, sigara, alkol alımı, postür, örnek alım kriterleri, örnek taşıma ve örneğin laboratuvar da gördüğü işlemler olarak sıralayabiliriz. Bu faktörlerin etkilerini minu-

¹ Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi. Email: drozturkc@yahoo.com

D vitamini başlıca yağlı balıklarda, karaciğerde ve yumurta sarısında bulunur. D vitamini eksikliği çocuklarda rikets, yetişkinlerde osteomalazi denilen kemik hastalıklarına neden olur. Ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalarda olanlarda aktif forma dönüşümün azalmasına bağlı olarak renal osteodistrofi tablosu gelişir (4).

D vitamini diğer yağda eriyen vitaminlar gibi vücutta depo edilir. Toksik dozlarda iştahsızlık, bulantı, yorgunluğa sebep olur. Ayrıca Ca emilim ve kemik yıkılımının artmasına bağlı hiperkalsemi, hiperkalsemiye bağlı olarakta özellikle arter ve böbreklerde olmak üzere pek çok organda kalsiyumun birikimine yol açar.

K Vitamini: Vitamin K kanın pıhtılaşması için gerekli olup değişik formları bulunan yağda eriyen bir vitamindir. Bitkilerde bulunan formuna filokinon, bağırsak bakteri florasında bulunan formu ise menakino 'dur. Tedavi için kullanılan K vitamini formu ise sentetik türevi olan menadion'dur (3).

K vitamini protrombin, kanın pıhtılaşma faktörlerinden VII, IX ve X 'un karaciğerde sentezlenmesi için gereklidir.

K vitamini lahana, karnıbahar, ıspanak, yumurta sarısı, karaciğerde bulunur. Ayrıca ince barsak bakterileri tarafından sentezlendiği için vücutta eksikliğinin görülmesi nadirdir. Ancak yeni doğanların bağırsakları sterildir ve K vitamini sentez edemezler bu nedenle yeni doğanlara tek doz K vitamini uygulaması önerilir. Yüksek dozda K vitamini verilmesi bebeklerde hemolitik anemi tablosuna yol açabilir.

E Vitamini: E vitamini; sadece bitkiler tarafından üretilen ve benzer yapılarla sahip olan 8 farklı vitamin formunu kapsamaktadır. Bu formlar trimetil (α), dime-til (β veya γ) ve monometil (δ) tokoferol ve her birine karşılık gelen tokotrienollerdir. E vitamini vücuttaki en önemli anti oksidanlardan biridir (4).

E vitamini en çok bitkisel yağlarda bulunmakla birlikte hayvansal gıdalardan karaciğer ve yumurtada bulunur. E vitamini eksikliği prematür yenidoğanlarda görülür. Yetişkinlerde genellikle lipit emilim bozukluğuna bağlı gelişir. E vitamini eksikliğinde oksidatif strese bağlı hücre membran hasarı, eritrositlerde peroksitlere karşı duyarlılık meydana gelir.

E vitamini toksitesi diğer yağda eriyen vitaminlere göre çok daha nadir görülür.

KAYNAKÇA

1. Burtis C. A., Ashwood E. R. (2005). Analitler.Diler Aslan (Ed), Klinik Biyokimyada Temel ilke-ler Tietz 5. Baskı (543-567). Ankara: Palme Yayıncılık.
2. Champe P. C., Harvey R. A., Ferrier D. R. (2007). Vitaminler. Engin Ulukaya (Ed.), Biyokimya. Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews 3. Baskı (371-391). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
3. Murray R. K. , Granner D., Mayes P. A., Rodwell V. W. (2004). Yağda Çözünür Vitaminlerin Ya-

- pısı ve İşlevi. Nurten Dikmen, Tuncay Özgünen (Ed.), Harper Biyokimya 25. Baskı (642-652). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
4. Gürdöl F, Ademoğlu E. (2006). Beslenme. Figen Güröl (Ed.), Biyokimya (583-604). İstanbul: Nobel Kitabevleri.
 5. Montgomery R., Conway T., Spector A. (2000). Beslenme. Nilgün Altan (Ed.), Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım (13-19). Ankara: Palme Yayıncılık.

Bölüm 12

VİTAMİNLER

Sibel Çiğdem TUNCER¹

Vitaminler; insanlar tarafından sentezlenemeyen bu nedenle doğal besin kaynaklarından alınması gereken, eksikliğinde spesifik bozukluk ve hastalığa sebebiyet veren organik bileşiklerdir (1).

Vitaminlerin Sınıflandırılması

Vitaminler kendi içinde suda çözünen vitaminler ve yağda çözünen vitaminler olarak başlıca iki ana gruba ayrılırlar (Şekil 1).

Vitaminler	
I - Suda Çözünen Vitaminler 1- Tiamin (B1 Vitamini) 2 - Riboflavin (B2 Vitamini) 3 - Niasin (B3 Vitamini) 4 - Pantotenik Asit (B5 Vitamini) 5 - Pridoksin (B6 Vitamini) 6 - Biotin (B7 Vitamini) 7 - Folik Asit (B11 Vitamini) 8 - Kobalamin (B12 Vitamini) 9 - Askorbik Asit (C Vitamini)	II - Yağda Çözünen Vitaminler 1 - A Vitamini 2 - D Vitamini 3 - K Vitamini 4 - E Vitamini

Şekil-1 Vitaminler

Suda çözünen vitaminler: Vitamin B1 (tiamin), vitamin B2 (riboflavin), vitamin B3 (niasin), vitamin B5 (pantotenik asit), vitamin B6 (piridoksin), vitamin B11 (folik asit) ,vitamin B12 (siyanokobalamin), vitamin B7 (biotin), vitamin C (askorbik asit)'dir (Şekil 1). Vitamin B12 ve vitamin C dışındaki diğer suda çözünen vitaminlerin vücutta depo şekilleri yoktur; diyetle düzenli olarak sürekli alınmaları gerekmektedir. Genellikle bitkisel besinlerde bulunurlar ve pişirmekle kolay bozulurlar. Suda çözünen vitaminler, enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin koenzimi veya kosubstratı olarak görev alırlar ve kofaktör olarak rol oynarlar (2).

Yağda çözünen vitaminler: Vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K'dır. Yağda çözünen vitaminlerin hepsi izopren türevi apolar moleküllerdir (3). Diyetteki yağ molekülü ile emilir ve taşınırlar. İdrarla atılamazlar, başlıca karaciğer ve

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, drozturkc@yahoo.com

KAYNAKÇA

1. Burtis C. A., Ashwood E. R. (2005). Analitler. Diler Aslan (Ed), Klinik Biyokimyada Temel ilkel Tietz 5. Baskı (543-567). Ankara: Palme Yayıncılık.
2. Champe P. C., Harvey R. A., Ferrier D. R. (2007). Vitaminler. Engin Ulukaya (Ed.), Biyokimya. Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews 3. Baskı (371-391). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
3. Murray R. K. , Granner D., Mayes P. A., Rodwell V. W. (2004). Yağda Çözünür Vitaminlerin Yapısı ve İşlevi. Nurten Dikmen, Tuncay Özgünen (Ed.), Harper Biyokimya 25. Baskı (642-652). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
4. Gürdöl F., Ademoğlu E. (2006). Beslenme. Figen Güröl (Ed.), Biyokimya (583-604). İstanbul: Nobel Kitabevleri.
5. Montgomery R., Conway T., Spector A. (2000). Beslenme. Nilgün Altan (Ed.), Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım (13-19). Ankara: Palme Yayıncılık.

Bölüm 13

İNTERLÖKİN (IL)-10 GENİNİN -1082 (G/A), -819 (C/T), -592 (C/A) PROMOTOR POLİMORFİZMLERİ VE İLİŞKİLİ PATOLOJİLER

Sibel ÖZDAŞ¹

GENETİK POLİMORFİZM

Belirli bir türün farklı bireyleri genetik olarak birbirinin aynı değildir. DNA dizileri bir dereceye kadar farklılık gösterir ve bu farklılıklar bir türün bilinen genetik çeşitliliğin temelini oluşturur (Lewontin vd., 1966; Harris vd., 1966). Bu DNA dizi varyasyonları beslenme ve üreme stratejileri, geliş bulaşıcı hastalıkların yönetimi gibi yeni özellikler kazandırarak bir türün adaptasyon kapasitesini artırır, bu nedenle gen ve genom dizileri, biyolojik evrime yön vermiştir (Vander vd., 2012; Forcada ve Hoffman, 2014 Hake ve Ross-Ibarra, 2015; Soares ve Weiss, 2015).

Bir kromozomun spesifik bir lokusunda bulunan DNA dizi alternatiflerine “alel” denir. İnsan otozomal kromozomunun her bir lokusunda anne ve babadan gelen iki alel bulunur ve belirgin bir karakterin genetik bilgisini temsil eder. Popülasyonlarda bir alelin bulunma sıklığı değişken olup, popülasyonun tüm genlerine ait alel frekansları karakterize edilebilir (Basaran N. 1999). İnsan genomunun yaklaşık %0.1’i allelik varyasyon göstermekte olup, bu varyasyonların kaynağı sıklıkla polimorfizmler olmakla birlikte, insersiyon, delesyon gibi mutasyonlar ve rekombinasyonla da olabilir (Cooper vd., 1985). Varyasyonlar her zaman fenotipe yansımada da bir kısmı işlevsel öneme sahip olup, anatomik-fizyolojik-metabolik farklılıklar, hastalıklara karşı koruyuculuk, hastalıklara yatkınlık, hastalıkların ilerlemesi, terapötik yanıt, ilaç direnci, istenmeyen ilaç reaksiyonları ve karakter özellikleri gibi insanlar arasında bulunan çeşitliliğin temelidir (Collins vd., 1997; Quintana-Murci ve Clark, 2013; Bodmer, 2015).

Polimorfizmler soyların takibinde kromozomal kalıtım paterni olarak kullanılabileceği gibi insan hastalıklarıyla ilişkili genetik faktörlerin araştırılmasında önemli araçlardır (Johnson ve Todd, 2000; Risch, 2000). DNA’yı enzimatik

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Adana Alparslan Türkeş Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Genetik ve Moleküler Mühendisliği ABD, Adana, Türkiye, e-mail: sozdas@atu.edu.tr

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsan genomunun yaklaşık %0.1'i allelik varyasyon göstermekte olup, bu varyasyonların kaynağı özellikle SNP polimorfizmlerdir. Bir antienflamatuvar sitokin IL-10, immün cevabın düzenlenmesinde kritik rol oynadığından, yapılan çalışmalar birçok patolojinin moleküler mekanizmasına katkısı olan önemli bir aday gen olduğunu göstermiştir. *IL10* geni polimorfik olmasına rağmen özellikle promotor bölgesindeki -1082, -819, -592 SNP'lerinin genin ifade düzeyini manüple ederek, ürün miktarını değiştirebileceği gösterilmiştir. *IL-10* 1082, -819, -592 SNP allel, genotip ve haplotip dağılımlarının popülasyonlar arasında farklı olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda *IL-10* -1082G allelinin yüksek ifade düzeyine neden olarak, erken doğum, sistemik lupus eritematozus, tüberküloz, astım riski akciğer kanseri, lenfoma, nazofarengeal, prostat, servikal ve baş boyun kanseri gibi patolojiler için riski arttırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte *IL-10* -819C allelinin sistemik lupus eritematozus, tüberküloz enflamatuvar bağırsak hastalığı ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, -592A allelinin ise obstrüktif uyku apnesi ve nazal polipozis riskini artırdığı raporlanmıştır. Düşük *IL-10* düzeyi ile ilişkili *IL-10* -1082AA, -592AC, -592AA genotipleri astım, obstrüktif uyku apne, -819TT ve -592AA genotipleri ise prostat ve kolon kanseri riskiyle ilişkilidir. Düşük *IL-10* üretimine neden *IL-10* ATA haplotipinin astıma, psoriasise, obstrüktif uyku apnesine, melanomaya yatkınlıktan sorumlu olduğu ve hastalığın şiddetinde belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Buna rağmen artmış *IL-10* üretimi *IL-10* GCC haplotipinin frekansı prostat kanseri ve sistemik lupus eritematozuslu hastalarda kontrole kıyasla yüksektir. *IL-10*'nun artan veya azalan düzeyinin patolojik bir önemi olup, *IL-10* gen polimorfizmlerinin patolojilerle ilişkisini ve hastalık patogenezindeki fonksiyonunu anlamak için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Artiga, M. J., Saez, A. I., Romero, C., Sanchez-Beato, M., Mateo, M. S., Navas, C. et al. (2002) A short mutational hot spot in the first intron of BCL-6 is associated with increased BCL-6 expression and with longer overall survival in large B-cell lymphomas. *Am J Pathol*, 160, 1371-1380. Doi: 10.1016/S0002-9440(10)62564-3
- Atilla, M. H., Özdaş, S., Özdaş T., Baştımur, S., Muz, S. E., Öz, I., Kurt, K., İzbirak, A., Babademez, M. A., Vatandaş, N. (2018); Association of Ugrp2 gene polymorphisms with adenoid hypertrophy in the pediatric population. *Braz J Otorhinolaryngol*, 84(5), 599-607. Doi: 10.1016/j.bjorl.2017.07.004.
- Babademez, M. A., Özdaş, T., Özdaş S. (2016) The common genetic variants of toll-like receptor and susceptibility to adenoid hypertrophy: a hospital-based cohort study. *Turk J Med Sci*, 17, 46(5):1 449-1458. Doi: 10.3906/sag-1511-16.
- Basaran, N. (1999). *Tıbbi Genetik Ders Kitabı*. 7. Baskı, 10-12, Bursa: Günes ve Nobel Tıp Kitabevleri.
- Bidwell, J., Keen, L., Gallagher, G., Kimberly, R., Huizinga, T., McDermott, M.F., Oksenberg, J., McNicholl, J., Pociot, F., Hardt, C., D'Alfonso, S. (1999) Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes Immun*, 1, 3-19. Doi: 10.1038/sj.gene.6363645

- Bienvenu, J., Doche, C., Gutowski, M.C., Lenoble, M., Lepape, A., Perdrix, J.P. (1995) Production of proinflammatory cytokines and cytokines involved in the TH1/TH2 balance is modulated by pentoxifylline. *J Cardiovasc Pharmacol*, 25 (Suppl 2), S80-S84. Doi: 10.1097/00005344-199500252-00017
- Blumberg, H., Conklin, D., Xu, W.F., Grossmann, A., Brender, T., Carollo, S., Eagan, M., Foster, D., Haldeman, B.A., Hammond, A., Haugen, H., Jelinek, L., Kelly, J.D., Madden, K., Maurer, M.F., Parrish-Novak, J., Prunkard, D., Sexson, S., Sprecher, C., Waggie, K., West, J., Whitmore, T.E., Yao, L., Kuechle, M.K., Dale, B.A., Chandrasekher, Y.A. (2001) Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell*, 104, 9-19. Doi: 10.1016/s0092-8674(01)00187-8
- Bodmer, W., Bonilla, C. (2008) Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. *Nat Genet*, 40(6), 695-701. Doi:10.1038/ng.f.136.
- Bodmer, W. (2015) Genetic characterization of human populations: from ABO to a genetic map of the British people. *Genetics*, 199, 267-279. Doi: 10.1534/genetics.114.173062
- Cacev, T., Radosevic, S., Krizanac, S., Kapitanovic, S. (2008) Influence of interleukin-8 and interleukin-10 on sporadic colon cancer development and progression. *Carcinogenesis*, 29, 1572-1580. Doi: 10.1093/carcin/bgn164
- Cao, H.Y., Zou, P., Zhou, H. (2013) Genetic association of interleukin-10 promoter polymorphisms and susceptibility to diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Gene*, 519, 288-294. Doi: 10.1016/j.gene.2013.01.066
- Cargill, M., Altshuler, D., Ireland, J., Sklar, P., Ardlie, K., Patil, N., Patil N., Shaw, N., Lane, C. R., Lim, E. P., Kalyanaraman, N., Nemesh, J., Ziaugra L., Friedland, L., Rolfe, A., Warrington, J., Lipschutz, R., Daley, G. Q., Lander, E. S. (1999) Characterization of single nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet*, 22, 231-238. Doi: 10.1038/10290
- Caudell, E.G., Mumm, J.B., Poindexter, N., Ekmekcioglu, S., Mhashikar, A.M., Yang, X.H., Retter, M.W., Hill, P., Chada, S., Grimm, E.A. (2002) The protein product of the tumor suppressor gene, melanoma differentiation-associated gene 7, exhibits immunostimulatory activity and is designated IL-24. *J Immunol*, 168:6041-6046. Doi: 10.4049/jimmunol.168.12.6041
- Chatterjee, R., Batra, J., Kumar, A., Mabalirajan, U., Nahid, S., Niphadkar, P.V., Ghosh, B. (2005) Interleukin 10 promoter polymorphisms and atopic asthma in North Indians. *Clin Exp Allergy*, 35, 914-919. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02273.x
- Crawley, E., Kay, R., Sillibourne, J., Patel, P., Hutchinson, I., Woo, P. (1999) Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 42, 1101-1108. Doi: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1101::AID-ANR6>3.0.CO;2-Y
- Collins, F. S., Guyer, M. S., Charkravarti, A. (1997) Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science*, 278, 1580-1581. Doi: 10.1126/science.278.5343.1580
- Cooper, D. N., Smith, B. A., Cooke, H. J., Niemann, S., Schmidtke, J. (1985) An estimate of unique DNA sequence heterozygosity in the human genome. *Hum Genet*, 69, 201-205. Doi: 10.1007/bf00293024
- Crepieux, P., Coll, J., Stehelin, D. (1994) The Ets family of proteins: weak modulators of gene expression in quest for transcriptional partners. *Crit Rev Oncog*, 5, 615-638.
- Edwards-Smith, C.J., Jonsson, J.R., Purdie, D.M., Bansal, A., Shorthouse, C., Powell, E.E. (1999) Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Hepatology*, 30, 526-530. Doi: 10.1002/hep.510300207
- Eskdale, J., Kube, D., Tesch, H., Gallagher, G. (1997) Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics*, 46, 120-128. Doi: 10.1007/s002510050250
- Eskdale, J., Keijsers, V., Huizinga, T., Gallagher, G. (1999) Microsatellite alleles and single nucleotide polymorphisms (SNP) combine to form four major haplotype families at the human interleukin-10 (IL-10) locus. *Genes Immun*, 1, 151-155. Doi: 10.1038/sj.gene.6363656

- Eskdale, J., Gallagher, G., Verweij, C.L., Keijsers, V., Westendorp, R.G., Huizinga, T.W. (1998) Interleukin 10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 9465–9470. Doi: 10.1073/pnas.95.16.9465
- Eskdale, J., Gallagher, G. (1995) DOI: 10.1073/pnas.95.16.9465. *Immunogenetics*, 42, 444–445.
- Eskdale, J., Kube, D., Gallagher, G. (1996) A second polymorphic dinucleotide repeat in the 5 flanking region of the human IL10 gene. *Immunogenetics*, 45, 82–83. Doi:10.1007/s002510050174
- Faupel-Badger, J.M., Kidd, L.C., Albanes, D., Virtamo, J., Woodson, K. (2008) Tangrea JA. Association of IL-10 polymorphisms with prostate cancer risk and grade of disease. *Cancer Causes Control*, 19, 119–124. Doi: 10.1007/s10552-007-9077-6
- Fickenscher, H., Pirzer, H. (2004) Interleukin-26. *Int Immunopharmacol*, 4, 609–613. Doi: 10.1016/j.intimp.2004.01.004
- Fiorentino, D.F., Bond, M.W., Mosmann, T.R. (1989) Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med*, 170(6), 2081–2095. Doi: 10.1084/jem.170.6.2081
- Forcada, J. & Hoffman, J. I. (2014) Climate change selects for heterozygosity in a declining fur seal population. *Nature* 511, 462–465. Doi: 10.1038/nature13542
- Gallagher, G., Dickensheets, H., Eskdale, J., Izotova L.S., Mirochnitchenko O.V., Peat J.D., Vazquez, N., Pestka, S., Donnelly, R.P., Kotenko, S.V. (2000) Cloning, expression and initial characterization of interleukin-19 (IL-19), a novel homologue of human interleukin-10 (IL 10). *Genes Immun*, 1, 442–450. Doi: 10.1038/sj.gene.6363714
- Gibson, A.W., Edberg, J.C., Wu, J., Westendorp, R.G., Huizinga, T.W., Kimberly, R.P. (2001) Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus. *J Immunol*, 166, 3915–3922. Doi: 10.4049/jimmunol.166.6.3915
- Gonzalez-Amaro, R., Portales-Perez, D., Baranda, L., Abud-Mendoza, C., Llorente L, Richaud-Patin Y., Alcocer-Varela, J., Alarcón-Segovia, D. (1998) Role of IL-10 in the abnormalities of early cell activation events of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*, 11, 395–402. Doi: 10.1006/jaut.1998.0228
- Goto, Y., Yue, L., Yokoi, A., Nishimura, R., Uehara, T., Koizumi, S., Saikawa, Y. (2001) A novel single-nucleotide polymorphism in the 30-untranslated region of the human dihydrofolate reductase gene with enhanced expression. *Clin Cancer Res* 7, 1952–1956.
- Hake, S. & Ross-Ibarra, J. (2015) Genetic, evolutionary and plant breeding insights from the domestication of maize. *eLife* 4, e05861. Doi: 10.7554/eLife.05861
- Harris, H. (1966) Enzyme polymorphisms in man. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 164, 298–310. DOI: 10.1098/rspb.1966.0032
- Hartl, D. L., Jones, E. W. (2002) Mechanisms of mutation and DNA repair. Essential genetic sage-nomics perspective, 3rd ed. London: Jones and Bartlett Publishers, 249–85.
- Howell, W.M., Rose-Zerilli, M.J. (2006) Interleukin-10 polymorphisms, cancer susceptibility and prognosis. *Fam Cancer*, 5, 143–149. Doi: 10.1007/s10689-005-0072-3
- Huang, S., Xie, K., Bucana, C.D., Ullrich, S.E., Bar-Eli, M. (1996) Interleukin 10 suppresses tumor growth and metastasis of human melanoma cells: potential inhibition of angiogenesis. *Clin Cancer Res*, 2, 1969–1979. Doi: Published December 1996
- Huang, Y.C., Tsukamoto, K., Sharma, V. (2005) Interleukin-10 promoter gene polymorphisms have no clear influence on interleukin-10 protein secretion in AIDS-associated B-cell lines. *Biochem and Biophys Res Commun*, 335, 529–535. Doi: 10.1016/j.bbrc.2005.07.107
- Huang, H., Wu, Y., Liao, D., Zhang, H. (2016) Quantitative assessment of the association between interleukin-10 promoter gene polymorphisms and nasopharyngeal carcinoma susceptibility. *Minerva Med*, 107(2), 92–100.
- Hyun, M.H., Lee, C.H., Kang, M.H., Park, B.K., Lee, Y.H. (2013) Interleukin-10 Promoter Gene Polymorphisms and Susceptibility to Asthma: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 8:e53758. Doi: 10.1371/journal.pone.0053758
- <https://www.ensembl.org>; Erişim tarihi 25 Ağustos 2019

- Itakura, E, Huang, R.R., Wen, D.R., Paul, E., Wünsch, P.H., Cochran A.J. (2011) IL-10 expression by primary tumor cells correlates with melanoma progression from radial to vertical growth phase and development of metastatic competence. *Mod Pathol*, 24, 801–809. Doi: 10.1038/modpathol.2011.5
- Iyer, S.S., Cheng, G. (2012) Role of interleukin 10 transcriptional regulation in in amma on and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol*, 32, 23– 63.
- Johnson, G. C. and Todd, J. A. (2000) Strategies in complex disease mapping. *Curr Opin Genet Dev*, 10, 330-334. Doi: 10.1093/hmg/ddv260.
- Kalish, R.B., Vardhana, S., Gupta, M., Perni, S.C., Witkin, S.S. (2004) Interleukin-4 and -10 gene polymorphisms and spontaneous preterm birth in multifetal gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 190: 702-706. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.09.066
- Karam, R.A., Zidan, H.E., Khater, M.H. (2014) Polymorphisms in the TNF- α and IL-10 gene promoters and risk of psoriasis and correlation with disease severity. *Cytokine*, 66, 101-105. Doi: 10.1016/j.cyto.2014.01.008
- Keen, L.J. (2002) The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. *Transpl Immunol* 10, 143-146. Doi: 10.1016/S0966-3274(02)00061-8
- Kingo, K., Ratsep, R., Koks, S., Karelson, M., Silm, H., Vasar, E. (2005) Influence of genetic polymorphisms on interleukin-10 mRNA expression and psoriasis susceptibility. *J Dermatol Sci* 37, 111-113. Doi: 10.1016/j.jdermsci.2004.10.002
- Kingo, K., Köks, S., Silm, H., Vasar, E. (2003) IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis. *Genes Immun* 4, 455-457. Doi: 10.1038/sj.gene.6364004
- Kotenko, S.V., Gallagher, G., Baurin, V.V., Lewis-Antes, A., Shen, M., Shah, N.K., Langer, J.A., Sheikh, F., Dickensheets, H., Donnelly, R.P. (2003) IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*, 4, 69–77. Doi: 10.1038/ni875
- Kotenko, S.V., Krause, C.D., Izotova, L.S., Pollack, B.P., Wu, W., Pestka, S. (1997) Identification and functional characterization of a second chain of the interleukin-10 receptor complex. *Embo Journal*, 16(19), 5894-5903. Doi: 10.1093/emboj/16.19.5894
- Krüger-Krasagakes, S., Krasagakis, K., Garbe, C., Schmitt, E., Hüls, C., Blankenstein, T., Diamantstein, T. (1994) Expression of interleukin 10 in human melanoma. *Br J Cancer*, 70, 1182-1185. Doi: 10.1038/bjc.1994.469
- Lapadula, G., Iannone, F., Dell'Accio, F., Covelli, M., Pipitone, V. (1995) Interleukin-10 in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 13, 629-632.
- Lee, Y.H., Bae, S.C., Choi, S.J., Ji, J.D., Song, G.G. (2012) Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*, 39, 81-87. Doi: 10.1007/s11033-011-0712-7
- Lei, S.F., Deng, F.Y., Liu, X.H., Huang, Q.R., Qin, Y., Zhou, Q., Jiang, D.K., Li, Y.M., Mo, X.Y., Liu, M.Y., Chen, X.D., Wu, X.S., Shen, H., Dvornyk, V., Zhao, L., Recker, R.R., Deng, H.W. (2003) Polymorphisms of four bone mineral density candidate genes in Chinese populations and comparison with other populations of different ethnicity. *J Bone Miner Metab*, 21, 34-42. Doi: 10.1007/s007740300006
- Lewin, B. (1994) Restriction sites can be used as genetic markers. In: *Genes IV*, 134-142, Oxford University Press USA.
- Lewontin, R. C. & Hubby, J. L. (1966) A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. II. Amount of variation and degree of heterozygosity in natural populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* 54, 595–609.
- Li, M, Pritchard, P. H. (2000) Characterization of the effects of mutations in the putative branchpoint sequence of intron 4 on the splicing within the human lecithin: cholesterol acyltransferase gene. *J Biol Chem* 275, 18079-18084. Doi: 10.1074/jbc.M910197199
- Liang, B., Guo, Y., Li, Y., Kong, H. (2014) Association between IL-10 gene polymorphisms and susceptibility of tuberculosis: evidence based on a meta-analysis. *PLoS One*, 9, e88448. Doi: 10.1371/journal.pone.0088448
- Lim, S., Crawley, E., Woo, P., Barnes, P.J. (1998) Haplotype associated with low interleukin-10 production in patients with severe asthma. *Lancet*, 352, 113. Doi: 10.1016/S0140-6736(98)85018-6

- Lin, M.T., Storer, B., Martin, P.J., Tseng, L.H., Gooley, T., Chen, P.J., Hansen, J.A. (2003) Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*, 349, 2201–2210. Doi: 10.1056/NEJMoa022060
- Liu, J., Song, B., Bai, X., Liu, W., Li, Z., Wang, J., Zheng, Y., Wang, Z. (2010) Association of genetic polymorphisms in the interleukin-10 promoter with risk of prostate cancer in Chinese. *BMC Cancer*, 10, 456-462. Doi: 10.1186/1471-2407-10-456
- Liu, P., Song, J., Su, H., Li, L., Lu, N., Yang, R., Peng, Z. (2013) IL-10 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *PloS ONE*, 8:e69547. Doi: 10.1371/journal.pone.0069547
- Lv, H., Jiang, Y., Li, J., Zhang, M., Shang, Z., Zheng, J., Wu, X., Liu, P., Zhang, R., Yu, H. (2014) Association between polymorphisms in the promoter region of interleukin-10 and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Mol Biol Rep*, 41, 1299-1310. Doi: 10.1007/s11033-013-2975-7
- Ma, S.L., Tang, N.L., Lam, L.C., Chiu, H.F. (2005) The association between promoter polymorphism of the interleukin-10 gene and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 26, 1005-1010. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.08.010
- Meyer, UA. Zanger. U.M. (1997) Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 37, 269-296. Doi: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.269
- Moore, K.W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R.L., O'Garra, A. (2001) Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*, 19, 683-765. Doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683
- Nath, S.K., Harley, J.B., Lee, Y.H. (2005) Polymorphisms of complement receptor 1 and interleukin-10 genes and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Hum Genet*, 118, 225-234. Doi: 10.1007/s00439-005-0044-6
- Nie, W., Fang, Z., Li, B., Xiu, Q.Y. (2012) Interleukin-10 promoter polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis. *Cytokine*, 60, 849-855. Doi: 10.1016/j.cyto.2012.08.023
- Nieters, A., Brems, S., Becker, N. (2001) Cross-sectional study on cytokine polymorphisms, cytokine production after T-cell stimulation and clinical parameters in a random sample of a German population. *Hum Genet*, 108, 241–248. Doi: 10.1007/s004390100464
- Opal, S. M., DePalo V. A., (2000) Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162-72. Doi: 10.1378/chest.117.4.1162
- Özdaş, S., Özdaş, T. (2018) Differentially expressed Secretoglobin 1C1 gene in nasal polyposis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 31, 64(1), 97-102. Doi: 10.14715/cmb/2018.64.1.17.
- Özdaş, S., İzbirak, A., Özdaş, T., Özcan, K. M., Erbek, S. S., Köseoglu, S., Dere, H. (2015) Single-Nucleotide Polymorphisms on the RYD5 Gene in Nasal Polyposis. *DNA Cell Biol*, 34(10), 633-42. Doi: 10.1089/dna.2015.2897.
- Özdaş, T., Özdaş, S., Babademez, M. A., Muz, S. E., Atilla M. H., Baştımur, S., İzbirak, A., Kurt, K., Öz, I. (2017) Significant association between SCGB1D4 gene polymorphisms and susceptibility to adenoid hypertrophy in a pediatric population. *Turk J Med Sci*, 27, 47(1), 201-210. Doi: 10.3906/sag-1512-93.
- Özdaş S. (2018). Combinations of Interleukin-10 gene promoter polymorphisms with -1082A, -819T, -592A minor allele are associated with sinonasal polyposis. *Hittite Journal of Science and Engineering*, 5(4), 285-292. Doi: 10.17350/HJSE19030000105
- Özdaş, S., Özdaş, T., Acar, M., Erbek, S. S., Köseoglu, S., Göktürk, G., İzbirak, A. (2016) Association of Interleukin-10 gene promoter polymorphisms with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 20(2), 855-66. Doi: 10.1007/s11325-015-1216-9.
- Palalı, M., Özcan, K.M., Özdaş, S., Köseoglu, S., Özdaş, T., Erbek, S. S., Yıldırım, E., Ensari, S., Dere, H. (2014) Investigation of SCGB3A1 (UGRP2) gene arrays in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271(12), 3209-14. Doi: 10.1007/s00405-014-3020-8.
- Pandey, M., Awasthi, S., Singh, U., Mahdi, A. A. (2018). Association of IL-10 gene polymorphism (–819C>T, –592C>A and -1082G>A) with preterm birth in north Indian population. *Indian J Pediatr*, 85(2), 93-101. Doi: 10.1007/s12098-017-2496-9.
- Peng, H., Wang, W., Zhou, M., Li, R., Pan, H.F., Ye, D.Q. (2013) Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 32, 1255-1266. Doi: 10.1007/s10067-013-2294-3

- Quintana-Murci, L. & Clark, A. G. (2013) Population genetic tools for dissecting innate immunity in humans. *Nat Rev Immunol*, 13, 280–293. Doi: 10.1038/nri3421.
- Reuss, E., Fimmers, R., Kruger, A., Becker, C., Rittner, C., Hohler, T. (2002) Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors-a twin study. *Genes Immunity*, 3, 407–413. Doi: 10.1038/sj.gene.6363920
- Risch, N. J. (2000) Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*, 405, 847–856. Doi: 10.1038/35015718
- Rood, M.J., Keijsers, V., van der Linden, M.W., Tong, T.Q., Borggreve, S.E., Verweij, C.L., Breedveld, F.C., Huizinga, T.W. (1999) Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is associated with imbalance in interleukin 10 promoter haplotypes. *Ann Rheum Dis*, 58, 85–89. Doi: 10.1136/ard.58.2.85
- Rutz, S., & Ouyang, W. (2016). Regulation of Interleukin-10 Expression. *Adv Exp Med Bio*, 941, 89–116. Doi: 10.1007/978-94-024-0921-5_5
- Sabat, R., (2010) IL-10 family of cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev*, 21(5), 315–324. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.11.001
- Scola, L., Crivello, A., Marino, V., Gioia, V., Serauto, A., Candore, G., Colonna-Romano, G., Caruso, C., Lio, D. (2003) IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis: implication for ageing and life span expectancy. *Mech Ageing Dev*, 124, 569–572. Doi: 10.1016/S0047-6374(03)00038-1
- Sheppard, P., Kindsvogel, W., Xu, W., Henderson, K., Schlutsmeyer, S., Whitmore, T.E., Kuestner, R., Garrigues, U., Birks, C., Roraback, J., Ostrander, C., Dong, D., Shin, J., Presnell, S., Fox, B., Haldeman, B., Cooper, E., Taft, D., Gilbert, T., Grant, F.J., Tackett, M., Krivan, W., McKnight, G., Clegg, C., Foster, D., Klucher, K.M. (2003) IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol*, 4, 63–68. Doi: 10.1038/ni873
- Shih, C.M., Lee Y.L., Chiou, H.L., Hsu, W.F., Chen, W.E., Chou, M.C., Lin, L.Y. (2005) The involvement of genetic polymorphism of IL-10 promoter in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 50, 291–297. Doi: 10.1016/j.lungcan.2005.07.007
- Soares, M. P. & Weiss, G. (2015) The Iron Age of host–microbe interactions. *EMBO Rep*, 16, 1482–1500. Doi: 10.15252/embr.201540558
- Song, G.G., Choi, S.J., Ji, J.D., Lee, Y.H. (2013) Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Hum Immunol*, 74, 364–370. Doi: 10.1016/j.humimm.2012.11.020
- Spits, H., De Waal Malefyt, R. (1992) Functional characterization of human IL-10. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 99, 8–15. Doi: 10.1159/000236329
- Stearns, M.E., Wang, M. (1998) Antimetastatic and antitumor activities of interleukin 10 in transfected human prostate PC-3 ML clones: orthotopic growth in severe combined immunodeficient mice. *Clin Cancer Res*, 4, 2257–2263
- Stein, L. D. (2004). Human genome: end of the beginning. *Nature*, 431(7011), 915–6.
- Steinke, J.W., Barekzi, E., Hagman, J., Borish, L. (2004) Functional analysis of –571 IL-10 promoter polymorphism reveals a repressor element controlled by sp1. *J Immunol*, 173, 3215–3222. Doi: 10.4049/jimmunol.173.5.3215
- Stephens, J. C., Schneider, J. A., Tanguay, D.A., Choi, J., Acharya, T., Stanley, S. E., et al. (2001) Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes. *Science*, 293, 489–493. Doi: 10.1126/science.1059431
- Takanashi, S., Hasegawa, Y., Kanehira, Y., Yamamoto K, Fujimoto K, Satoh K, Okamura K (1999) Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur Respir J*, 14, 309–314. Doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14b12.x
- The international HapMap Consortium (2003). The international HapMap project. *Nature*, 426(6968), 789–96. Doi: 10.1038/nature02168
- Tone, M., Powell, M.J., Tone, Y., Thompson, S.A., Waldmann, H. (2000) IL-10 Gene Expression Is Controlled by the Transcription Factors Sp1 and Sp3. *The Journal of Immunol*, 165, 286–291. Doi: 10.4049/jimmunol.165.1.286

- Trifunović, J., Miller L., Debeljak, Ž., Horvat, V. (2015) Pathologic patterns of interleukin 10 expression-a review. *Biochem Med (Zagreb)*, 25(1), 36-48. Doi: 10.11613/BM.2015.004.
- Turner, D.M., Williams, D.M., Sankaran, D., Lazarus, M., Sinnott, P.J., Hutchinson, I.V. (1997) An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet*, 24, 1-8. Doi: 10.1111/j.1365-2370.1997.tb00001.x
- Vairaktaris, E., Yapijakis, C., Serefoglou, Z., Derka, S., Vassiliou, S., Nkenke, E., Vylliotis, A., Spyridonidou, S., Neukam, F.W., Schlegel, K.A., Patsouris, E. (2008) The interleukin-10 (-1082A/G) polymorphism is strongly associated with increased risk for oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*, 28, 309-314
- Vander Wal, E., Garant, D., Festa-Bianchet, M., Pelletier, F. (2012) Evolutionary rescue in vertebrates: evidence, applications and uncertainty. *Phil. Trans. R. Soc. B* 368, 20120090. Doi: 10.1098/rstb.2012.0090.
- Vieira, P., Malefyt, R.W., Dang, M-N, Johnson, K.E., Kastelein, R., Fiorentino, D.F., DeVries, J.E., Roncarolo, M.G., Mosmann, T.R., Moore, K.W. (1991) Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones: Homology to Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88, 1172-6. Doi: 10.1073/pnas.88.4.1172
- Vuoristo, M.S. (2007) The polymorphisms of interleukin-10 gene influence the prognosis of patients with advanced melanoma. *Cancer Genet Cytogen*, 176, 54-57. Doi: 10.1016/j.cancergen-cyto.2007.03.002
- Warlea, M.C., Farhan, A., Metselaar, H.J., Hop, W.C., Perrey, C., Zondervan, P.E., Kap, M., Kwekkeboom, J., Ijzermans, J.N., Tilanus, H.W., Pravica, V., Hutchinson, I.V., Bouma, G.J. (2003) Are cytokine gene polymorphisms related to in vitro cytokine production profiles? *Liver Transpl*, 9, 170-181. Doi: 10.1053/jlts.2002.50014
- Westendorp, R.G., Langermans, J.A., Huizinga T.W., Elouali, A.H., Verweij, C.L., Boomsma, D.I., Vandenbroucke, J.P. (1997) Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 349, 170-173. Erratum in: *Lancet* 349: 656. Doi: 10.1016/s0140-6736(96)06413-6
- Xie, M.H., Aggarwal, S., Ho, W.H., Foster, J., Zhang, Z., Stinson, J., Wood, W.I., Goddard, A.D., Gurney, A.L. (2000) Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R. *J Biol Chem*, 275, 31335-31339. Doi: 10.1074/jbc.M005304200
- Yilmaz, V., Yentur, S.P., Saruhan-Direskeneli, G. (2005) IL-12 and IL-10 polymorphisms and their effects on cytokine production. *Cytokine* 30, 188-194. Doi: 10.1016/j.cyto.2005.01.006
- Yu, Z., Liu, Q., Huang, C., Wu, M., Li, G. (2013) The interleukin 10 -819C/T polymorphism and cancer risk: a HuGE review and meta-analysis of 73 studies including 15,942 cases and 22,336 controls. *OMICS*, 17, 200-214. Doi: 10.1089/omi.2012.0089
- Zdnaov, A. (2004) Structural features of the interleukin-10 family of cytokines. *Current Pharmaceutical Design*, 10: 3873-3884. Doi: 10.2174/1381612043382602
- Zheng, X.Y., Guan, W.J., Mao, C., Chen, H.F., Ding, H., Zheng, J.P., Hu TT, Luo MH, Huang YH, Chen Q (2014) Interleukin-10 promoter 1082/-819/-592 polymorphisms are associated with asthma susceptibility in Asians and atopic asthma: a meta-analysis. *Lung*, 192, 65-73. Doi: 10.1007/s00408-013-9519-8.
- Zhou, M., Ding, L., Peng, H., Wang, B., Huang, F., Xu, W.D., Li, J.H., Ye, X.R., Pan, H.F., Ye, D.Q. (2013) Association of the interleukin-10 gene polymorphism (-1082A/G) with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus*, 22, 128-135. Doi: 10.1177/0961203312468623
- Zhu, H., Lei, X., Liu, Q., Wang, Y. (2013) Interleukin-10-1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: A meta-analysis based on 17,585 subjects. *Cytokine*, 61:146-153. Doi: 10.1016/j.cyto.2012.09.009

Bölüm 14

KANSERDE YENİ BİR TERAPÖTİK-HEDEF MOLEKÜL: CRM1'İN YAPISI, FONKSİYONU VE EKSPRESYONU

Sibel ÖZDAŞ¹

NÜKLEOSTOPLAZMİK TAŞINIM

Birçok molekül çekirdek ve sitozol arasında taşınmaktadır. Hücre çekirdeğine moleküllerin giriş ve çıkışı nükleer por kompleksleri (NPC) tarafından sıkıca kontrol edilir. Küçük moleküller (≤ 30 kDa) NPC'yi difüzyon ile geçebilmektedir. Ancak RNA ve proteinler gibi büyük boyutlu moleküllerin hücre çekirdeğine giriş-çıkışı transport faktörleri olan “karyoferinler” isimli proteinler aracılığıyla gerçekleşir (Wente, 2000). Karyoferin (nükleer-sitoplazmik transport reseptör ailesi), ökaryotik bir hücrenin sitoplazması ve çekirdeği arasındaki moleküllerin taşınması ile ilgili reseptör ailesi olup, 19'dan fazla (İmportinler, Eksportinler ve Transportinler) üyesi vardır (Wente, 2000; Watson vd., 2004). Çekirdeğin içinde yani karyoplazmada (veya çekirdek plazması) bulundukları için “karyoferinler” olarak adlandırılırlar. İmportinler, kargo molekülünü sitoplazmadan-nükleusa taşıırken, Eksportinler taşınım sürecini tersine çevirerek, kargo molekülünü nükleustan-sitozole taşırlar, ancak Transportinler ise hem nükleustan-sitoplazmaya hem de sitoplazmadan-nükleusa taşıyabilir (Izaurrealde vd., 1998; Misteli, 2008).

Karyoferinler kargo molekülünü hedef dizilerinden tanıyarak, seçer ve nükleer membran boyunca taşır (Wente, 2000; Watson vd., 2004). Nükleer hedef dizisi, kısa amino asit dizisi olup, kargo molekülünün nükleusa giriş-çıkışı için, taşıyıcı karyoferinler tarafından tanınmasını sağlayan bir etiket olup, taşınım yönünü belirler (Chook ve Blobel, 2001). Kargo molekülü sitoplazmadan-nükleusa taşınırken İmportinler tarafından tanınan bu nükleer hedef dizisi, “nükleer lokalizasyon sinyali” (NLS) olarak adlandırılır ve taşınım için İmportinlerin tanıdığı bir etiket gibi davranır. NLS dizisi yaygın olarak hidrofilik amino asitlerden (özellikle lizin amino asidi) oluşur (Watson vd., 2004; Izaurrealde ve Adam, 1998). Kargo molekülü nükleustan-sitoplazmaya taşınırken Eksportinler tarafından tanınmasını sağlayan bu hedef diziye ise “nükleer eksport sinyali” (NES) denir (Watson vd., 2004).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Adana Alparslan Türkeş Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Genetik ve Moleküler Mühendisliği ABD, Adana, Türkiye, e-mail: sozdas@atu.edu.tr

re-döngüsü G1 fazında tutuklar (Etchin vd., 2013; Lapalombella vd., 2012).

KOS-2464, en etkili LMB analogu olup, düşük nanomolar konsantrasyonlarda apoptozisi indüklediği bildirilmiştir (Mutka vd., 2009; Turner ve ark., 2012). KOS 2464 düşük toksisite ve yüksek anti-tümör aktivitesi çeşitli kanser hücre hatlarında ve ksenograft fare modellerinde gösterilmiştir (Mutka vd., 2009).

CBS9106 CRM1'in reaktif bölgesine bağlanarak degrade olmasına neden olan faklı bir inhibitörü olup, in vitro çeşitli kanser hücre hatlarında ve in vivo ksenograft hayvan modelde anti-tümör aktivitesi gösterilmiştir (Turner vd., 2012).

Ratjadon, *Sorangium cellulosum*'dan izole edilmiş olup inhibisyon mekanizması LMB'ye benzer ve anti-proliferatif etkilere sahiptir (Meissner vd., 2004).

Anguinomisinler, güçlü inhibitörler olup, transforme hücrelere seçici sitotoksikite gösterirler (Hayakawa vd., 1995).

PKF050-638, HIV-1 Rev proteininin nükleer ihracatını engelleyerek HIV tedavisinde kullanılan bir CRM1-inhibitörü olup, anti-kanser etkisi henüz araştırılmamıştır (Daelemans vd., 2002; Turner vd., 2012).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmalar, CRM1'in karsinogenezdeki kritik rolü ve terapötik hedef olma potansiyelinin göstermiş ve bu nedenle son yıllarda CRM1 yeni tümör tedavisi stratejilerinin geliştirilmesi çabalarının odak noktası haline gelmiştir. Bu çabalarla geliştirilen yeni nesil spesifik CRM1-inhibitörlerinin ve diğer ajanlarla kombinasyonlarının tedavi amaçlı klinik kullanımları oldukça umut vericidir. Spesifik inhibisyonu veya interferans teknikleriyle gen ifadesinin baskılanması yoluyla gerçekleştirilen artan sayıda çalışmalarla, CRM1'in malignitelerdeki biyolojik fonksiyonu, ilişkili hücre içi mekanizmaları açıklığa kavuşturulmakta ve tedavi sırasında gelişen ilaç direnç mekanizmaları daha iyi anlaşılmaktadır. CRM1'in hedeflenmesi, çeşitli apoptotik yolların aktive olmasına neden olarak, ilaç direnç mekanizmalarının gelişmesinin önüne geçerek tedavi stratejilerinde birçok avantaj vadetmektedir.

KAYNAKÇA

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2002) Molecular Biology of the Cell, 4th ed, Garland Science.
- Bai, B., Moore, H.M., Laiho, M. (2013) CRM1 and its ribosome export adaptor NMD3 localize to the nucleolus and affect rRNA synthesis. Nucleus, 4(4), 315–325. Doi: 10.4161/nucl.25342
- Bonifacino, J. S., Traub, L. M. (2003) Signals for sorting of transmembrane proteins to endosomes and lysosomes. Annu Rev Biochem, 72, 395–447. Doi:10.1146/annurev.biochem.72.121801.161800
- Chook, Y. M., Blobel, G. (2001). Karyopherins and nuclear import. Curr Opin Struct Biol, 11, 703–715. Doi: 10.1016/S0959-440X(01)00264-0

- Conway, A.E., Haldeman, J. M., Wechsler, D. S., Lavau, C. P. (2015) A critical role for CRM1 in regulating HOXA gene transcription in CALM-AF10 leukemias. *Leukemia*, 29, 423–432. Doi: 10.1038/leu.2014.221
- Craig, E., Zhang, Z. K., Davies, K. P., Kalpana, G. V. (2002) A masked NES in INI1/hSNF5 mediates hCRM1-dependent nuclear export: implications for tumorigenesis. *Embo J*, 21, 31-42. Doi: 10.1093/emboj/21.1.31
- Daelemans, D., Afonina, E., Nilsson, J., Werner, G., Kjems, J., De Clercq, E., et al. (2002) A synthetic HIV-1 Rev inhibitor interfering with the CRM1-mediated nuclear export. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(22), 14440–14445. Doi: 10.1073/pnas.212285299
- Dasso, M. (2006) Ran at kinetochores. *Biochem Soc Trans*, 34(Pt 5), 711-5. Doi: 10.1042/BST0340711
- Dong, X., Biswas, A., Suel, K. E., Jackson, L. K., Martinez, R., Gu, H., Chook, Y. M. (2009) Structural basis for leucine-rich nuclear export signal recognition by CRM1. *Nature*, 458(7242), 1136–1141. Doi: 10.1038/nature07975
- Etchin, J., Sanda, T., Mansour, M. R., Kentsis, A., Montero, J., Le, B. T., Christie, A. L., McCauley, D., Rodig, S. J., Kauffman, M., Shacham, S., Stone, R., Letai, A., Kung, A. L., Thomas, Look, A. (2013) KPT-330 inhibitor of CRM1 (XPO1)-mediated nuclear export has selective anti-leukemic activity in preclinical models of Tcell acute lymphoblastic leukaemia and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 161(1), 117–127. Doi: 10.1111/bjh.12231
- Fabbro, M., Henderson, B. R. (2003) Regulation of tumor suppressors by nuclear-cytoplasmic shuttling. *Experimental Cell Research (Exp Cell Res)*, 15, 282(2), 59-69. Doi: 10.1016/S0014-4827(02)00019-8
- Fei, E., Ma, X., Zhu, C., Xue, T., Yan, J., Xu, Y., Zhou, J., Wang, G. (2010) Nucleo cytoplasmic shuttling of dysbindin-1, a schizophrenia-related protein, regulates synapsin I expression. *J Biol Chem*, 285, 38630-38640. Doi: 10.1074/jbc.M110.107912
- Fornerod, M., Ohno, M., Yoshida, M., Mattaj I.W. (1997a) CRM1 is an export receptor for leucine-rich nuclear export signals. *Cell*, 90(6), 1051-60. Doi: 10.1016/S0092-8674(00)80371-2
- Fornerod, M., van Deursen, J., van Baal, S., Reynolds, A., Davis, D., Murti, K. G., Fransen, J. and Grosveld, G. (1997b) The human homologue of yeast CRM1 is in a dynamic subcomplex with CAN/Nup214 and a novel nuclear pore component Nup88. *EMBO J*, 16(4), 807-816. Doi: 10.1093/emboj/16.4.807
- Fukuda, M., Asano, S., Nakamura, T., Adachi, M., Yoshida, M., Yanagida, M., Nishida, E. (1997) CRM1 is responsible for intracellular transport mediated by the nuclear export signal. *Nature*, 390(6657), 308-11. Doi:10.1038/36894
- Grunewald, T.G.P., Kammerer, U., Schulze, E., Schindler, D., Honig, A., Zimmer, M. and Butt, E. (2006) Silencing of LASP-1 influences zyxin localization, inhibits proliferation and reduces migration in breast cancer cells. *Experimental Cell Research*, 312, 974-982. Doi: 10.1016/j.yexcr.2005.12.016
- Hayakawa, Y., Sohda, K. Y., Shin-Ya, K., Hidaka, T., Seto, H. (1995) Anguinomycins C and D, new antitumor antibiotics with selective cytotoxicity against transformed cells. *J Antibiot (Tokyo)*, 48(9), 954–961. Doi: 10.7164/antibiotics.48.954
- He, X., Zhang, H., Tao, B., Yang, M., Chen, H., Lu, L., Yi, H., Pan, H., Tang, S. (2019) The A/A Genotype of XPO1 rs4430924 Is Associated with Higher Risk of Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in Chinese Patients. *J Clin Pharmacol*. [Epub ahead of print] Doi: 10.1002/jcph.1398
- <http://www.uniprot.org/uniprot/O14980> (Son erişim tarihi 11 Mayıs 2019).
- Huang, W. Y., Yue, L., Qiu, W. S., Wang, L. W., Zhou, X. H., Sun, Y. J. (2009) Prognostic value of CRM1 in pancreas cancer. *Clin Invest Med*, 1, 32(6), E315.
- Inoue, H., Kauffman, M., Shacham, S., Landesman, Y., Yang, J., Evans, C. P., Weiss R. H. (2013) CRM1 blockade by selective inhibitors of nuclear export attenuates kidney cancer growth. *J Urol*, 189, 2317-2326. Doi: 10.1016/j.juro.2012.10.018
- Izaurralde, E., Adam, S. (1998) Transport of macromolecules between the nucleus and the cytoplasm. *RNA*, 4(4), 351-64.

- Kau, T. R., Way, J. C., Silver, P. A. (2004) Nuclear transport and cancer: from mechanism to intervention. *Nat Rev Cancer*, 4, 106-17. Doi: 10.1038/nrc1274
- Kojima, K., Kornblau, S. M., Ruvo, V., Dilip, A., Duvvuri, S., Davis, R. E. Zhang, M., Wang, Z., Coombes, K. R., Zhang, N., Qiu, Y. H., Burks, J. K., Kantarjian, H., Shacham, S., Kauffman, M., Andreeff, M. (2013) Prognostic impact and targeting of CRM1 in acute myeloid leukemia. *Blood*, 121, 4166-4174. Doi: 10.1182/blood-2012-08-447581
- Koyama, M., Matsuura, Y. (2010) An allosteric mechanism to displace nuclear export cargo from CRM1 and RanGTP by RanBP1, *EMBO J*, 29(12), 2002-13. Doi: 10.1038/emboj.2010.89
- Koyama, M., Matsuura, Y. (2010) An allosteric mechanism to displace nuclear export cargo from CRM1 and RanGTP by RanBP1. *EMBO J*, 29(12), 2002-13.
- Kudo, N., Khochbin, S., Nishi, K., Kitano, K., Yanagida, M., Yoshida, M., Horinouchi, S. (1997) Molecular cloning and cell cycle-dependent expression of mammalian CRM1, a protein involved in nuclear export of proteins. *J Biol Chem*, 272 (47), 29742-51. Doi: 10.1074/jbc.272.47.29742
- Kudo, N., Matsumori, N., Taoka, H., Fujiwara, D., Schreiner, E. P., Wolff, B., Yoshida, M., Horinouchi, S. (1999) Leptomycin B inactivates Exportin-1/exportin 1 by covalent modification at acysteine residue in the central conserved region. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 9112-7. Doi: 10.1073/pnas.96.16.9112
- Kutay, U., Guttinger, S. (2005) Leucine-rich nuclear-export signals: born to be weak. *Trends Cell Biol*, 15, 121-4. Doi: 10.1016/j.tcb.2005.01.005
- la Cour, T., Kierner, L., Molgaard, A., Gupta, R., Skriver, K., Brunak, S. (2004) Analysis and prediction of leucine-rich nuclear export signals. *Protein Eng Des Sel*, 17, 527-536. Doi: 10.1093/protein/gzh062
- Landau, D. A., Carter, S. L., Stojanov, P., McKenna, A., Stevenson, K., Lawrence, M. S., Sougnez, C., Stewart, C., Sivachenko, A., Wang, L., Wan, Y., Zhang, W., Shukla, S. A., Vartanov, A., Fernandes, S. M., Saksena G., Cibulskis, K., Tesar, B., Gabriel, S., Hacohen, N., Meyerson, M., Lander, E. S., Neuber, D., Brown, J. R., Getz, G., Wu, C. J. (2013) Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*, 152, 714-726. Doi: 10.1016/j.cell.2013.01.019
- Lapalombella, R., Sun, Q., Williams, K., Tangeman, L., Jha, S., Zhong, Y., Goettl, V., Mahoney, E., Berglund, C., Gupta, S., Farmer, A., Mani, R., Johnson, A. J., Lucas, D., Mo, X., Daelemans, D., Sandanayaka, V., Shechter, S., McCauley, D., Shacham, S., Kauffman, M., Chook, Y. M., Byrd, J. C. (2012) Selective inhibitors of nuclear export show that CRM1/XPO1 is a target in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 120, 4621-4634. Doi: 10.1182/blood-2012-05-429506
- Lapalombella, R., Sun, Q., Williams, K., Tangeman, L., Jha, S., Zhong, Y., Goettl, V., Mahoney, E., Berglund, C., Gupta, S., Farmer, A., Mani, R., Johnson, A.J, Lucas D, Mo X, Daelemans D, Sandanayaka V, Shechter S, McCauley D, Shacham S, Kauffman M, Chook YM, Byrd JC. (2012) Selective inhibitors of nuclear export show that CRM1/XPO1 is a target in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 120(23), 4621-4634. Doi: 10.1182/blood-2012-05-429506
- Lin, D. C., Hao, J. J., Nagata, Y., Xu, L., Shang, L., Meng, X., Sato, Y., Okuno, Y., Varela, A. M., Ding, L. W., Garg, M., Liu, L. Z., Yang, H., Yin, D., Shi, Z. Z., Jiang, Y. Y., Gu, W. Y., Gong, T., Zhang, Y., Xu, X., Kalid, O., Shacham, S., Ogawa, S., Wang, M. R., Koeffler, H. P. (2014) Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet*, 46(5), 467-473. Doi: 10.1038/ng.2935
- Liu, X., Malenfant, P., Reesor, C., et al. (2011) 2p15-p16.1 Microdeletion syndrome: molecular characterization and association of the OTX1 and XPO1 genes with autism spectrum disorders. *Eur J Hum Genet*, 19(12), 1264-1270. Doi:10.1038/ejhg.2011.112
- Liu, Z., Gao, W. (2017) Leptomycin B reduces primary and acquired resistance of gefitinib in lung cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 15, 335, 16-27. Doi: 10.1016/j.taap.2017.09.017
- Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Kaiser, C.A., Krieger, M., Scott, M.P., Zipursky, S.L., Darnell J. (2004) *Molecular Cell Biology*. 5th ed. New York, WH Freeman.
- Matsuyama, A., Arai, R., Yashiroda, Y., Shirai, A., Kamata, A., Sekido, S. (2006) ORFeome cloning and global analysis of protein localization in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Nat Biotechnol*, 24, 841-7. Doi: 10.1038/nbt1222

- Meissner, T., Krause, E., Vinkemeier, U. (2004) Ratjadone and leptomycin B block CRM1-dependent nuclear export by identical mechanisms. *FEBS Lett*, 576(1–2), 27–30. Doi: 10.1016/j.febslet.2004.08.056
- Misteli, T. (2008) Physiological importance of RNA and protein mobility in the cell nucleus. *Histochem Cell Biol*, 129(1), 5–11. Doi: 10.1007/s00418-007-0355-x
- Mutka, S. C., Yang, W. Q., Dong, S. D., Ward, S. L., Craig, D. A., Timmermans, P. B., Murli, S. (2009) Identification of nuclear export inhibitors with potent anticancer activity in vivo. *Cancer Res*, 69(2), 510–517. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0858
- Newlands, E. S., Rustin, G. J., Brampton, M. H. (1996) Phase I trial of elactocin. *Br J Cancer*, 74(4), 648–649.
- Noske, A., Weichert, W., Niesporek, S., Roske A., Buckendahl, A.C., Koch, I., Sehouli, J., Dietel, M., Denkert, C. (2008) Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer. *Cancer*, 15, 112(8), 1733–43. Doi: 10.1002/cncr.23354
- Ossareh-Nazari, B., Bachelierie F., Dargemont C. (1997) Evidence for a role of CRM1 in signal-mediated nuclear protein export. *Science*, 278(5335), 141–4. Doi: 10.1126/science.278.5335.141
- Özdaş, S. (2018) Nuclear entrapment of p33ING1b by inhibition of exportin-1: A trigger of apoptosis in head and neck squamous cell cancer. *Cell Mol Biol (Noisy le Grand)*, 64(5), 66–72. Doi: 10.14715/cmb/2018.64.5.11
- Özdaş, S., Özdaş, T. (2018) Crm1-knockdown by specific small interfering RNA reduces cell proliferation and induces apoptosis in head and neck cancer cell lines. *Turk J Biol*, 42, 2, 132–143. Doi: 10.3906/biy-1711-8
- Paraskeva, E., Izaurralde, E., Bischoff, F. R., Huber, J., Kutay, U., Hartmann, E., Luhrmann, R. and Gorlich, D. (1999) CRM1-mediated recycling of snurportin 1 to the cytoplasm. *J. Cell Biol*, 145(2), 255–264.
- Pemberton, L. F., Bryce, M. P. (2005) Mechanisms of Receptor-Mediated Nuclear Import and Nuclear Export. *Traffic*, 6(3), 187–198. Doi: 10.1111/j.1600-0854.2005.00270.x
- Pernat Drobez, C., Repnik, K., Gorenjak, M., Ferkolj, I., Weersma, R. K., Potocnik, U. (2018) DNA polymorphisms predict time to progression from uncomplicated to complicated Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 30(4), 447–455. Doi: 10.1097/MEG.0000000000001055
- Petosa, C., Schoehn, G., Askjaer, P., Bauer, U., Moulin, M., Steuerwald, U., Soler-Lopez, M., Baudin, F., Mattaj, I. W., Muller, C. W. (2004) Architecture of CRM1/Exportin1 suggests how cooperativity is achieved during formation of a nuclear export complex. *Mol Cell*, 16, 761–775. Doi: 10.1016/j.molcel.2004.11.018
- Pichler, A., Melchior, F. (2002) Ubiquitin-related modifier SUMO1 and nucleocytoplasmic transport. *Traffic*, 3, 381–7. Doi: 10.1034/j.1600-0854.2002.30601.x
- Poon, I. K., Jans, D. A. (2005) Regulation of nuclear transport: central role in development and transformation. *Traffic*, 6, 173–86. Doi: 10.1111/j.1600-0854.2005.00268.x
- Powell, S. M., Zilz, N., Beazer-Barclay, Y., Bryan, T. M., Hamilton, S. R., Thibodeau, S. N. Vogelstein B, Kinzler KW (1992) APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*, 359, 235–7. Doi: 10.1038/359235a0
- Ptasznik, A., Nakata, Y., Kalota, A., Emerson, S. G., Gewirtz, A. M. (2004) Short interfering RNA (siRNA) targeting the Lyn kinase induces apoptosis in primary, and drug-resistant, BCR-ABL1(+) leukemia cells. *Nat Med*, 10(11), 1187–9. Doi: 10.1038/nm1127
- Rensen, W. M., Mangiacasale, R., Ciciarello, M., Lavia, P. (2008) The GTPase Ran: regulation of cell life and potential roles in cell transformation. *Front Biosci*, 1, 13, 4097–121.
- Saito, N., Matsuura, Y. (2013) A 2.1-Å-resolution crystal structure of unliganded CRM1 reveals the mechanism of autoinhibition. *J Mol Biol*, 425, 350–364. Doi: 10.1016/j.jmb.2012.11.014
- Shen, A., Wang, Y., Zhao, Y., Zou, L., Sun, L., Cheng, C. (2009) Expression of CRM1 in human gliomas and its significance in p27 expression and clinical prognosis. *Neurosurgery*, 65(1), 153–9. Doi: 10.1227/01.NEU.0000348550.47441.4B

- Steinmetz, R., Wagoner, H. A., Zeng, P., Hammond J. R., Hannon T. S., Meyers J. L. and Pescovitz, O. H. (2004) Mechanisms regulating the constitutive activation of the Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) Signaling Pathway in ovarian cancer and effect of Ribonucleic Acid Interference for ERK ½ on cancer cell proliferation. *Molecular Endocrinology*, 18, 2570-2582. Doi: 10.1210/me.2004-0082
- Tai, Y. T., Landesman, Y., Acharya, C., Calle, Y., Zhong, M.Y., Cea, M. Tannenbaum, D., Cagnet-ta, A., Reagan, M., Munshi, A. A., Senapedis, W., Saint-Martin, J. R., Kashyap, T., Shacham, S., Kauffman, M., Gu, Y., Wu, L., Ghobrial, I., Zhan, F., Kung, A. L., Schey, S. A., Richardson, P., Munshi, N. C., Anderson, K. C. (2014) CRM1 inhibition induces tumor cell cytotoxicity and impairs osteoclastogenesis in multiple myeloma: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Leukemia*, 28, 155–165. Doi: 10.1038/leu.2013.115
- Turner, J. G., Dawson, J., Sullivan, D. M. (2012) Nuclear export of proteins and drug resistance in cancer. *Biochem Pharmacol*, 83(8), 1021–1032. Doi: 10.1016/j.bcp.2011.12.016
- Turner, J. G., Marchion, D. C., Dawson, J. L., Emmons, M. F., Hazlehurst, L. A., Washausen, P., Sullivan, D. M. (2009) Human multiple myeloma cells are sensitized to topoisomerase II inhibitors by CRM1 inhibition. *Cancer Res*, 69(17), 6899–6905. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0484
- Turner, J. G., Sullivan, D. M. (2008) CRM1-mediated nuclear export of proteins and drug resistance in cancer. *Curr Med Chem*, 15(26), 2648-55. Doi: 10.2174/092986708786242859
- van der Watt, P. J., Leaner, V. D. (2011) The nuclear exporter, Crm1, is regulated by NFY and Sp1 in cancer cells and repressed by p53 in response to DNA damage. *Biochim Biophys Acta*, 1809(7), 316-26. Doi: 10.1016/j.bbagr.2011.05.017
- van der Watt, P. J., Maske, C. P., Hendricks, D. T., Parker, M. I., Denny, L., Govender, D., Birrer, M. J., Leaner, V. D. (2009) The Karyopherin proteins, Crm1 and Karyopherin beta1, are overexpressed in cervical cancer and are critical for cancer cell survival and proliferation. *Int J Cance*, 15, 124(8), 1829-40. Doi: 10.1002/ijc.24146
- van der Watt, P. J., Zemanay W., Govender, D., Hendricks, D. T., Parker, M. I., Leaner, V. D., (2014) Elevated expression of the nuclear export protein, Crm1 (exportin 1), associates with human oesophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*, 32(2), 730-8. Doi: 10.3892/or.2014.3231
- Vogt, P. K., Jiang, H., Aoki, M. (2005) Triple layer control: phosphorylation, acetylation and ubiquitination of FOXO proteins. *Cell Cycle*, 4, 908-13. Doi: 10.4161/cc.4.7.1796
- Wang, A. Y., Weiner, H., Green, M., Chang, H., Fulton, N., Larson, R. A., Odenike, O., Artz, A. S., Bishop, M. R., Godley, L. A. Thirman, M. J., Kosuri, S., Churpek, J. E., Curran, E., Pettit, K., Stock, W., Liu, H. (2018) A phase I study of selinexor in combination with high-dose cytarabine and mitoxantrone for remission induction in patients with acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*, 5, 11(1), 4. Doi: 10.1186/s13045-017-0550-8
- Watson, J. D, Baker, T. A., Bell, S. P., Gann, A., Levine, M., Losick, R. (2004) *Ch9-10, Molecular Biology of the Gene*. 5th ed, Peason Benjamin Cummings, CSHL Press. New York.
- Wente, S. R. (2000) Gatekeepers of the nucleus. *Science*, 288(5470), 1374-7. Doi: 10.1126/science.288.5470.1374
- Wu, C. H., Sahoo, D., Arvanitis, C., Bradon, N., Dill, D. L., Felsher, D. W. (2008) Combined analysis of murine and human microarrays and ChIP analysis reveals genes associated with the ability of MYC to maintain tumorigenesis. *PLoS Genet*, 4(6), e1000090. Doi: 10.1371/journal.pgen.1000090
- Yang X., Cheng L., Yao L., Ren H., Zhang S., Min X., Chen X., Zhang J., Li M. (2014) Involvement of chromosome region maintenance 1 (CRM1) in the formation and progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Med Oncol*, 31(9), 155. Doi: 10.1007/s12032-014-0155-9
- Yao, Y., Dong, Y., Lin, F., Zhao, H., Shen, Z., Chen, P., Sun, Y. J., Tang, L. N., Zheng, S. E. (2009) The expression of CRM1 is associated with prognosis in human osteosarcoma. *Oncol Rep*, 21(1), 229-35. Doi: 10.3892/or_00000213
- Yoneda, Y., Hieda, M., Nagoshi, E., Miyamoto, Y. (1999) Nucleocytoplasmic protein transport and recycling of Ran. *Cell Struct Funct*, 24, 425-33. Doi: 10.1247/csf.24.425

- Yoshimura, M., Ishizawa, J., Ruvolo, V., Dilip, A., Quintas-Cardama, A., McDonnell, T. J., Neelapu, S. S., Kwak, L. W., Shacham, S., Kauffman, M., Tabe, Y., Yokoo, M., Kimura, S., Andreeff, M., Kojima, K. (2014) Induction of p53-mediated transcription and apoptosis by exportin-1 (XPO1) inhibition in mantle cell lymphoma. *Cancer Sci*, 105, 795–801. Doi: 10.1111/cas.12430
- Zhang, K., Wang, M., Tamayo, A.T., Shacham, S., Kauffman, M., Lee, J., Zhang, L., Ou, Z., Li, C., Sun, L., Ford, R. J., Pham, L. V. (2013) Novel selective inhibitors of nuclear export CRM1 antagonists for therapy in mantle cell lymphoma. *Exp Hematol*, 41, 67–78, e4. Doi: 10.1016/j.exp-hem.2012.09.002
- Zheng, Y., Gery, S, Sun, H., Shacham, S., Kauffman, M., Koeffler, H. P. (2014) KPT-330 inhibitor of XPO1-mediated nuclear export has anti-proliferative activity in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemoth Pharm*, 74, 487–495. Doi: 10.1007/s00280-014-2495-8
- Zhou, F., Qiu, W., Yao, R., Xiang, J., Sun, X., Liu, S. Lv, J., Yue, L. (2013) CRM1 is a novel independent prognostic factor for the poor prognosis of gastric carcinomas. *Med Oncol*, 30, 726. Doi: 10.1007/s12032-013-0726-1