

Güncel Biyokimya Çalışmaları VI

Editör
Doğan YÜCEL



© Copyright 2023

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 kâğıt 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	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-399-377-1	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Güncel Biyokimya Çalışmaları VI	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Doğan YÜCEL	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0001-5487-2857	
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin DİLMEN	MED008000
	DOI
	10.37609/akya.2755

Kütüphane Kimlik Kartı

Güncel Biyokimya Çalışmaları VI / editör : Doğan Yücel.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2023.
133 s. : tablo, şekil. ; 160x235
mm. Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786253993771
1. Tıbbi Biyokimya.

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖN SÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 30 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 2700’ü aşkın 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 Laboratuvarında Otoverifikasyon	1
	<i>Oğuzhan ZENGİ</i>	
Bölüm 2	Klinik Laboratuvarlarda Dış Kalite Değerlendirme	15
	<i>Kâmil Taha UÇAR</i>	
Bölüm 3	Klinik Laboratuvarlarda Altı Sigma Yaklaşımı	27
	<i>Kâmil Taha UÇAR</i>	
Bölüm 4	Sepsiste Mediatörler ve Önemi	39
	<i>Harun YILDIZ</i>	
	<i>Berzan EKMEN</i>	
	<i>Makbule Beyza ŞEN</i>	
Bölüm 5	Kanserde Kaşeksi Mekanizması ve Klinik Önemi	53
	<i>Diler US ALTAY</i>	
Bölüm 6	Adipoz Doku Hormonu: Apelin	67
	<i>Kenan GÜÇLÜ</i>	
Bölüm 7	Yeni Bir Miyokin: İrisin	77
	<i>Kenan GÜÇLÜ</i>	
Bölüm 8	Kinürenin Yolağı	87
	<i>Emine Feyza YURT</i>	
Bölüm 9	Glukoz Taşıyıcıları ve Metformin	105
	<i>Makbule Beyza ŞEN</i>	
	<i>Alperen Kutay YILDIRIM</i>	
	<i>Berzan EKMEN</i>	
	<i>Yasemin ATICI</i>	

YAZARLAR

Doç. Dr. Diler US ALTAY

Ordu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

Öğr. Gör. Dr. Yasemin ATICI

Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

Öğr. Gör. Berzan EKMEN

Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Uzm. Dr. Kenan GÜÇLÜ

Kayseri Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü

Arş. Gör. Makbule Beyza ŞEN

Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD

Uzm. Dr. Kâmil Taha UÇAR

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya

Dr. Alperen Kutay YILDIRIM

Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi

Dr Harun YILDIZ

Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Emine Feyza YURT

Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Oğuzhan ZENGİ

Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü

Bölüm 1

TIBBİ BİYOKİMYA LABORATUVARINDA OTOVERİFİKASYON

Oğuzhan ZENGİ¹

GİRİŞ

Hızla gelişen tıbbi tanı alanında, doğru ve zamanında laboratuvar sonuçlarına olan talep hiç bu kadar yüksek olmamıştı. Üretilen laboratuvar test sonuçlarını onaylamak veya reddetmek için otomatik bir süreç olan otoverifikasyonun ortaya çıkışı, laboratuvar tıbbında önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Otoverifikasyon veya ülkemizdeki resmi adıyla onay destek sistemi, laboratuvar uzmanları tarafından oluşturulan, dokümantasyonu yapılan, valide edilen kriterler ve mantıksal algoritmalar kullanılarak test sonuçlarının raporlanması için bir yazılım tarafından gerçekleştirilen otomatikleştirilmiş eylemlerden oluşur. Kriterler basit veya karmaşık olabilir ve birçok farklı parametreyi içerebilir. Sistem, en yüksek düzeyde tutarlılık ve karmaşık algoritmaları verimli bir şekilde işleme yeteneği sunar. Otoverifikasyon uygulaması genellikle otomatik onaylanan test sonuçlarının yüzdesi ile ölçülür. Farklı laboratuvar disiplinleri ve bu disiplinler içindeki çeşitli test ve test grupları farklı otoverifikasyon oranlarına ulaşır. Otoverifikasyonun uygulanması işgücü baskısını önemli ölçüde hafifletir, numune istem raporlama zamanını (TAT) kısaltır ve kaliteyi artırır (1–3). Bu tanım, Otoverifikasyonun amacını, işlevselliğini, karmaşıklığını ve laboratuvar süreçleri üzerindeki etkisini içeren kapsamlı bir anlayış sağlar. Otoverifikasyonun test sonuçlarının raporlanmasında verimliliği, tutarlılığı ve kaliteyi artırmadaki rolünü vurgular. Bir laboratuvarın otoverifikasyon sürecinde izleyeceği yolu temel olarak tanımlayan akış diyagramı Şekil 1’de gösterilmektedir.

¹ Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, oguzhanzengi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4614-5235

ve diğer tıbbi bilgilerle birleştirilerek doktorlara gerçek zamanlı önerilerde bulunabilir. Entegre laboratuvarların sunduğu otoverifiye sonuçlar, KKDS'nin daha kesin ve güvenilir önerilerde bulunmasını sağlayabilir.

Laboratuvar sonuçlarının otoverifikasyonu ile klinik karar destek sistemleri arasında doğrudan bir entegrasyon, teşhis sürecini hızlandırabilir, hataları azaltabilir ve tedavi yöntemlerinin seçimini optimize edebilir. Örneğin, bir hastanın laboratuvar sonuçları belirli bir patolojiyi gösteriyorsa, KKDS otomatik olarak ilgili kılavuzlara veya tedavi protokollerine yönlendirme yapabilir.

Teknolojik ilerlemeler, laboratuvar tıbbının sadece kendi içinde değil, aynı zamanda genel sağlık sistemi içinde de entegre ve otomatize edilmesini zorunlu kılmaktadır. Otoverifikasyon ve klinik karar destek sistemleri arasındaki bu entegrasyon, hem sağlık profesyonelleri için hem de hastalar için daha hızlı, daha doğru ve daha etkili bir tedavi süreci vaat etmektedir.

KAYNAKÇA

1. Clinical & Laboratory Standards Institute [Internet]. [a.yer 13 Ağustos 2023]. AU-TO10AE: Autoverification of Clinical Lab Test Results. Erişim adresi: <https://clsi.org/standards/products/automation-and-informatics/documents/auto10/>
2. Clinical & Laboratory Standards Institute [Internet]. [a.yer 13 Ağustos 2023]. AUTO-15Ed1 | Autoverification of Medical Laboratory Results for Specific Disciplines, 1st Edition. Erişim adresi: <https://clsi.org/standards/products/automation-and-informatics/documents/auto15/>
3. Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi; Onay Destek Sistemi yayınlanmıştır. [İnternet]. [a.yer 18 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://shgmtetikikdb.saglik.gov.tr/TR,32674/akilci-laboratuvar-kullanimi-projesi-onay-destek-sistemi-yayinlanmistir.html>
4. Nuanin S. Autoverification Improved Process Efficiency, Reduced Staff Workload, and Enhanced Staff Satisfaction Using a Critical Path for Result Validation. *Siriraj Med J*. 15 Haziran 2020;72(4):296-306.
5. Can Çubukçu H, Vanstapel F, Thelen M, Bernabeu-Andreu FA, Van Schroyen Lantman M, Brugnoli D, vd. Improving the laboratory result release process in the light of ISO 15189:2012 standard. *Clin Chim Acta*. Kasım 2021;522:167-73.
6. Randell EW, Yenice S. Delta Checks in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 17 Şubat 2019;56(2):75-97.
7. Markus C, Tan RZ, Loh TP. Evidence-based approach to setting delta check rules. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 02 Ocak 2021;58(1):49-59.
8. Zhu J, Wang H, Wang B, Hao X, Cui W, Duan Y, vd. Combined strategy of knowledge-based rule selection and historical data percentile-based range determination to improve an autoverification system for clinical chemistry test results. *J Clin Lab Anal* [Internet]. Şubat 2022 [a.yer 15 Ağustos 2023];36(2). Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.24233>

Bölüm 2

KLİNİK LABORATUVARLARDA DIŞ KALİTE DEĞERLENDİRME

Kâmil Taha UÇAR¹

GİRİŞ

Klinik laboratuvarlar, klinik kararların verilmesinde ve tedavi süreçlerinin takip edilmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar (1). Bu bağlamda laboratuvarların sonuç güvenliğine önem vermesi hem hasta güvenliğinin hem de tıbbi kararların doğruluğunun güçlendirilmesine yardımcı olacaktır (2). Test analiz süreçlerinin değerlendirilmesi ve takip edilmesi amacıyla Lundberg'in Beyin-Beyin döngüsü temelinde Preanalitik, Analitik ve Postanalitik süreçler tanımlanmıştır (3). Bu fazlar kısaca açıklanacak olursa; Preanalitik süreç test istemiyle başlar, analiz edilecek örneğin alımı, laboratuvara ulaşımı ve analiz öncesi işlemler (örnek kabulü, örnek kalitesinin kontrolü, santrifüj...) dâhil olacak şekilde örneğin cihazda analiz edilmesine kadar geçen süreçtir. Analitik süreç, testin cihazda analiz edilmesini kapsar. Postanalitik süreç, test sonucunun hekime/hastaya raporlanmasını içerir (4).

Bütün bu süreçlerin yakından takip edilmesi, laboratuvar kalite yönetimi için olmazsa olmaz şartlardan birisidir (5). Bu değerlendirmeler içerisinde süreçlere göre hatalar değerlendirildiği zaman analitik süreçten kaynaklanan hataların tüm hataların %7-13'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (6). Analitik hataların diğer süreç hatalarına göre daha düşük oranda görülmesiyle birlikte, test sonucunun doğruluğunun en önemli göstergesi analitik süreç doğruluğudur, çünkü buradaki bir hata sonuçları direkt olarak etkilemektedir (7).

Laboratuvarın analitik süreç kontrolü amacıyla kullanabileceği iki farklı kalite kontrol sistemi yaklaşımı bulunmaktadır. Bunlardan ilki her gün analiz öncesi çalışılan ve testlerin önceden bilinen konsantrasyonlarda bulunduğu örnekler üzerinden sürdürülen İç Kalite Kontrol (İKK) yaklaşımıdır (8). Laboratuvarlar, İKK'da tespit ettikleri sorunları çözmeden analize başlamazlar. İKK; her gün

¹ Uzm. Dr., İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, E-mail: drktahauca@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5875-5954

ilgili testin takibi olarak sıralanabilir (29). Klinik laboratuvarların DKD'yi kalite yönetimine uygun şekilde yerleştirmelerinin hem kalite yönetimi uygulamalarını kolaylaştıracığı hem de analitik hataları en aza indireceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Plebani M, Laposata M, Lippi G. Driving the route of laboratory medicine: a manifesto for the future. *Intern Emerg Med*. 2019 Apr;14(3):337–40. doi: 10.1007/s11739-019-02053-z
2. Lippi G, Simundic AM. Total quality in laboratory diagnostics. It's time to think outside the box. *Biochem Medica*. 2010;5–8. doi: 10.11613/BM.2010.001
3. Lundberg GD. Acting on Significant Laboratory Results. *JAMA*. 198;245(17):1762–3. doi: 10.1001/jama.1981.03310420052033
4. Plebani M, Lippi G. Closing the brain-to-brain loop in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(7): 1131–1133. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.617>
5. ISO 15189:2022. Medical laboratories — Requirements for quality and competence. Geneva: International Organization for Standardization (ISO), 2022.
6. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med CCLM* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2021 Feb 11];44(6). Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2006.44.issue-6/cclm.2006.123/cclm.2006.123.xml>
7. Carraro P, Plebani M. Errors in a Stat Laboratory: Types and Frequencies 10 Years Later. *Clin Chem*. 2007 Jul 1;53(7):1338–42.
8. Loh TP, Lim CY, Sethi SK, Tan RZ, Markus C. Advances in internal quality control. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2023 May 17;1–16.
9. Coskun A, Theodorsson E, Oosterhuis WP, Sandberg S. Measurement uncertainty for practical use. *Clin Chim Acta*. 2022 Jun;531:352–60.
10. David James, Darren Ames, Berenice Lopez, Rachel Still, Wiliam Simpson, Patrick Twomey. External quality assessment: best practice. *J Clin Pathol*. 2014 Aug 1;67(8):651.
11. Badrick T. Integrating quality control and external quality assurance. *Clin Biochem*. 2021 Sep;95:15–27.
12. CLSI. Using Proficiency Testing and Alternative Assessment to Improve Medical Laboratory Quality. 3rd ed. CLSI guideline QMS24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
13. Miller WG. The role of proficiency testing in achieving standardization and harmonization between laboratories. *Clin Biochem*. 2009 Mar;42(4–5):232–5.
14. Belk WP, Sunderman FW. A Survey of the Accuracy of Chemical Analyses in Clinical Laboratories. *Am J Clin Pathol*. 1947 Nov 1;17(11):853–61.
15. CLIA regulations. <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA>. [Accessed et: 7 July 2023].
16. Revision of the “Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations – Rili-BAEK” (unauthorized translation). *LaboratoriumsMedizin*. 2015 Mar 1;39(1):26–69.
17. Miller WG, Jones GR, Horowitz GL, Weykamp C. Proficiency Testing/External Quality Assessment: Current Challenges and Future Directions. *Clin Chem*. 2011 Dec 1;57(12):1670–80.

18. ISO 13528:2022. Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison. Geneva: International Organization for Standardization (ISO), 2022.
19. Noble MA. Does external evaluation of laboratories improve patient safety? Clin Chem Lab Med [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2023 Aug 12];45(6). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2007.166/html>
20. Steindel SJ, Howanitz PJ, Renner SW; College of American Pathologists. Reasons for proficiency testing failures in clinical chemistry and blood gas analysis: a College of American Pathologists Q-Probes study in 665 laboratories. Arch Pathol Lab Med. 1996 Dec;120(12):1094-101. PMID: 15456173.
21. Zhao H, Zhang C, Zeng J, et al. Analysis of error sources for routine chemistry external quality assessment program in China. Chin J Lab Med. 2016;39:376-379.
22. Li T, Zhao H, Zhang C, Wang W, He F, Zhong K, et al. Reasons for Proficiency Testing Failures in Routine Chemistry Analysis in China. Lab Med. 2019 Jan 1;50(1):103-10.
23. Mercan F, Serdar MA, Senes M, Konukoglu D, İnal TC, Alatas Ö, et al. National External Quality Assessment follow-up: 2010-2017 Turkish experience. Turk J Biochem. 2019 Feb 25;44(1):1-8.
24. Hautman D. What to do with Proficiency Testing Failures? 2016;
25. Kristensen GBB, Meijer P. Interpretation of EQA results and EQA-based trouble shooting. Biochem Medica. 2017;49-62.
26. Theodorsson E, Magnusson B, Leito I. Bias in clinical chemistry. Bioanalysis. 2014 Nov;6(21):2855-75.
27. Carobene A, Franzini C, Ceriotti F. Comparison of the results from two different External Quality Assessment Schemes supports the utility of robust quality specifications. cclm. 2011 Jul 1;49(7):1143-9.
28. College of American Pathologists. Troubleshooting Guide for Proficiency Testing Data. <https://uatcap.objects.frb.io/documents/troubleshooting-guide-for-pt-testing-data-2018.pdf>. Erişim tarihi: 10 Temmuz 2023.
29. De La Salle B, Meijer P, Thomas A, Simundic AM. Special issue on External Quality Assessment in Laboratory Medicine – current challenges and future trends. Biochem Medica. 2017;19-22.

Bölüm 3

KLİNİK LABORATUVARLARDA ALTI SİGMA YAKLAŞIMI

Kâmil Taha UÇAR¹

GİRİŞ

Klinik laboratuvarlar tarafından raporlanan sonuçlar, klinisyenlerin hastalarıyla ilgili aldıkları klinik kararları önemli ölçüde etkilemektedir ve bu sebeple hasta güvenliğini doğrudan ilgilendirmektedir (1). Dolayısıyla, raporlanan test sonuçlarını etkileyebilecek olan tüm hatalar hasta güvenliği açısından titizlikle incelenmeli ve takip edilmelidir (2). Test sonuçlarının raporlanmasına yönelik bir kavram olan toplam test süreci (TTS); preanalitik, analitik ve postanalitik evrelerden oluşur (3). TTS’de görülen laboratuvar hatalarının yaklaşık %7-13’ü analitik evreyle ilişkilendirilmektedir (4). İn vitro tanı araçları teknolojisindeki, laboratuvar otomasyon sistemlerindeki ve analitik kalite göstergelerinin tanımlanması ve takibindeki gelişmeler, analitik evrede gözlenen hataları azaltmış ve test sonuçlarının güvenilirliğini güçlendirmiştir (5).

Kalite yönetimi, laboratuvarlarda hasta güvenliğinin sağlanmasında olmazsa olmazdır ve TTS’nin her evresini kapsamalıdır (6). Bununla birlikte, her ne kadar analitik hata oranlarının daha az görüldüğü belirtilse de, bir laboratuvardaki kalite yönetimi esas olarak analitik kaliteye odaklanmalıdır. Analitik bir hata sebebiyle yanlış bir test sonucu elde edildiği zaman diğer evrelerdeki kalite yönetimi yaklaşımlarının önemi ikinci planda kalabilir (7).

Laboratuvarların analitik kalite yönetimi için risk temelli bir yaklaşım geliştirmesi ve bu sayede hasta güvenliğini tehdit edebilecek sorunları öngörüp düzeltmesi esastır (8). Bu bölümde klinik laboratuvarların analitik kalite yönetimi araçlarından birisi olan Altı Sigma yaklaşımı ele alınacaktır.

¹ Uzm. Dr., İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, E-mail: drktahaucar@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5875-5954

için önerilen formül: $SM = CV_I / CV_A$ şeklindedir. Bu iki yeni yaklaşımın kullanılması ve yeni önerilerle geliştirilmesiyle beraber; laboratuvar kalite yönetiminde Altı Sigma kullanımının daha fazla önemleneceği ve yaygınlaşacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Altı Sigma, laboratuvar uzmanları tarafından hem analitik performansın hem de laboratuvar hatalarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek güncel bir kalite yönetim aracıdır. Laboratuvarlar bu yaklaşımdan güncel durum değerlendirmesi ve süreçlerin takibinde faydalanabilirler. SM hesabında en önemli değişken TA seçimidir, bu sebeple laboratuvarların TA seçimi yaparken risk analizi ve teste özgü seçim yapmaları önerilmektedir. Klinik laboratuvarların hasta güvenliğine olan katkısı, Altı Sigma yaklaşımıyla daha güçlü hale gelecektir.

KAYNAKÇA

1. Plebani M, Laposata M, Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. Clin Chim Acta. 2019;489:49–52. doi: 10.1016/j.cca.2018.11.021
2. Sciacovelli L, Lippi G, Sumarac Z, et al. Quality Indicators in Laboratory Medicine: the status of the progress of IFCC Working Group “Laboratory Errors and Patient Safety” project. Clin Chem Lab Med. 2017;55(3): 348-357. doi: 10.1515/cclm-2016-0929
3. Lundberg GD. Acting on Significant Laboratory Results. JAMA. 1981;245(17):1762–3. doi: 10.1001/jama.1981.03310420052033
4. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med. 2006;44(6): 750-759. doi: 10.1515/CCLM.2006.123
5. Stankovic AK. The laboratory is a key partner in assuring patient safety. Clin Lab Med. 2004;24(4):1023–35. doi: 10.1016/j.cll.2004.05.017
6. ISO 15189:2022. Medical laboratories — Requirements for quality and competence. Geneva: International Organization for Standardization (ISO), 2022.
7. Njoroge SW, Nichols JH. Risk Management in the Clinical Laboratory. Ann Lab Med. 2014;34(4):274–8. doi: 10.3343/alm.2014.34.4.274
8. CLSI. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions. 4th ed. CLSI guideline C24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
9. Chassin MR. Is Health Care Ready for Six Sigma Quality? Milbank Q. 1998;76(4):565–91. doi: 10.1111/1468-0009.00106
10. Brussee Warren. Statistics for Six Sigma made easy! New York: McGraw-Hill; 2004.
11. Oosterhuis WP, Coskun A. Sigma metrics in laboratory medicine revisited: We are on the right road with the wrong map. Biochem Med. 2018;28(2):020503. doi: 10.11613/BM.2018.020503
12. Coskun A, Serteser M, Ünsal I. Sigma metric revisited: True known mistakes. Bioc hem Med. 2019;29(1):142–8. doi: 10.11613/BM.2019.010902
13. Harry M, Schroeder R. Six Sigma, the breakthrough management strategy revolutionizing the world's top corporations. New York: Currency;2005

14. Westgard S, Bayat H, Westgard JO. Analytical Sigma metrics: A review of Six Sigma implementation tools for medical laboratories. *Biochem Medica*. 2018;28(2):020502. doi: 10.11613/BM.2018.020502
15. Coskun A, Serteser M, Kilercik M, et al. A new approach to calculating the Sigma Metric in clinical laboratories. *Accreditation Qual Assur*. 2015;20(2):147–52. doi: 10.1007/s00769-015-1113-8
16. Psychogios AG, Tsironis LK. Towards an integrated framework for Lean Six Sigma application: Lessons from the airline industry. *Total Qual Manag Bus Excell*. 2012 1;23(3–4):397–415. doi: 10.1080/14783363.2011.637787
17. Hoefsmits PC, Schretlen S, Burchell G, et al. Can Quality Improvement Methodologies Derived from Manufacturing Industry Improve Care in Cardiac Surgery? A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(18):5350. doi: 10.3390/jcm11185350
18. Tlapa D, Tortorella G, Fogliatto F, et al. Effects of Lean Interventions Supported by Digital Technologies on Healthcare Services: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9018. doi: 10.3390/ijerph19159018
19. Wackers E, Stadhouders N, Heil A, et al. Hospitals Bending the Cost Curve With Increased Quality: A Scoping Review Into Integrated Hospital Strategies. *Int J Health Policy Manag*. 2021;1. doi: 10.34172/ijhpm.2021.168
20. Nevalainen D, Berte L, Kraft C, et al. Evaluating Laboratory Performance on Quality Indicators With the Six Sigma Scale. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(4):516–9. doi: 10.5858/2000-124-0516-ELPOQI
21. Westgard JO. Six Sigma: Quality Design and Control Processes. <http://www.westgard.com/lesson67.htm> [Accessed at: 15 June 2023].
22. 2024 CLIA Proposed Acceptance Limits for Proficiency Testing. <https://www.westgard.com/2024-clia-requirements.htm>. [Accessed at 25 June 2023].
23. Aarsand AK, Fernandez-Calle P, Webster C, Coskun A, Gonzales-Lao E, Diaz-Garzon J, Jonker N, Simon M, Braga F, Perich C, Boned B, Marques-Garcia F, Carobene A, Aslan B, Sezer E, Bartlett WA, Sandberg S. The EFLM Biological Variation Database. <https://biologicalvariation.eu/> [Accessed at: 25 June 2023].
24. Wauthier L, Di Chiaro L, Favresse J. Sigma metrics in laboratory medicine: A call for harmonization. *Clin Chim Acta*. 2022;532:13–20. doi: 10.1016/j.cca.2022.05.012
25. Keleş M. Evaluation of the clinical chemistry tests analytical performance with Sigma Metric by using different quality specifications - Comparison of analyser actual performance with manufacturer data. *Biochem Medica*. 2022;32(1):39–50. doi: 10.11613/BM.2022.010703
26. Westgard JO, Westgard SA. Total analytic error. From concept to application. <https://www.aacc.org/cln/articles/2013/september/total-analytic-error> [Accessed at: 27 June 2023].
27. Westgard JO, Bayat H, Westgard SA. *Advanced QC Strategies Risk-Based Design for Medical Laboratories*. 1st Edition. Madison WI: Westgard QC, Inc. 2000.
28. Westgard JO, Westgard SA. Quality control review: implementing a scientifically based quality control system. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2016;53(1):32–50. doi:10.1177/0004563215597248
29. Westgard JO, Bayat H, Westgard SA. Planning Risk-Based SQC Schedules for Bracketed Operation of Continuous Production Analyzers. *Clin Chem*. 2018;64(2):289–96. doi: 10.1373/clinchem.2017.278291

30. Lippi G, editor. Hemolysis: an unresolved dispute in laboratory medicine. Berlin: De Gruyter; 2012.
31. Oosterhuis WP, Severens MJ. Performance specifications and six sigma theory: Clinical chemistry and industry compared. Clin Biochem. 2018;57:12–7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.04.002
32. Badrick T. Biological variation: Understanding why it is so important? Pract Lab Med. 2021;23:e00199. doi: 10.1016/j.plabm.2020.e00199

Bölüm 4

SEPSİSTE MEDIATÖRLER ve ÖNEMİ

Harun YILDIZ¹
Berzan EKMEN²
Makbule Beyza ŞEN³

1. GİRİŞ

Sepsis vücudun enfeksiyona karşı verdiği cevaptır ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hastanede ölüm nedenlerinde ilk sıralarda yer almakta ve ülkeler için ciddi bir maliyete neden olmaktadır. Amerika'da yılda ortalama 750 000 sepsis vakası görülmektedir ve yılda ortalama 215 000 ölüm (tüm ölümlerin %9.3'ü) sepsisten kaynaklanmaktadır. Bu da yılda 16 milyar doları aşan bir maliyete neden olmaktadır (1).

Sepsis tanımları 2016 yılına kadar sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerine dayanıyordu. SIRS vücudun enfeksiyon ve/veya enfeksiyon dışı etkenlere vücudun verdiği enflamatuvar yanıtı denilmektedir (2).

Eski tanımlamalarda SIRS kriterlerine ilaveten enfeksiyon şüphesi de varsa sepsis denilmekteydi. Bu klinik tabloya organ disfonksiyonu ve sıvı resüsitasyonuna cevap veren hipotansiyon varsa şiddetli sepsis, eğer sıvı resüsitasyonu yetmiyor , inotrop ihtiyacı varsa septik şok denilmekteydi (3).

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu (SIRS) (1): Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$

Kalp atım hızı $>90/\text{dk}$

Solunum sayısı $>20/\text{dk}$ ya da arteriyel $\text{CO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ Lökosit sayısı $>12.000/\text{mm}^3$ ya da $<4.000/\text{mm}^3$

¹ Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, dr.harunyildiz@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-1918-2575

² Öğr. Gör., Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID iD: 0000-0001-6260-6196

³ Arş. Gör., Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD, ORCID iD: 0000-0003-4015-5595

ve eksojen vazopressörlere karşı vazomotor yanıtın belirlenmesinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca NO, miyokard fonksiyonunu derinden etkiler ve muhtemelen miyokard depresan maddesi olarak görev yapan son araçtır. NO'nun septik hastada kardiyovasküler fonksiyondaki bu merkezi rolünün tanınması, NO konsantrasyonunu değiştirme girişimlerini teşvik etmiştir (49).

KAYNAKÇA

1. Seremet Keskin, A. (2020). Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu Ve Septik Şok Belirtileri Olan Hastalarda Prokalsitoninin Tanısal Ve Prognostik Değeri. *Gevher Nesi-be Journal*, 5(8), 45–52. doi: 10.46648/gnj.101
2. Bone, R.C., Bak, R.A., Cerra, F.B., Dellinger, R.P., Fein, A.M., Knaus, W.A., ve Sibbald, W.J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6), 1644- 1655.
3. De, O.R. (2010). Toplum Kökenli Sepsis: 125 Olgunun Retrospektif İncelenmesi. *15(1)*, 11–15.
4. Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S.M ... ve Moreno, R. (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 41, 580-637.
5. Seymour, C.W., Liu, V.X., Iwashyna, T.J., Brunkhorst, F.M., Rea, T.D., Scherag, A., ... ve Deutschman, C.S. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 762-774.
6. Garnacho-Montero, J. et al. (2014). Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C- reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit. Care*, 18(3), 1–9. doi: 10.1186/cc13908.
7. Charles, P. E. et al. (2008). Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram-negative or gram-positive bacteria. *BMC Infect. Dis.*, 8, 1–8. doi: 10.1186/1471-2334-8-38.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2018). Hospital Toolkit for Adult Sepsis Surveillance.
9. Tan, M., Lu, Y., Jiang, H., ve Zhang, L. (2019). The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J. Cell. Biochem.*, 120(4), 5852–5859. doi: 10.1002/jcb.27870.
10. Schuetz, P. (2011). Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions. *Arch. Intern. Med.*, 171(15), 1322. doi: 10.1001/archinternmed.2011.318.
11. Jensen, J. U., Heslet, L., Jensen, T. H., Espersen, K., Steffensen, P., ve Tvede, M. (2006). Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit. Care Med.*, 34(10), 2596–2602. doi: 10.1097/01.CCM.0000239116.01855.61.
12. Lippi, G. (2019). Sepsis biomarkers: Past, present and future. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 57(9), 1281–1283. doi: 10.1515/cclm-2018-1347.

13. Fuller, B.M., ve Dellinger, R.P. (2012). Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*, 18(3), 267-272.
14. Huckabee, W.E. (1961). Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *Am J Med*, 30, 833-839.
15. Huckabee, W.E. (1961). Abnormal resting blood lactate. II. Lactic acidosis. *Am J Med*, 30, 840-848.
16. Borregaard, N., ve Herlin, T. (1982). Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis. *J Clin Invest*, 70(3), 550-557.
17. Dugas, A.F., Mackenhauer, J., Saliccioli, J.D., Cocchi, M.N., Gautam, S., ve Donnino, M.W. (2012). Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressors in septic shock. *J Crit Care*, 27(4), 344-350.
19. Mallat, J., Rahman, N., Hamed, F., Hernandez, G., ve Fischer, M.O. (2022). Pathophysiology, mechanisms, and managements of tissue hypoxia. *AnaesthesiaCritical Care and Pain Medicine*, 41(4), 101087. doi: 10.1016/j.accpm.2022.101087.
20. Schumacker, P.T., ve Samsel, R.W. (1989). Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues: physiology and pathophysiology. *Crit Care Clin*, 5(2), 255-269.
- Tejero, J., Shiva, S., ve Gladwin, M.T. (2019). Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiol. Rev.*, 99(1), 311–379. doi:10.1152/physrev.00036.2017.
21. Huang, J.B., Chen, Z.R., Yang, S.L., ve Hong, F.F. (2023). Nitric Oxide Synthases in Rheumatoid Arthritis. *Molecules*, 28(11), 4414.
22. Giroud, C., Moreau, M., Mattioli, T.A., Balland, V., Boucher, J.L., Xu-Li, Y. (2010). Role of Arginine Guanidinium Moiety in Nitric-oxide Synthase Mechanism of Oxygen Activation. *Journal of Biological Chemistry*, 285(10), 7233–7245.
23. Tejero, J., Shiva, S., ve Gladwin, M.T. (2019). Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiol Rev*, 99(1), 311–79.
24. Hauser, B., Radermacher, P., Thiemermann, C., Matejovic, M. (2004). NITRIC OXIDE, BACTERIA, AND HOST DEFENSE IN SEPSIS: WHO NEEDS WHAT? *Shock*, 22(6), 588– 590.
25. Tay, J.E.F., Ulaganathan, V., Kua, G.Y.L., Adan, M.A., Lim, S.Y. (2022). Nutritional Status of Orang Asli in Malaysia. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 29(3), 17–29.
26. Luo, Y., Zhu, Y., Basang, W., Wang, X., Li, C., Zhou, X. (2021). Roles of Nitric Oxide in the Regulation of Reproduction: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12.
27. Liy, P.M., Puzi, N.N.A., Jose, S., Vidyadaran, S. (2021). Nitric oxide modulation in neuroinflammation and the role of mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med*, 246(22), 2399–406.
28. Lambden, S. (2019). Bench to bedside review: therapeutic modulation of nitric oxide in sepsis—an update. *Intensive Care Med Exp*, 7(1), 64.
29. Król, M., Kepinska, M. (2020). Human Nitric Oxide Synthase—Its Functions, Polymorphisms, and Inhibitors in the Context of Inflammation, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*, 22(1), 56.
30. Zhou, L., Zhu, D.Y. (2009). Neuronal nitric oxide synthase: Structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*, 20(4), 223–30.
31. Yuyun, M.F., Ng, L.L., Ng, G.A. (2018). Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc Res*, 119, 7–12.

32. Cinelli, M.A., Do, H.T., Miley, G.P., Silverman, R.B. (2020). Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*, 40(1), 158–89.
33. Hu, S., Pi, Q., Xu, X., Yan, J., Guo, Y., Tan, W., et al. (2021). Disrupted eNOS activity and expression account for vasodilator dysfunction in different stage of sepsis. *Life Sci*, 264, 118606.
34. Hu, S., Pi, Q., Luo, M., Cheng, Z., Liang, X., Luo, S., et al. (2021). Contribution of the NLRP3/IL-1 β axis to impaired vasodilation in sepsis through facilitation of eNOS proteolysis and the protective role of melatonin. *Int Immunopharmacol*, 93, 107388.
35. Tenopoulou, M., Doulias, P.T. (2020). Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res*, 9, 1190.
36. Wei, J.X., Jiang, H.L., Chen, X.H. (2023). Endothelial cell metabolism in sepsis. *World J Emerg Med*, 14(1), 10.
37. Luo, M., Luo, S., Cheng, Z., Yang, X., Lv, D., Li, X., et al. (2020). Tubeimoside I improves survival of mice in sepsis by inhibiting inducible nitric oxide synthase expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 126, 110083.
38. Wilmes, V., Scheiper, S., Roehr, W., Niess, C., Kippenberger, S., Steinhorst, K., et al. (2020). Increased inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in human myocardial infarction. *Int J Legal Med*, 134(2), 575–81.
39. Sharawy, N., Lehmann, C. (2020). Molecular mechanisms by which iNOS uncoupling can induce cardiovascular dysfunction during sepsis: Role of posttranslational modifications (PTMs). *Life Sci*, 255, 117821.
40. Tuteja, N., Chandra, M., Tuteja, R., Misra, M.K. (2004). Nitric Oxide as a Unique Bioactive Signaling Messenger in Physiology and Pathophysiology. *J Biomed Biotechnol*, 2004(4), 227–37. Kourosh-Arami, M., Hosseini, N., Mohsenzadegan, M., Komaki, A., Joghataei, M.T. (2020). Neurophysiologic implications of neuronal nitric oxide synthase. *Rev Neurosci*, 31(6), 617–36. Winkler, M.S., Kluge, S., Holzmann, M., Moritz, E., Robbe, L., Bauer, A., ... et al. (2017). Markers of nitric oxide are associated with sepsis severity: an observational study. *CritCare*, 21(1), 189.
41. Chandra, A., Enkhbaatar, P., Nakanob, Y., Traber, L.D., Traber, D.L. (2006). SEPSIS: EMERGING ROLE OF NITRIC OXIDE AND SELECTINS. *Clinics*, 61(1), 71–76.
42. Saha, B.K., Burns, S.L. (2020). The Story of Nitric Oxide, Sepsis and Methylene Blue: A Comprehensive Pathophysiologic Review. *Am J Med Sci*, 360(4), 329–37. Ataei Atabadi, E., Golshiri, K., Jüttner, A., Krenning, G., Danser, A.H.J., Roks, A.J.M. (2020). Nitric Oxide-cGMP Signaling in Hypertension. *Hypertension*, 76(4), 1055–68.
43. Spiller, F., Oliveira Formiga, R., Fernandes da Silva Coimbra, J., Alves-Filho, J.C., Cunha, T.M., Cunha, F.Q. (2019). Targeting nitric oxide as a key modulator of sepsis, arthritis and pain. *Nitric Oxide*, 89, 32–40.
44. Serreli, G., Deiana, M. (2023). Role of Dietary Polyphenols in the Activity and Expression of Nitric Oxide Synthases: A Review. *Antioxidants*, 12(1), 147.
45. Wardi, G., Brice, J., Correia, M., Liu, D., Self, M., & Tainter, C. (2020). Demystifying Lactate in the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*, 75(2), 287–298.
46. Symeonides, S., & Balk, R. A. (1999). Nitric oxide in the pathogenesis of sepsis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 13(2), 449–463.

Bölüm 5

KANSERDE KAŞEKSİ MEKANİZMASI VE KLİNİK ÖNEMİ

Diler US ALTAY¹

GİRİŞ

“Kaşeksi” terimi, Yunanca kakos (kötü) ve hexis (alışkanlık, durum) sözcüklerinden türemiştir. Kaşeksi; kanser, kronik kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalıklarla yakından ilişkili olup, özellikle azalmış iskelet kası kütlesi ile karakterizedir. Kanser hastalarının %80’inde geç evrede ortaya çıkan kaşeksiden ölüm (tümörün kendisinden ziyade) %20-30 civarındadır. Gastrointestinal sistem (GIS) ve akciğer (AC) kanseri olan hastalarda erken dönemde ortaya çıkan kaşeksi, ileri evre kanseri olan hastalarda oldukça yaygındır. Azalmış iskelet kası kütlesi ile birlikte kilo kaybı kanser kaşeksisinin karakteristik semptomudur. Beslenme takviyesi tek başına kaşeksiyi iyileştiremez, bu nedenle sitokinler ve tümör kaynaklı moleküller kanser kaşeksisinde dikkat çekmektedir. 2011 yılında gerçekleşen konsensusta kaşeksinin tanımı için ortak bir karara varılmış ardından bu konu ile ilgili araştırmaların sayısında önemli ölçüde artış olmuştur. Kaşeksi gelişiminde birden çok etiyoloji yer almakta olup patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde kaşeksi için onaylı az sayıda standart tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu yazı ile amaçlanan kanser kaşeksisinin mekanizması ve klinik önemini açığa kavuşturmaktır.

KAŞEKSİ

“Cachexia (Kaşeksi)” terimi, Yunanca kakos (kötü) ve hexis (alışkanlık, durum) kelimelerinden gelmektedir (1). Kaşeksi, yetersiz beslenme (malnutrisyon) nedeniyle tükenme olarak tanımlanır (2). Kanser, kronik kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalıklarla yakından ilişkili olup, azalmış iskelet kası kütlesi ile karakterizedir. Azalmış iskelet kası kütlesi ile birlikte kilo kaybı, kanser kaşeksinin karakteristik bir semptomudur

¹ Doç. Dr., Ordu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, surelid@hotmail.com,
ORCID iD: 0000-0002-0465-8403

KAYNAKLAR

1. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG)“cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. Clin. Nutr.; 2010; 29:154–159. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004
2. Bennani-Baiti N, Walsh, D. What is cancer anorexia-cachexia syndrome? A historical perspective. J. R. Coll. Physicians Edinb; 2009; 39: 257–262.
3. Argiles JM, Busquets S, Stemmler B, et al. Cancer cachexia: Understanding the molecular basis. Nat. Rev. Cancer 2014; 14: 754–762. doi: 10.1038/nrc3829.
4. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, et al. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. Cancer J. Clin. 2018; 68:377–386. doi: 10.3322/caac.21489.
5. Fearon KC, Glass DJ & Guttridge DC. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways. Cell. Metab. 2012; 16:153–166. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.011.
6. Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. Genes Dev. 2016; 30:489–501. doi: 10.1101/gad.276733.115.
7. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. Lancet Oncol. 2011;12: 489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
8. Wakabayashi H, Arai H & Inui A. The regulatory approval of anamorelin for treatment of cachexia in patients with non-smallcell lung cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, and colorectal cancer in Japan: Facts and numbers. J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021; 12:14–16. doi: 10.1002/jcsm.12675.
9. Rausch V, Sala V, Penna F, et al. Understanding the common mechanisms of heart and skeletal muscle wasting in cancer cachexia. Oncogene 2021; 10:1–13. doi: 10.1038/s41389-020-00288-6.
10. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. J. Clin. Oncol. 2020; 38:2438–2453. doi: 10.1200/JCO.20.00611.
11. Farkas J, von Haehling S, Kalantar-Zadeh K, et al. Cachexia as a major public health problem:Frequent, costly, and deadly. J. Cachex-Sarcopenia Muscle 2013;4: 173–178. doi: 10.1007/s13539-013-0105-y.
12. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: A new definition. Clin. Nutr. 2008; 27:793–799. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.
13. Zhou T, Wang B, Liu H, et al. Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients. J. Cachex-Sarcopenia Muscle 2018; 9: 306–314. doi: 10.1002/jcsm.12275.
14. Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. Cancer Cachexia in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Available online: <https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care/cancer-cachexia-in-adult-patients> (accessed on 2 June 2021).
15. Nishikawa H, Enomoto H, Nishiguchi S, et al. Sarcopenic Obesity in Liver Cirrhosis: Possible Mechanism and Clinical Impact. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 1917. doi: 10.3390/ijms22041917.
16. Aapro M, Arends J, Bozzetti F, et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: A position paper of a European School of Oncology Task Force. Ann. Oncol. 2014; 25: 1492–1499. doi: 10.1093/annonc/mdu085.

17. Martin C, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 90–99. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894.
18. Penafuerte CA, Gagnon B, Sirois J, et al. Identification of neutrophil-derived pro-teases and angiotensin II as biomarkers of cancer cachexia. *Br. J. Cancer* 2016; 114: 680–687. doi: 10.1038/bjc.2016.3.
19. Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, et al. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 8491. doi: 10.3390/ijms22168491.
20. Tisdale MJ. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiol. Rev.* 2009; 89:381–410. doi: 10.1038/nrdp.2017.105.
21. Mirza K, Tisdale MJ. Functional identity of receptors for proteolysis-inducing factor on human and murine skeletal muscle. *Br.J. Cancer* 2014; 111:903–908. doi: 10.1038/bjc.2014.379.
22. Wang Q, Lu JB, Wu B, et al. Expression and Clinicopathologic Significance of Proteolysis-Inducing Factor in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Immunohistochemical Analysis. *Clin. Lung Cancer* 2010; 11: 346–351. doi: 10.3816/CLC.2010.n.044.
23. Argilés JM, López-Soriano FJ & Busquets S. Mediators of cachexia in cancer patients. *Nutrition* 2019; 66: 11–15. doi: 10.1016/j.nut.2019.03.012.
24. Aniort J, Stella A, Philipponnet C, et al. Muscle wasting in patients with end-stage renal disease or ear-ly-stage lung cancer: Common mechanisms at work. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10:323–337. doi: 10.1002/jcsm.12376.
25. Akash MSH, Rehman K, & Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Cell Biochem.* 2018; 119: 105–110. doi: 10.1002/jcb.26174.
26. Stewart AF. Hypercalcemia Associated with Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:373–379. doi: 10.1056/NEJMcp042806.
27. Zhang R, Li J, Assaker G, et al. Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP): An Emerging Target in Cancer Progression and Metastasis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1164: 161–178. doi: 10.1007/978-3-030-22254-3_13.
28. Scheele C, Wolfrum C. Brown Adipose Crosstalk in Tissue Plasticity and Human Metabolism. *Endocr. Rev.* 2020;1;41(1):53-65. doi: 10.1210/endrev/bnz007.
29. Zhang X, Cheng Q, Wang Y, et al. Hedgehog signaling in bone regulates whole-body energy metabolism through a bone–adipose endocrine relay mediated by PTHrP and adiponectin. *Cell Death Differ.* 2016; 24(2); 225–237. doi: 10.1038/cdd.2016.113.
30. Rupert JE, Narasimhan A, Jengelly DH, et al. Tumor-derived IL-6 and trans-signaling among tumor, fat, and muscle mediate pancreatic cancer cachexia. *J. Exp. Med.* 2021; 7; 218(6):e20190450. doi: 10.1084/jem.20190450.
31. Sun X, Feng X, Wu X, et al. Fat Wasting Is Damaging: Role of Adipose Tissue in Cancer-Associated Cachexia. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;12; 8:33. doi: 10.3389/fcell.2020.00033.
32. Marceca GP, Londhe P, & Calore F. Management of Cancer Cachexia: Attempting to Develop New Pharmacological Agents for New Effective Therapeutic Options. *Front. Oncol.* doi: 10.3389/fonc.2020.00298
33. Borg JJ, Anker SD, Rosano G, et al. Multimodal management as requirement for the clinical use of anticachexia drugs—A regulatory and a clinical perspective. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 2015; 9:333–345. doi: 10.3389/fonc.2020.00298

34. Fearon K, Arends J, & Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 10:90–99. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.209.
35. Bland KA, Harrison M, Zopf EM, et al. Quality of Life and Symptom Burden Improve in Patients Attending a Multidisciplinary Clinical Service for Cancer Cachexia: A Retrospective Observational Review. *J. Pain Symptom Manag.* 2021; 62(3): e164-e176. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2021.02.034.
36. Balstad TR, Solheim TS, Strasser F, et al. Dietary treatment of weight loss in patients with advanced cancer and cachexia: A systematic literature review. *Crit. Rev. Oncol.* 2014;91: 210–221. doi 10.1016/j.critrevonc.2014.02.005.
37. Grande AJ, Silva V, & Maddocks M. Exercise for cancer cachexia in adults: Executive summary of a Cochrane Collaborationsystematic review. *J. Cachex-Sarcopenia Muscle* 2015; 6:208–211. doi: 10.1002/jcsm.12055.
38. Baldwin C, Spiro A, McGough C, et al. Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: A randomised controlled trial. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2011; 24:431–440. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01189.x.
39. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: A two-yearrandomized con-trolled trial. *PLoS ONE* 2014; 9: e108687. doi: 10.1371/journal.pone.0108687.
40. Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin. Nutr.* 2017; 36(5):1187-1196. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.017.
41. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin. Nutr.* 2021; 40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.
42. Fukatsu K, Kudsk KA. Nutrition and gut immunity. *Surg. Clin. N. Am.* 2011;91(4):755-70. doi: 10.1016/j.suc.2011.04.007.
43. Bozzetti F, Bozzetti V. Is the intravenous supplementation of amino acid to cancer patients adequate? A critical appraisal of literature. *Clin. Nutr.* 2013; 32(1):142-6. doi: 10.1016/j.clnu.2012.10.017.
44. Deutz N, Safar A, Schutzler S et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin. Nutr.* 2011;30(6):759-68. doi: 10.1016/j.clnu.2011.05.008.
45. Dobs AS, Boccia RV, Croot CC et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: A double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(4):335-45. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70055-X.
46. Advani SM, Advani PG, VonVille HM et al. Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: A systematic review of clinical trials. *BMC Cancer* 27;18(1):1174. doi: 10.1186/s12885-018-5080-4.
47. Crawford J. Clinical results in cachexia therapeutics. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2016;19(3):199-204. doi: 10.1097/MCO.0000000000000274.
48. Hickish T, André T, Wyrwicz L et al. MABp1 as a novel antibody treatment for advanced colorectal cancer: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):192-201. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30006-2.

Bölüm 6

ADİPOZ DOKU HORMONU: APELİN

Kenan GÜÇLÜ¹

GİRİŞ

Adipoz doku, enerji depolamanın ötesinde, endokrin organ rolü nedeniyle bilim dünyasının ilgi odağı haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar adipositlerin “adipokinler” olarak adlandırılan biyolojik olarak aktif maddeleri sentezleyerek hem lokal (otokrin/parakrin) hem de sistemik (endokrin) seviyede salgılama yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Adipokinler yapılarında çeşitli sitokinleri, peptit hormonlarını ve enzimleri içerirken, vücutta pek çok temel biyolojik sürecin düzenlenmesinde kritik rol oynarlar. İştah ile tokluk arasındaki dengeyi sağlama, enerji metabolizmasını kontrol etme, insülin duyarlılığı ve salınımı, lipit ve glukoz metabolizmasının regülasyonu, endotel fonksiyonu, kan basıncı, hemostaz, nöroendokrin fonksiyonlar ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi bir dizi hayati fonksiyonda etkilidirler. Başlıca adipokinler arasında leptin, adiponektin, rezistin, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 6 (IL-6), interlökin 10 (IL-10), plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) bulunur. Bunlardan birisi de apelinidir.

APELİN

Apelin, 1998 yılında Tatamoto ve ekibi tarafından keşfedilmiştir (1). Apelin reseptörü (APJ) için bir ligand olarak tanımlanan bu peptit, başlangıçta sığır mide özütlerinden izole edilmiş ve APJ reseptörüne bağlanma yeteneği göstermiştir. Apelin, insanlarda APLN geni tarafından kodlanır ve X kromozomunun Xq25-q26.1 pozisyonunda bulunur. Bu gen, 77 amino asitlik bir ön-propeptidi kodlar. Apelin peptidinin yapısında, reseptörle etkileşimi etkileyebilecek güçlü hidrofobik bir N-terminal bölge ve biyolojik aktivitesinden sorumlu olan bir C-terminal bölge bulunur. Bu C-terminal bölge, peptidin etkileşim sağladığı ana

¹ Uzm. Dr., Kayseri Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, kguculu2001@gmail.com,
ORCID iD: 0000-0002-0092-652X

apelinin insan sağlığı ve hastalıkları üzerinde önemli bir rol oynadığı açıktır. Apelin-APJ sistemi, birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir, bu hastalıklar arasında karbonhidrat metabolizması, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik rahatsızlıklar ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları bulunmaktadır. Ayrıca, apelin kolon kanseri, glioblastoma gibi bazı kanser türleriyle de ilişkilendirilmiştir. Apelinin kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkileri, özellikle hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi yaygın kardiyovasküler hastalıkların tedavisi açısından önemlidir. Apelin, kan basıncını düzenlemek, damar sağlığını desteklemek ve kalp fonksiyonunu iyileştirmek için potansiyel bir adaydır. Ayrıca, insülin direncini azaltma ve glukoz metabolizmasını düzeltme yeteneği nedeniyle diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların tedavisinde incelenmektedir. Apelinin nöroprotektif özellikleri, sinir sistemi hastalıklarının tedavisine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. İskemik inme, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik rahatsızlıklar üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar, apelinin bu alanlarda potansiyel bir terapötik ajan olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, apelin hala yoğun bir şekilde araştırılan bir adipokin olarak kabul edilmekte ve ilerleyen dönemlerde daha fazla keşif ve inceleme yapılması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

1. Tatamoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;251(2):471-476. doi:10.1006/bbrc.1998.9489
2. Mesmin C, Fenaille F, Becher F, et al. Identification and characterization of apelin peptides in bovine colostrum and milk by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Proteome Res.* 2011;10(11):5222-5231. doi:10.1021/pr200725x
3. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem.* 2000;275(28):21061-21067. doi:10.1074/jbc.M908417199
4. Langelaan DN, Bebbington EM, Reddy T, et al. Structural insight into G-protein coupled receptor binding by apelin. *Biochemistry.* 2009;48(3):537-548. doi:10.1021/bi801864b
5. Shin K, Kenward C, Rainey JK. Apelinergic System Structure and Function. *Compr Physiol.* 2017;8(1):407-450. doi:10.1002/cphy.c170028
6. Mesmin C, Dubois M, Becher F, et al. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the absolute quantification of the expected circulating apelin peptides in human plasma. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2010;24(19):2875-2884. doi:10.1002/rcm.4718
7. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, et al. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine.* 2011;40(1):1-9. doi:10.1007/s12020-011-9507-9
8. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene.* 1993;136(1-2):355-360. doi:10.1016/0378-1119(93)90495-o

9. Yu XH, Tang ZB, Liu LJ, et al. Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2014;428:1-8. doi:10.1016/j.cca.2013.09.001
10. Chapman NA, Dupré DJ, Rainey JK. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. *Biochem Cell Biol*. 2014;92(6):431-440. doi:10.1139/bcb-2014-0072
11. Chaves-Almagro C, Castan-Laurell I, Dray C, et al. Apelin receptors: From signaling to antidiabetic strategy. *Eur J Pharmacol*. 2015;763(Pt B):149-159. doi:10.1016/j.ejphar.2015.05.017
12. Guo L, Li Q, Wang W, et al. Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic beta-cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B. *Endocr Res*. 2009;34(4):142-154. doi:10.3109/07435800903287079
13. Ringström C, Nitert MD, Bennet H, et al. Apelin is a novel islet peptide. *Regul Pept*. 2010;162(1-3):44-51. doi:10.1016/j.regpep.2010.03.005
14. Dray C, Knauf C, Daviaud D, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab*. 2008;8(5):437-445. doi:10.1016/j.cmet.2008.10.003
15. Sörhede Winzell M, Magnusson C, Ahrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept*. 2005;131(1-3):12-17. doi:10.1016/j.regpep.2005.05.004
16. Huang Q, Liu X, Cao C, et al. Apelin-13 induces autophagy in hepatoma HepG2 cells through ERK1/2 signaling pathway-dependent upregulation of Beclin1. *Oncol Lett*. 2016;11(2):1051-1056. doi:10.3892/ol.2015.3991
17. Yue P, Jin H, Xu S, et al. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms. *Endocrinology*. 2011;152(1):59-68. doi:10.1210/en.2010-0576
18. O'Harte FPM, Parthasarathy V, Hogg C, et al. Acylated apelin-13 amide analogues exhibit enzyme resistance and prolonged insulin releasing, glucose lowering and anorexic properties. *Biochem Pharmacol*. 2017;146:165-173. doi:10.1016/j.bcp.2017.10.002
19. Chen H, Zheng C, Zhang X, et al. Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of Akita mice. *Peptides*. 2011;32(8):1634-1639. doi:10.1016/j.peptides.2011.06.025
20. Wang W, Zhang D, Yang R, et al. Hepatic and cardiac beneficial effects of a long-acting Fc-apelin fusion protein in diet-induced obese mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(5):e2997. doi:10.1002/dmrr.2997
21. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept*. 2005;126(3):233-240. doi:10.1016/j.regpep.2004.10.019
22. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation*. 2003;108(12):1432-1439. doi:10.1161/01.CIR.0000091235.94914.75
23. Wang W, McKinnie SM, Patel VB, et al. Loss of Apelin exacerbates myocardial infarction adverse remodeling and ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential of synthetic Apelin analogues. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(4):e000249. doi:10.1161/JAHA.113.000249
24. Tatin F, Renaud-Gabardos E, Godet AC, et al. Apelin modulates pathological remodeling of lymphatic endothelium after myocardial infarction. *JCI Insight*. 2017;2(12):e93887. doi:10.1172/jci.insight.93887

25. Chagnon F, Coquerel D, Salvail D, et al. Apelin Compared With Dobutamine Exerts Cardioprotection and Extends Survival in a Rat Model of Endotoxin-Induced Myocardial Dysfunction. *Crit Care Med.* 2017;45(4):e391-e398. doi:10.1097/CCM.0000000000002097
26. Pan CS, Teng X, Zhang J, et al. Apelin antagonizes myocardial impairment in sepsis. *J Card Fail.* 2010;16(7):609-617. doi:10.1016/j.cardfail.2010.02.002
27. Kidoya H, Naito H, Takakura N. Apelin induces enlarged and nonleaky blood vessels for functional recovery from ischemia. *Blood.* 2010;115(15):3166-3174. doi:10.1182/blood-2009-07-232306
28. Tang SY, Xie H, Yuan LQ, et al. Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides.* 2007;28(3):708-718. doi:10.1016/j.peptides.2006.10.005
29. Xie H, Tang SY, Cui RR, et al. Apelin and its receptor are expressed in human osteoblasts. *Regul Pept.* 2006;134(2-3):118-125. doi:10.1016/j.regpep.2006.02.004
30. Hang K, Ye C, Xu J, et al. Apelin enhances the osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells partly through Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):189. doi:10.1186/s13287-019-1286-x
31. Zeng XJ, Yu SP, Zhang L, et al. Neuroprotective effect of the endogenous neural peptide apelin in cultured mouse cortical neurons. *Exp Cell Res.* 2010;316(11):1773-1783. doi:10.1016/j.yexcr.2010.02.005
32. Wang K, Ju Z, Yong Y, et al. The Effects of Electroacupuncture on the Apelin/APJ System in the Spinal Cord of Rats With Inflammatory Pain. *Anesth Analg.* 2016;123(6):1603-1610. doi:10.1213/ANE.0000000000001535
33. Xiong Q, He W, Wang H, et al. Effect of the spinal apelinAPJ system on the pathogenesis of chronic constriction injuryinduced neuropathic pain in rats. *Mol Med Rep.* 2017;16(2):1223-1231. doi:10.3892/mmr.2017.6734
34. Kalantaripour TP, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, et al. Apelin-13 protects rat primary cortical glia-neuron co-culture against pentylenetetrazole-induced toxicity. *Biomed Pharmacother.* 2017;87:661-668. doi:10.1016/j.biopha.2016.12.131
35. Bao HJ, Qiu HY, Kuai JX, et al. Apelin-13 as a novel target for intervention in secondary injury after traumatic brain injury. *Neural Regen Res.* 2016;11(7):1128-1133. doi:10.4103/1673-5374.187049
36. Berta J, Hoda MA, Laszlo V, et al. Apelin promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis. *Oncotarget.* 2014;5(12):4426-4437. doi:10.18632/oncotarget.2032
37. Feng M, Yao G, Yu H, et al. Tumor apelin, not serum apelin, is associated with the clinical features and prognosis of gastric cancer. *BMC Cancer.* 2016;16(1):794. doi:10.1186/s12885-016-2815-y
38. Zuurbier L, Rahman A, Cordes M, et al. Apelin: A putative novel predictive biomarker for bevacizumab response in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(26):42949-42961. doi:10.18632/oncotarget.17306
39. Harford-Wright E, Andre-Gregoire G, Jacobs KA, et al. Pharmacological targeting of apelin impairs glioblastoma growth. *Brain.* 2017;140(11):2939-2954. doi:10.1093/brain/awx253
40. Hall C, Ehrlich L, Venter J, et al. Inhibition of the apelin/apelin receptor axis decreases cholangiocarcinoma growth. *Cancer Lett.* 2017;386:179-188. doi:10.1016/j.canlet.2016.11.025

Bölüm 7

YENİ BİR MİYOKİN: İRİSİN

Kenan GÜÇLÜ¹

GİRİŞ

Son yıllarda iskelet kası, sadece metabolik açıdan önemli hormonları içeren bir doku olarak değil, aynı zamanda diğer organlar ve dokularla bağlantı kurarak metabolizmayı etkileyen ve egzersiz sonrası dolaşıma salınan hormonlar nedeniyle bir endokrin bez olarak kabul edilmiştir. Bu hormonlar, miyokin olarak bilinir ve vücuttaki çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynar. 2012 yılında Bosstrom ve ekibi tarafından keşfedilen bir miyokin olan İrisin molekülünün salgılanması soğuk ve egzersiz ile uyarılmaktadır (1). İrisinin, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini artırma, enerji metabolizmasını düzenleme ve insülin direncini azaltma gibi önemli roller oynadığı gösterilmiştir. Artan kanıtlar, irisinin anti-metastatik etkileri ve nöro-koruyucu etkileri gibi fizyolojik etkilere sahip olduğunu, hücrel hasarı azaltma ve endotel fonksiyonunu iyileştirme yoluyla ateroskleroza önlemede doğrudan bir rolü olduğunu göstermektedir.

İRİSİN

İrisin hormonu, Yunanca'da «gökkuşağı» anlamına gelen «İris» kelimesinden türetilen bir isme sahiptir. Antik Yunan mitolojisinde insanlara mutlu haberler vermekle ilişkilendirilen tanrıça İris'ten adını almıştır (1). Kas dokusundan diğer dokulara sinyal göndererek, bir dizi biyolojik etkiye neden olan irisin hormonu, çeşitli dokularda bir endokrin, parakrin veya otokrin faktör olarak görev yapabilir. İrisinin, ilk olarak iskelet kaslarında sentezlendiği keşfedildi, ancak daha sonra yapılan immünohistokimyasal çalışmalar birçok dokuda da sentezlenebildiğini ortaya koydu. Adipoz doku, kalp kası, böbrek, karaciğer, akciğer, mide, optik sinir bu dokular arasında yer alır. Ayrıca BOS, anne sütü ve tükürük gibi diğer sıvılarda da bulunduğu gösterilmiştir (2-4).

¹ Uzm. Dr., Kayseri Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, kguculu2001@gmail.com,
ORCID iD: 0000-0002-0092-652X

Pankreas kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada, İrisinin pankreas kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ve hücrelerin epitelyal-mezenkimal geçişini engellediği gösterilmiştir. İrisin, AMPK yolunu aktive ederek ve mTOR sinyalini baskılayarak pankreas kanseri hücrelerinin büyümesini durdurur (36).

İrisinin diğer kanser türleri üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Akciğer kanseri hücrelerinde irisinin proliferasyonu, canlılığı ve invazivliği azalttığı görülmüştür. Osteosarkomda irisinin epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)'yi inhibe ettiği ve böbrek kanseri tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (37).

İrisinin kanser tedavisi ve önlenmesindeki rolü hala tartışmalıdır, çünkü bazı çalışmalar irisinin çeşitli kanserler üzerinde etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, irisinin kanserin önlenmesi ve tedavisindeki doğrudan rolünü anlamak için daha fazla araştırma gereklidir.

SONUÇ

İrisin, çeşitli dokularda fonksiyonları incelenen bir moleküldür. Obezite, tip 2 diyabet, osteoporoz, serebral iskemi ve Alzheimer hastalığı gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, meme kanseri, pankreas kanseri ve prostat kanseri gibi bazı kanser türleriyle ilişkilendirilmiştir. İrisinin fiziksel egzersizin sağladığı faydalı etkileri moleküler düzeyde tetikleyebildiği keşfedilmiştir. Beyaz yağ hücrelerinin «kahverengileşmesini» teşvik etme işlevi irisinin ana fonksiyonu olarak belirlenmiştir. Ayrıca, irisinin fizyolojik olarak antienflamatuvar, anti-metastatik, nöro-koruyucu ve antioksidan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. İrisinin etkileri çeşitli sinyal yollarıyla araştırılmış olsa da, farklı dokulardaki resepsiyon mekanizmaları ve işleyiş şekilleri hakkında çalışmalar devam etmektedir. İrisin, metabolik hastalıkların potansiyel bir terapötik hedefi olarak değerlendirilmektedir. Sağlık üzerinde faydalı etkileri olduğundan, bu önemli miyokininin terapötik uygulamaları araştırılma aşamasındadır.

KAYNAKÇA

1. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 11; 481(7382):463-468. doi: 10.1038/nature10777.
2. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech*. 2012; 5(3):293-295. doi: 10.1242/dmm.009894.
3. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and cir-

- culating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012; 61(12):1725-1738. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.002
4. Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A et al. Irisin Levels are Not Affected by Physical Activity in Patients with Anorexia Nervosa. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 4:202. doi:10.3389/fendo.2013.00202
 5. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a multifunctional protein: Implications for health and certain diseases. *Medicina*. 2019; 55:485. doi: 10.3390/medicina55080485.
 6. Norheim F, Langleite T.M, Hjorth M et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS J*. 2014; 281:739–749. doi: 10.1111/febs.12619.
 7. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T et al. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: Implications for receptor activation. *J Biol Chem*. 2013; 288:33738–33744. doi: 10.1074/jbc.M113.516641.
 8. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T et al. Multispectroscopic and Molecular Docking Insight into Elucidating the Interaction of Irisin with Rivastigmine Tartrate: A Combinational Therapy Approach to Fight Alzheimer's Disease. *ACS Omega*. 2021; 6:7910–7921. doi: 10.1021/acsomega.1c00517.
 9. Tiano JP, Springer DA, Rane SG. SMAD3 negatively regulates serum irisin and skeletal muscle FNDC5 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α (PGC-1 α) during exercise. *J Biol Chem*. 2015; 290(12):7671-7684. doi:10.1074/jbc.M114.617399
 10. Panati K, Suneetha Y, Narala VR. Irisin/FNDC5--An updated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(4):689-697.
 11. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta* 2015 Sep; 1852(9):1867-1875. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.06.017.
 12. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA et al. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*. 2018 Feb; 59(2):260-274. doi: 10.1007/s12020-017-1476-1.
 13. Rabiee F, Lachinani L, Ghaedi S et al. New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways. *Cell Biosci*. 2020; 10:1–10. doi: 10.1186/s13578-020-00413-3.
 14. Kim H, Wrann C.D, Jedrychowski M et al. Irisin mediates effects on bone and fat via α V integrin receptors. *Cell*. 2018; 175:1756–1768. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.025.
 15. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T et al. FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules*. 2022 Feb 8; 27(3):1118. doi: 10.3390/molecules27031118.
 16. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(6):324-337. doi:10.1038/nrendo.2016.221
 17. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:4899–4907. doi: 10.1210/jc.2013-2373.
 18. Liu S, Du F, Li X et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PLoS ONE*. 2017; 12:e0175498. doi: 10.1371/journal.pone.0175498.

19. Chen N, Li Q, Liu J et al. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: An updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32:51–59. doi: 10.1002/dmrr.2660.
20. Choi YK, Kim MK, Bae KH et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 100:96–101. doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.007.
21. Liu JJ, Wong MD, Toy W.C et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013; 27:365–369. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2013.03.002.
22. Zhu D, Wang H, Zhang J et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 87:138–147. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.07.015.
23. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *Int J Endocrinol*. 2014;1–8. doi: 10.1155/2014/902186.
24. Qiao X, Nie Y, Ma Y et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep*. 2016;6:1–12. doi: 10.1038/srep18732.
25. Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *PLoS ONE*. 2014; 9:e100218. doi: 10.1371/journal.pone.0100218.
26. Zhu X, Li X, Wang X et al. Irisin deficiency disturbs bone metabolism. *J Cell Physiol*. 2021; 236:664–676. doi: 10.1002/jcp.29894.
27. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: Influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014; 306:E512–E518. doi: 10.1152/ajpendo.00308.2013.
28. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A et al. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol*. 2013;1–8. doi: 10.1155/2013/746281.
29. Wrann CD, White JP, Salogiannis J et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013; 18:649–659. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008.
30. Pesce M, Ballerini P, Paolucci T et al. Irisin and autophagy: First update. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:7587. doi: 10.3390/ijms21207587.
31. Guo P, Jin Z, Wu H et al. Effects of irisin on the dysfunction of blood–brain barrier in rats after focal cerebral ischemia/reperfusion. *Brain Behav*. 2019; 9:e01425. doi: 10.1002/brb3.1425.
32. Yu Q, Li G, Ding Q et al. Irisin protects brain against ischemia/reperfusion injury through suppressing TLR4/MyD88 pathway. *Cerebrovasc Dis*. 2020; 49:346–354. doi: 10.1159/000505961
33. Li DJ, Li YH, Yuan HB et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017; 68:31–42. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.003.
34. Lourenco MV, Frozza RL, de Freitas GB et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*. 2019; 25:165. doi: 10.1038/s41591-018-0275

35. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R et al. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer*. 2015; 136:E197–E202. doi: 10.1002/ijc.29142.
36. Liu J, Song N, Huang Y et al. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway. *Sci Rep*. 2018; 8:1–10. doi: 10.1038/s41598-018-33229-w.
37. Shao L, Li H, Chen J et al. Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 485:598–605. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.084.

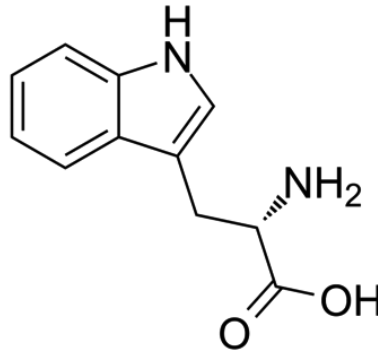
Bölüm 8

KİNÜRENİN YOLAĞI

Emine Feyza YURT¹

GİRİŞ

Triptofan (Trp), proteinlerin biyosentezinde kullanılan bir alfa amino asittir. Şekil 1'de kimyasal yapısı gösterilen triptofan, bir alfa amino grubu, bir alfa karboksilik asit grubu ile yan zincirinde indol grubu içerir ve bu onu polar olmayan bir aromatik amino asit yapar. Trp, mantar, bakteri ve bitkiler tarafından sentezlenen, insanlar ve bütün hayvanlar için esansiyel olan bir amino asittir. Protein sentezi için gerekli bir bileşen olmasının yanı sıra, bazı önemli biyoaktif maddelerin üretimi için de zorunlu bir substrattır (1).



Şekil 1. Triptofanın kimyasal yapısı

Diyet ile alınan Trp'nin sadece %1'inden daha az bir kısmı protein sentezi için kullanılır. Geri kalan kısmı ise Tablo 1'de gösterilen 4 farklı yolak ile metabolize edilerek yıkılır (2). Bu aşamada fizyolojik olarak önemli metabolitler sentezlenir. Bu yolların en önemlisi Trp degradasyonunun %95'ini sağlayan kinürenin yolağıdır. Kinürenin yolağında pek çok biyolojik olarak aktif olan metabolit sentezlenir. Bu metabolitler şunlardır:

¹ Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ORCID iD: 0000-0001-5686-7576, eminefeyzayurt@gmail.com.

sentezlenir. Kinürenin yolağı ve metabolitleri, insan sağlığında ve hastalıklarda, özellikle de immün disfonksiyon ve merkezi sinir sistemi bozukluklarında oynadığı önemli rollerin keşfedilmesi ile son yıllarda büyük ilgi görmektedir.

Kinürenin yolağı temel olarak karaciğerde Trp 2,3-dioksijenaz (TDO) enzimi ile gerçekleşir. Kinürenin yolağı indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enzimi ile ekstrahepatik olarak da gerçekleştirilir, fakat Trp degradasyonuna katkısı minimaldir (%5-%10). Bununla beraber, immün aktivasyon gibi bazı durumlarda, proenflamatuvar sitokinler ve uyarılar aracılığıyla bu yolak aktivitesini artırarak ön plana çıkar. IDO ekstrahepatik kinürenin yolağının hız kısıtlayıcı basamağıdır. IDO aktivitesi, interferon gama (IFN- γ) gibi proenflamatuvar sitokinler tarafından arttırılırken, interlökin-4 (IL-4) gibi antienflamatuvar sitokinler tarafından inhibe edilir. IDO dendritik hücrelerde, monositlerde ve makrofajlarda eksprese edilerek, esansiyel bir amino asit olan triptofan katabolizması üzerinden T hücrelerini modüle eder. T-hücre modülasyonu ve anlatılan diğer mekanizmalar sayesinde, IDO'nun anti-mikrobiyal, anti-karsinojenik, antioksidan aktivite, immünregülasyon, otoimmünitenin baskılanması ve nöropatoloji gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir.

Kinürenin Trp oranı (K/Trp) yani TDO ve IDO'nun ilk ürününün konsantrasyonunun substrat konsantrasyonuna oranı, Trp degradasyonun göstergesidir. Trp yıkımının TDO yerine IDO aktivasyonundan kaynaklandığını doğrulamak için, eşlik eden bağışıklık sistemi aktivasyonunun gösterilmesi gerekir. Plazmadaki Kyn ve Trp konsantrasyonunu belirlemek için birçok HPLC yöntemi geliştirilmiştir (UV veya kolorimetrik saptama). Fakat bu HPLC yöntemleri genellikle seçicilikten yoksundur ve nispeten uzun bir çalışma süresine sahiptir. Son yıllarda, plazma örneklerinde Trp ve K analiz etmek için LC-MS / MS yöntemleri de rapor edilmiştir.

KAYNAKÇA

1. Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 8;10:158. doi: 10.3389/fendo.2019.00158. PMID: 31024440; PMCID: PMC6463810.
2. Badawy AA. Tryptophan metabolism, disposition and utilization in pregnancy. *Biosci Rep*. 2015 Sep 17;35(5):e00261. doi: 10.1042/BSR20150197. PMID: 26381576; PMCID: PMC4626867.
3. Badawy AA. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res*. 2017 Mar 15;10:1178646917691938. doi: 10.1177/1178646917691938. PMID: 28469468; PMCID: PMC5398323.
4. Kim YK, Myint AM, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch H, Leonard B. Cytokine changes and tryptophan metabolites in medication-naïve and medication-free schizoph-

- renic patients. *Neuropsychobiology*. 2009;59(2):123-9. doi: 10.1159/000213565. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19390223.
5. Sugimoto H, Oda S, Otsuki T, Hino T, Yoshida T, Shiro Y. Crystal structure of human indoleamine 2,3-dioxygenase: catalytic mechanism of O₂ incorporation by a heme-containing dioxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 21;103(8):2611-6. doi: 10.1073/pnas.0508996103. Epub 2006 Feb 13. PMID: 16477023; PMCID: PMC1413787.
 6. Mbongue JC, Nicholas DA, Torrez TW, Kim NS, Firek AF, Langridge WH. The Role of Indoleamine 2, 3-Dioxygenase in Immune Suppression and Autoimmunity. *Vaccines (Basel)*. 2015 Sep 10;3(3):703-29. doi: 10.3390/vaccines3030703. PMID: 26378585; PMCID: PMC4586474.
 7. Munn DH, Sharma MD, Baban B, Harding HP, Zhang Y, Ron D, Mellor AL. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity*. 2005 May;22(5):633-42. doi: 10.1016/j.immuni.2005.03.013. PMID: 15894280.
 8. Opitz CA, Wick W, Steinman L, Platten M. Tryptophan degradation in autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2007 Oct;64(19-20):2542-63. doi: 10.1007/s00018-007-7140-9. PMID: 17611712.
 9. Terness P, Chuang JJ, Opelz G. The immunoregulatory role of IDO-producing human dendritic cells revisited. *Trends Immunol*. 2006 Feb;27(2):68-73. doi: 10.1016/j.it.2005.12.006. Epub 2006 Jan 10. PMID: 16406698.
 10. Moffett JR, Namboodiri MA. Tryptophan and the immune response. *Immunol Cell Biol*. 2003 Aug;81(4):247-65. doi: 10.1046/j.1440-1711.2003.t01-1-01177.x. PMID: 12848846.
 11. Groseclose EE, Frank L. The activity of pulmonary indoleamine 2,3-dioxygenase in rats and mice is not altered by oxygen exposure. *Biochim Biophys Acta*. 1982 Aug 10;705(3):341-7. doi: 10.1016/0167-4838(82)90256-4. PMID: 6289901.
 12. Mellor AL, Chandler P, Lee GK, Johnson T, Keskin DB, Lee J, Munn DH. Indoleamine 2,3-dioxygenase, immunosuppression and pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2002 Oct-Nov;57(1-2):143-50. doi: 10.1016/s0165-0378(02)00040-2. PMID: 12385839.
 13. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, Brown C, Mellor AL. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*. 1998 Aug 21;281(5380):1191-3. doi: 10.1126/science.281.5380.1191. PMID: 9712583.
 14. Brandacher G, Cakar F, Winkler C, Schneeberger S, Obrist P, Bösmüller C, Werner-Felmayer G, Werner ER, Bonatti H, Margreiter R, Fuchs D. Non-invasive monitoring of kidney allograft rejection through IDO metabolism evaluation. *Kidney Int*. 2007 Jan;71(1):60-7. doi: 10.1038/sj.ki.5002023. Epub 2006 Nov 15. PMID: 17136028.
 15. Su J, Chen X, Huang Y, Li W, Li J, Cao K, Cao G, Zhang L, Li F, Roberts AI, Kang H, Yu P, Ren G, Ji W, Wang Y, Shi Y. Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species. *Cell Death Differ*. 2014 Mar;21(3):388-96. doi: 10.1038/cdd.2013.149. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24162664; PMCID: PMC3921585.
 16. Shi Y, Su J, Roberts AI, Shou P, Rabson AB, Ren G. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends Immunol*. 2012 Mar;33(3):136-43. doi: 10.1016/j.it.2011.11.004. Epub 2012 Jan 7. PMID: 22227317; PMCID: PMC3412175.

17. Meisel R, Zibert A, Laryea M, Göbel U, Däubener W, Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4619-21. doi: 10.1182/blood-2003-11-3909. Epub 2004 Mar 4. PMID: 15001472.
18. Adam R, Rüssing D, Adams O, Ailyati A, Sik Kim K, Schrotten H, Däubener W. Role of human brain microvascular endothelial cells during central nervous system infection. Significance of indoleamine 2,3-dioxygenase in antimicrobial defence and immunoregulation. *Thromb Haemost*. 2005 Aug;94(2):341-6. doi: 10.1160/TH05-01-0053. PMID: 16113824.
19. Kwidzinski E, Bechmann I. IDO expression in the brain: a double-edged sword. *J Mol Med (Berl)*. 2007 Dec;85(12):1351-9. doi: 10.1007/s00109-007-0229-7. Epub 2007 Jun 27. PMID: 17594069.
20. Liu H, Liu L, Liu K, Bizargity P, Hancock WW, Visner GA. Reduced cytotoxic function of effector CD8+ T cells is responsible for indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent immune suppression. *J Immunol*. 2009 Jul 15;183(2):1022-31. doi: 10.4049/jimmunol.0900408. Epub 2009 Jun 29. PMID: 19564344.
21. Liu WL, Lin YH, Xiao H, Xing S, Chen H, Chi PD, Zhang G. Epstein-Barr virus infection induces indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human monocyte-derived macrophages through p38/mitogen-activated protein kinase and NF- κ B pathways: impairment in T cell functions. *J Virol*. 2014 Jun;88(12):6660-71. doi: 10.1128/JVI.03678-13. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24696473; PMCID: PMC4054364.
22. Grant RS, Naif H, Thuruthyl SJ, Nasr N, Littlejohn T, Takikawa O, Kapoor V. Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase in primary human macrophages by human immunodeficiency virus type 1 is strain dependent. *J Virol*. 2000 May;74(9):4110-5. doi: 10.1128/jvi.74.9.4110-4115.2000. PMID: 10756023; PMCID: PMC111925.
23. Boasso A, Herbeuval JP, Hardy AW, Anderson SA, Dolan MJ, Fuchs D, Shearer GM. HIV inhibits CD4+ T-cell proliferation by inducing indoleamine 2,3-dioxygenase in plasmacytoid dendritic cells. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3351-9. doi: 10.1182/blood-2006-07-034785. Epub 2006 Dec 7. PMID: 17158233; PMCID: PMC1852248.
24. Cunningham AL, Donaghy H, Harman AN, Kim M, Turville SG. Manipulation of dendritic cell function by viruses. *Curr Opin Microbiol*. 2010 Aug;13(4):524-9. doi: 10.1016/j.mib.2010.06.002. Epub 2010 Jul 2. PMID: 20598938.
25. Fuchs D, Forsman A, Hagberg L, Larsson M, Norkrans G, Reibnegger G, Werner ER, Wachter H. Immune activation and decreased tryptophan in patients with HIV-1 infection. *J Interferon Res*. 1990 Dec;10(6):599-603. doi: 10.1089/jir.1990.10.599. PMID: 2128302.
26. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996 Apr 1;124(7):654-63. doi: 10.7326/0003-4819-124-7-199604010-00006. PMID: 8607594.
27. Linde A. Diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1996;100:83-8. PMID: 8860358.
28. Tugizov S, Herrera R, Velupillai P, Greenspan J, Greenspan D, Palefsky JM. Epstein-Barr virus (EBV)-infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium. *J Virol*. 2007 Jun;81(11):5484-96. doi: 10.1128/JVI.00171-07. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17376918; PMCID: PMC1900306.

29. Platten M, Wick W, Van den Eynde BJ. Tryptophan catabolism in cancer: beyond IDO and tryptophan depletion. *Cancer Res.* 2012 Nov 1;72(21):5435-40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0569. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23090118.
30. Schroecksnadel K, Winkler C, Duftner C, Wirleitner B, Schirmer M, Fuchs D. Tryptophan degradation increases with stage in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006 May;25(3):334-7. doi: 10.1007/s10067-005-0056-6. Epub 2005 Nov 1. PMID: 16261283.
31. Widner B, Sepp N, Kowald E, Ortner U, Wirleitner B, Fritsch P, Baier-Bitterlich G, Fuchs D. Enhanced tryptophan degradation in systemic lupus erythematosus. *Immunobiology.* 2000 Apr;201(5):621-30. doi: 10.1016/S0171-2985(00)80079-0. PMID: 10834318.
32. Pertovaara M, Raitala A, Uusitalo H, Pukander J, Helin H, Oja SS, Hurme M. Mechanisms dependent on tryptophan catabolism regulate immune responses in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2005 Oct;142(1):155-61. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02889.x. PMID: 16178870; PMCID: PMC1809473.
33. Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chim Acta.* 2006 Feb;364(1-2):82-90. doi: 10.1016/j.cca.2005.06.013. Epub 2005 Sep 1. PMID: 16139256.
34. Huang Y, Louie A, Yang Q, Massenkoff N, Xu C, Hunt PW, Gee W. A simple LC-MS/MS method for determination of kynurenine and tryptophan concentrations in human plasma from HIV-infected patients. *Bioanalysis.* 2013 Jun;5(11):1397-407. doi: 10.4155/bio.13.74. Erratum in: *Bioanalysis.* 2013 Jun;5(12):1602. PMID: 23742309; PMCID: PMC3830928.

Bölüm 9

GLUKOZ TAŞIYICILARI VE METFORMİN

Makbule Beyza ŞEN¹
Alperen Kutay YILDIRIM²
Berzan EKMEN³
Yasemin ATICI⁴

GİRİŞ

Glukoz, vücuttaki birçok doku için temel enerji kaynağı olmakla birlikte hücrel metabolizma için belirleyici bir rol üstlenmektedir. Glukoz homeostazının korunması, hücre içine alınması temel bir fizyolojik süreçtir. Glukoz, molekül ağırlığı 180 g/mol olan hidrofilik bir moleküldür. Hidrofilik özellikteki glukoz ve diğer monosakkaritler, lipofilik özellikteki olan hücre membranlarından geçemez. Bu yüzden hücrel membranlar boyunca glukoz ve diğer monosakkaritlerin taşınmasına eşlik edecek özel protein taşıyıcılar bulunmaktadır.

Glukoz taşıyıcıları, yapısal ve işlevsel olarak farklı iki türe ayrılır: kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcıları (GLUT) kolaylaştırılmış difüzyonla çalışırken; sodyum bağımlı glukoz taşıyıcıları (SGLT), sodyum ile birleşerek konsantrasyon gradyanına karşı glukozu aktif olarak taşırlar.

Metformin, antidiyabetik bileşiklerin biguanid sınıfına aittir. Tip 2 diyabet tedavisinde birçok ilaçla kombinasyon halinde kullanılabildiğinden en çok tercih edilen antidiyabetik ilaçlardan birisidir. Metforminin antihiperlipidemik etkisinin yanı sıra pleiotropik etkileri de mevcuttur.

¹ Arş. Gör., Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD, beyza.alp@lokmanhekim.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4015-5595

² Dr., Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi, akyildirim@gazi.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2282-0291

³ Öğr. Gör., Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, berzan.ekmen@lokmanhekim.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6260-6196

⁴ Öğr. Gör. Dr. Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, yasemin.atici@lokmanhekim.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1833-7595

SONUÇ

Glukoz taşıyıcıları, yapısal ve işlevsel olarak farklı iki türe ayrılır: GLUT'lar, kolaylaştırılmış difüzyonla çalışırken, sodyum-glukoz ko-transporterları (SGLT'ler), sodyum ile birleşerek konsantrasyon gradyanına karşı glukozu aktif olarak taşırlar. İnsanlarda tanımlanan 14 farklı GLUT bulunmaktadır. Tüm GLUT izoformlarının belirli fizyolojik rolleri vardır ve her biri farklı bir doku dağılımı ve substrat özgüllüğüne sahiptir. Sekans benzerliği ve substrat afinitesi özelliklerine göre bu GLUT'lar üç farklı gruba ayrılır. İnsanlarda, en az 6 farklı izoform içeren bir SGLT ailesi bulunur ve glukoz ile sodyum, hücrelere aynı anda taşınırken sodyum konsantrasyon gradyanından faydalanılır. GLUT'lar ve SGLT'ler, böbrek tübül hücrelerinde birlikte çalışır. SGLT'ler, ince bağırsak ve böbrek tübüllerinin yanı sıra luminal apikal zar boyunca çeşitli glukoz, amino asitler, vitaminler ve bazı iyonların taşınmasıyla ilgili geniş bir zar protein ailesini oluşturur. Genel işlevleri nedeniyle GLUT'lar ve SGLT'ler birçok hastalığın tedavisi için hedef haline gelmiştir. SGLT'ler, glukozu apikal zar üzerinden tübül hücrelere taşıırken, GLUT'lar, glukozu bazolateral zar üzerinden kan dolaşımına taşır. Son zamanlarda, renal glukoz reabsorpsiyonunu inhibe ederek glukozüriyi artıran yeni bir antidiyabetik etki kavramına dayanan SGLT2 inhibitörleri geliştirilmiştir. SGLT2 inhibitörleri, böbrekteki koruyucu etkileri ve kardiyovasküler ölümde azalma sağladığından dikkat çekici hale gelmiştir. SGLT1, ince bağırsakta glukoz emiliminden ve böbrekte filtre olan glukozun bir kısmının reabsorpsiyonundan sorumludur. Bugün glisemik kontrolün sürdürülmesi ve böbrek fonksiyon bozukluğunun iyileştirilmesini hedefleyen çalışmalar devam etmektedir. Metforminin antihiperglisemik etkisinin yanı sıra pleiotropik etkileri de mevcuttur. Bu etkileri sayesinde özellikle son zamanlarda kanser tedavilerinde kullanılması dikkat çekicidir.

KAYNAKLAR

1. Chadt A, Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflugers Arch*, 2020; 472(9), 1273–98.
2. Zhang X, Lu JJ, Abudukeyoumu A, Hou DY, Dong J, Wu JN, et al. Glucose transporters: Important regulators of endometrial cancer therapy sensitivity. *Front Oncol*, 2022; 12.
3. Leão LL, Tangen G, Barca ML, Engedal K, Santos SHS, Machado FSM, et al. Does hyperglycemia downregulate glucose transporters in the brain? *Med Hypotheses*, 2020;139, 109614.
4. Tanasova M, Fedie JR. Molecular Tools for Facilitative Carbohydrate Transporters (Gluts). *ChemBioChem*, 2017; 18(18), 1774–88.

5. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*, 2019; 234(6), 8152–61.
6. Wu WZ, Bai YP. Endothelial GLUTs and vascular biology. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023; 158, 114151.
7. Ismail A, Tanasova M. Importance of GLUT Transporters in Disease Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(15), 8698.
8. Reckzeh ES, Waldmann H. Development of Glucose Transporter (GLUT) Inhibitors. *European J Org Chem*, 2020; 16, 2321–9.
9. Reckzeh ES, Waldmann H. Small-Molecule Inhibition of Glucose Transporters GLUT-1–4. *ChemBioChem*, 2020; 21(1–2), 45–52.
10. Wang J, Ye C, Chen C, Xiong H, Xie B, Zhou J, et al. Glucose transporter GLUT1 expression and clinical outcome in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017; 8(10), 16875–86.
11. Holman GD. Structure, function and regulation of mammalian glucose transporters of the SLC2 family. *Pflugers Arch*, 2020; 472(9), 1155–75.
12. Bukkuri A, Gatenby RA, Brown JS. GLUT1 production in cancer cells: a tragedy of the commons. *NPJ Syst Biol Appl*, 2022; 8(1), 22.
13. Sun B, Chen H, Xue J, Li P, Fu X. The role of GLUT2 in glucose metabolism in multiple organs and tissues. *Mol Biol Rep*, 2023; 50(8), 6963–74.
14. Navale AM, Paranjape AN. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys Rev*, 2016; 8(1), 5–9.
15. Berlth F, Mönig S, Pinther B, Grimminger P, Maus M, Schlösser H, et al. Both GLUT-1 and GLUT-14 are Independent Prognostic Factors in Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2015; 22(S3), 822–31.
16. Wang C, Wang J, Liu S, Liang X, Song Y, Feng L, et al. Idiopathic renal hypouricemia: A case report and literature review. *Mol Med Rep*. 2019.
17. Lacombe VA. Expression and Regulation of Facilitative Glucose Transporters in Equine Insulin-Sensitive Tissue: From Physiology to Pathology. *ISRN Vet Sci*, 2014; 2014, 1–15.
18. Waller AP, George M, Kalyanasundaram A, Kang C, Periasamy M, Hu K, et al. GLUT12 functions as a basal and insulin-independent glucose transporter in the heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2013; 1832(1), 121–7.
19. Scheepers A, Joost H, Schurmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2004;28(5): 364–371.
20. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016; 375(4): 323–334.
21. Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *The Journal of clinical investigation*. 1994; 93(1): 397–404.
22. Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, et al. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na⁺/glucose co-transporter. *Nature*. 1987;330(6146): 379–381.
23. Wright EM, LOO DDFL, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological reviews*. 2011; 91(2): 733–794.

24. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA, et al. Surprising versatility of Na⁺-glucose cotransporters: SLC5. *Physiology* (Bethesda, Md.). 2004; 19(6): 370–376.
25. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *The British journal of nutrition*. 2003; 89(1): 3–9.
26. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nature medicine*. 2015; 21(5): 512–517.
27. Lee WS, Kanais Y, Wells RG, et al. The Journal Of Biological Chemistry The High Affinity Na⁺/Glucose Cotransporter Re-Evaluation Of Function And Distribution Of Expression. 1994; 269(16): 12032–12039.
28. Ferraris RP, Diamond J. Regulation of intestinal sugar transport. *Physiological reviews*. 1997; 77(1): 257–302.
29. Dyer J, Hosie KB, Shirazi-Beechey SP. Nutrient regulation of human intestinal sugar transporter (SGLT1) expression. *Gut*. 1997;41(1): 56–59.
30. Pan X, Terada T, Okuda M, et al. The diurnal rhythm of the intestinal transporters SGLT1 and PEPT1 is regulated by the feeding conditions in rats. *The Journal of nutrition*. 2004;134(9): 2211–2215.
31. Rajasekara Chakravarthi M, Marri HK. Renal Effects of Sodium-glucose-linked Transporter 2 Inhibitors HTNJ cardio-diabetes.
32. Vrhovac I, Eror DB, Klessen D, et al. Localizations of Na(+)-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2015; 467(9): 1881–1898.
33. Fujita Y, Kojima H, Hidaka H, et al. Increased intestinal glucose absorption and postprandial hyperglycaemia at the early step of glucose intolerance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Diabetologia*. 1998;41(12): 1459–1466.
34. Sano R, Shinozaki Y, Ohta T. Sodium–glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020;11(4): 770–782.
35. Powell DR, DaCosta CM, Gay J, et al. Improved glycemic control in mice lacking SglT1 and SglT2. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2013; 304(2).
36. Vallon V, Platt KA, Cunard R, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(1): 104–112.
37. Powell DR, DaCosta CM, Smith M, et al. Effect of LX4211 on glucose homeostasis and body composition in preclinical models. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2014; 350(2): 232–242.
38. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2014; 306(2).
39. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annual review of physiology*. 2012; 74: 351–375.
40. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annual review of medicine*. 2015; 66: 255–270.

41. Vestri S, Okamoto MM, De Freitas HS, et al. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. *The Journal of membrane biology*. 2001;182(2): 105–112.
42. Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, et al. Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabetes research and clinical practice*. 2009;83(1).
43. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2014; 307(3).
44. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2014; 306(2).
45. Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, et al. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states. *Cardiovascular research*. 2009; 84(1): 111–118.
46. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115(25): 3213–3223.
47. Ramratnam M, Sharma RK, D'Auria S, et al. Transgenic knockdown of cardiac sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1) attenuates PRKAG2 cardiomyopathy, whereas transgenic overexpression of cardiac SGLT1 causes pathologic hypertrophy and dysfunction in mice. *Journal of the American Heart Association*. 2014; 3(4).
48. Connelly KA, Zhang Y, Desjardins JF, et al. inhibition of sodium-glucose linked cotransporters 1 and 2 exacerbates cardiac dysfunction following experimental myocardial infarction. *Cardiovascular diabetology*. 2018; 17(1).
49. Bode D, Semmler L, Wakula P, et al. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF. *Cardiovascular Diabetology*. 2021; 20(1): 1–14.
50. Poppe R, Karbach U, Gambaryan S, et al. Expression of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. *Journal of neurochemistry*. 1997; 69(1): 84–94.
51. Chen J, Williams S, Ho S, et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2010;1(2): 57–92.
52. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, et al. Ipragliflozin Improves Hepatic Steatosis in Obese Mice and Liver Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients Irrespective of Body Weight Reduction. *PloS one*. 2016; 11(3).
53. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, et al. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PloS one*. 2016; 11(11).
54. Shibazaki T, Tomae M, Ishikawa-Takemura Y et al. KGA-2727, a novel selective inhibitor of a high-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT1), exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2012;342(2): 288–296.
55. Howlett, H. C. S., & Bailey, C. J. (2007). Galegine and antidiabetic plants. In C. J. Bailey, I. W. Campbell, J. C. N. Chan, J. A. Davidson, H. C. S. Howlett, & P. Ritz (Eds.), *Metformin—The Gold Standard* (s. 3–9). Wiley.

56. Miiller, H., & Reinwein, H. XIII. Aus dem Physiologischen Institut der Universität Königsberg und der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg. Zur Pharmakologie Des Galegins, 1927; 1, 212–228.
57. Jin, H. E., Hong, S. S., Choi, M. K., Maeng, H. J., Kim, D. D., Chung, S. J., & Shim, C. K. Reduced antidiabetic effect of metformin and down-regulation of hepatic oct1 in rats with ethynylestradiol-induced cholestasis. *Pharmaceutical Research*, 2009; 26(3), 549–559.
58. Wilcock, C., & Bailey, C. J. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica*, 1994; 24, 49–57.
59. Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., Wu, M., Ventre, J., Doebber, T., Fujii, N., Musi, N., Hirshman, M. F., Goodyear, L. J., & Moller, D. E. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation*, 2001; 108(8), 1167–1174.
60. Shaw, R. J., Lamia, K. A., Vasquez, D., et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in the liver and therapeutic effects of metformin. *Science*, 2005; 310, 1642–1646.
61. Wang, D. S., Jonker, J. W., Kato, Y., Kusuhara, H., Schinkel, A. H., & Sugiyama, Y. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002; 302(2), 510–515.
62. Perry, R. J., Camporez, J. G., Kursawe, R., et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell*, 2015; 160(4), 745–758.
63. Petersen, M. C., Vatner, D. F., & Shulman, G. I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*.
64. Madiraju, A. K., Erion, D. M., Rahimi, Y., et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*, 2014; 510(7506), 542–546.
65. Camacho, L., Dasgupta, A., & Jiralerspong, S. Metformin in breast cancer- an evolving mystery. *Breast Cancer Research*, 2015; 17(1), 88–91.
66. Dowling, R. J. O., Niraula, S., Chang, M. C., Done, S. J., Ennis, M., McCready, D. R., Leong, W. L., Escallon, J. M., Reedijk, M., Goodwin, P. J., & Stambolic, V. Changes in insulin receptor signaling underlie neoadjuvant metformin administration in breast cancer: A prospective window of opportunity neoadjuvant study. *Breast Cancer Research*, 2015; 17(1), 1–12.
67. Zakikhani, M., Dowling, R., Fantus, I. G., Sonenberg, N., & Pollak, M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Research*, 2006; 66(21), 10269–10273.
68. Atici, Y., Baskol, G. and Bayram, F. A new approach for the pleiotropic effect of metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Turkish Journal of Biochemistry*, 2022; 47 (6), 775–782.