

Güncel Biyokimya Çalışmaları VIII

Editör
Doğan YÜCEL



© Copyright 2024

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

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-375-260-6	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Güncel Biyokimya Çalışmaları VIII	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Doğan YÜCEL ORCID iD: 0000-0001-5487-2857	Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin DİLMEN	MED008000
	DOI
	10.37609/akya.3443

Kütüphane Kimlik Kartı
Güncel Biyokimya Çalışmaları VIII / ed. Doğan Yücel.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.
122 s. : tablo, şekil. ; 160x235 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253752606

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 oluşturmaz. 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 35 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 3100'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	Kardiyovasküler Hastalık Risk Hesaplama Sistemleri ve Yeni Bir Model: Prevent.....	1
	<i>Makbule Beyza ŞEN</i> <i>Yasemin ATICI</i> <i>Doğan YÜCEL</i>	
Bölüm 2	Tek Karbon Metabolizmasında Vitamin B12 ve Folatın Rolü	17
	<i>Ayşenur MACUN AYAN</i>	
Bölüm 3	Klinik Laboratuvarlar İçin Metot Verifikasyonu	25
	<i>Levent DENİZ</i>	
Bölüm 4	Lipoprotein (a): Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesinde Kritik Bir Lipoprotein	49
	<i>Zeynep Mine YALÇINKAYA KARA</i>	
Bölüm 5	Parkinson, Alzheimer ve ALS Gibi Hastalıklarda Mitokondriyal Fonksiyon Bozukluklarının Enerji Üretimindeki Aksamaları	59
	<i>Naci Ömer ALAYUNT</i>	
Bölüm 6	İnterlökin-22 ve Klinik Önemi	69
	<i>Arzu YÜKSEL</i>	
Bölüm 7	Lipokinler	81
	<i>Merve Sena ODABAŞI</i>	
Bölüm 8	Sarı Kantaronun İnsan Sağlığına Etkisi ve Tıp Alanında Kullanım Potansiyeli	93
	<i>Murat ÇAKIR</i>	
Bölüm 9	Kültür Eti Üretimi ve Özellikleri.....	105
	<i>Adile Merve BAKI</i>	

YAZARLAR

Doç. Dr. Naci Ömer ALAYUNT

Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya AD

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin ATICI

Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Pr.

Ayşenur MACUN AYAN

Arş. Gör. Adile Merve BAKİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya AD

Doç. Dr. Murat ÇAKIR

Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji AD

Uzm. Dr. Levent DENİZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Mine

YALÇINKAYA KARA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya AD

Uzm. Dr. Merve Sena ODABAŞI

Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Arş. Gör. Makbule Beyza ŞEN

Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya AD

Prof. Dr. Doğan YÜCEL

Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya AD

Uzm. Dr. Arzu YÜKSEL

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Bölüm 1

KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK HESAPLAMA SİSTEMLERİ VE YENİ BİR MODEL: PREVENT

Makbule Beyza ŞEN¹
Yasemin ATICI²
Doğan YÜCEL³

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde artan mortalite ve morbidite oranları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dolayısıyla, kardiyovasküler hastalıklardan korunma hem maliyet hem de bireylerin sağlığına verdiği zararlar açısından güncel ve acil bir müdahale gereksinimini doğrulamaktadır. Artan kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılabilmesi amacıyla birinci basamak sağlık hizmetleri sunan sağlık profesyonelleri için risk hesaplama sistemleri kişisel sağlık yönetiminin anahtar noktasını oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Amerikan Kalp Birliği, Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Avrupa Kardiyoloji Birliği gibi ulusal veya uluslararası kuruluşların önerileri doğrultusunda uygun risk hesaplama sistemleri geliştirilmiştir. Tüm risk tahmin sistemleri, temel risk faktörleriyle ilişkili toplam riski belirlemek amacıyla hazırlanmıştır. Bu sistemlerde, temel risk faktörlerine ek olarak yeni risk faktörlerinin dahil edilmesi, yaşam boyu risk hesaplanması, risk yaşının belirlenebilmesi ve görece risk tablolarının oluşturulması gibi yöntemler bulunmaktadır. Buradaki anahtar nokta, hangi risk tahmin modelinin daha iyi olduğu değil, bu sistemlerin rutin uygulamalarda ne sıklıkla kullanılabildiği ve önleme ile risk azaltma kılavuzlarına ne ölçüde uyarlanabildiğidir.

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

² Dr. Öğr. Üyesi, Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Pr., yasemin.atici@lokmanhekim.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1833-7595

³ Prof. Dr., Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya AD, dogan.yucel@lokmanhekim.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5487-2857

3.6.6. PREVENT'in Genel Değerlendirilmesi

PREVENT modelleri, KVH risk tahmininde daha hassas, kapsayıcı ve bireye özgü bir yaklaşım sunarak klinik pratiğe önemli katkılar sağlamaktadır. Bu yenilikçi yaklaşımlar, sağlık çalışanlarına daha güvenilir ve etkili tedavi stratejileri geliştirme imkânı sunmaktadır (18).

SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıkların büyük bir kısmı önlenabilir risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır. Bu risklerin doğru bir şekilde tahmin edilmesi, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli rol oynayabilir. Mevcut kardiyovasküler risk tahmin araçları geniş çapta kullanılmakla beraber, bu modellerin birçok sınırlamalara sahiptir. Çoğu model, farklı popülasyonlar üzerinde doğrulanmamış olup, uygulandıkları gruplarda riskin yanlış hesaplanmasına yol açabilir. Ayrıca, klasik risk faktörlerine dayanmaları, gözlemlenen tüm kardiyovasküler olayları açıklamakta yetersiz kalabilir ve sonuç olarak bu modellerin duyarlılığı sınırlıdır.

Bu nedenlerle, yeni risk tahmin araçları geliştirmekten ziyade mevcut modellerin doğrulamalarına öncelik verilmesi gerekmektedir. Mevcut modellerin geniş yaş grupları ve farklı demografik özelliklere sahip popülasyonlar üzerinde doğrulanması, tahminlerin daha güvenilir ve uygulanabilir olmasını sağlayacaktır. Ayrıca, kardiyovasküler risk tahmininde yeni biyobelirteçlerin kullanımı umut vadeden bir gelişme olsa da bu biyobelirteçlerin klinik faydası henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır. Bu yüzden, ileride daha geniş ölçekli araştırmalarla bu biyobelirteçlerin ve diğer yeni yaklaşımların etkisinin netleştirilmesi gerekmektedir. Kardiyovasküler risk tahmin modellerinin geliştirilmesi ve doğrulanması, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve yönetilmesinde kilit bir strateji olarak kalmaya devam etmektedir.

KAYNAKÇA

1. World Health Organization, Non-communicable diseases, 21.10.2024 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> adresinden ulaşılmıştır.
2. Budreviciute A, Damiati S, Sabir DK, Onder K, Schuller-Goetzburg P, Plakys G, et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Front Public Health*. 2020 Nov 26;8.
3. World Health Organization, Top 10 causes of death, 21.10.2024 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> adresinden ulaşılmıştır.
4. Habib SH, Saha S. Burden of non-communicable disease: Global overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2010 Jan;4(1):41-7.

5. Kyu HH, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1859–922.
6. Trimarchi G, Pizzino F, Paradossi U, Gueli IA, Palazzini M, Gentile P, et al. Charting the Unseen: How Non-Invasive Imaging Could Redefine Cardiovascular Prevention. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024 Aug 9;11(8):245.
7. World Health Organization, Cardiovascular diseases (CVDs), 23.10.2024 tarihinde [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) adresinden ulaşılmıştır.
8. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Dec;80(25):2361–71.
9. van Daalen KR, Zhang D, Kaptoge S, Paige E, Di Angelantonio E, Pennells L. Risk estimation for the primary prevention of cardiovascular disease: considerations for appropriate risk prediction model selection. *Lancet Glob Health*. 2024;12(8):e1343–58.
10. Varadarajan V, Gidding SS, Wu C, Carr JJ, Lima JAC. Imaging Early Life Cardiovascular Phenotype. *Circ Res*. 2023 Jun 9;132(12):1607–27.
11. Talha I, Elkhoudri N, Hilali A. Major Limitations of Cardiovascular Risk Scores. *Cardiovasc Ther*. 2024 Feb 28;2024:1–6.
12. Dülek H, Vural ZT, Gönenç İ. Kardiyovasküler Hastalıklara Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi ve Kardiyovasküler Risk Skorlamalarının Karşılaştırılması. *Dicle Tıp Dergisi*. 2019 Sep 16;46(3):449–59.
13. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar;55(12):1169–77.
14. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11).
15. Bansilal S, Castellano JM, Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2015 Dec;201:S1–7.
16. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999–3058.
17. Navarini L, Margiotta DPE, Costa L, Currado D, Tasso M, Angeletti S, et al. Performance and calibration of the algorithm ASSIGN in predicting cardiovascular disease in Italian patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Apr 2;38(4):971–6.
18. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. *Circulation*. 2024 Feb 6;149(6):430–49.
19. Dent THS. Predicting the risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2010 Dec;213(2):345–51.
20. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999–1008.
21. Framingham Heart Study, 13.11. 2024 tarihinde <https://www.framinghamheartstudy.org/files/2023/11/Exam-Dates-Table-Thru-2022.pdf> adresinden ulaşılmıştır.

22. D'Agostino Sr. RB, Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart*. 2013 Mar 1;8(1):11.
23. Framingham Heart Study, About the Framingham Heart Study, 13.11.2024 tarihinde <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-about/> adresinden ulaşılmıştır.
24. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1876–87.
25. The framingham heart study, laying the foundation for preventive health care, 29.11.2024 tarihinde <https://www.framinghamheartstudy.org/files/2021/07/FHS-Laying-the-Foundation-from-NIH.pdf> adresinden ulaşılmıştır.
26. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743–53.
27. Kasim SS, Ibrahim N, Malek S, Ibrahim KS, Aziz MF, Song C, et al. Validation of the general Framingham Risk Score (FRS), SCORE2, revised PCE and WHO CVD risk scores in an Asian population. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023 Jun;35:100742.
28. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun;375(9733):2215–22.
29. Paynter NP, Everett BM, Cook NR. Cardiovascular Disease Risk Prediction in Women: Is There a Role for Novel Biomarkers? *Clin Chem*. 2014 Jan 1;60(1):88–97.
30. Menotti A. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J*. 2000 Mar 1;21(5):365–70.
31. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987–1003.
32. Csenteri O, Jancsó Z, Szöllösi GJ, Andréka P, Vajer P. Differences of cardiovascular risk assessment in clinical practice using SCORE and SCORE2. *Open Heart*. 2022 Nov 28;9(2):e002087.
33. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, birinci basamak sağlık hizmetlerinde koroner arter hastalığı için izlem kılavuzu, 01.12.2024 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-ve-yasli-sagligi-db/Dokumanlar/Rehberler/Koroner_Arter_Kilavuzu.pdf adresinden ulaşılmıştır.
34. Civek S, Akman M. Frequency and risk Assessment of cardiovascular diseases in the world and Turkey. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2022 Mar 30;13(1):21–8.
35. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
36. Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, de Vries T, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2439–54.
37. World Health Organization, Prevention of Cardiovascular Disease, 01.12.2024 tarihinde https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43786/9789241547253_eng.pdf?sequence=1 adresinden ulaşılmıştır.
38. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and Validation of Improved Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women. *JAMA*. 2007 Feb 14;297(6):611.

Güncel Biyokimya Çalışmaları VIII

39. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation*. 2008 Nov 25;118(22):2243–51.
40. Khan SS, Lloyd-Jones DM. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease—With PREVENT, What’s a Clinician to Do? *JAMA*. 2024 Sep 24;332(12):961.

Bölüm 2

TEK KARBON METABOLİZMASINDA VİTAMİN B12 ve FOLATIN ROLÜ

Ayşenur MACUN AYAN¹

GİRİŞ

Karbon, canlı organizmaların temel yapıtaşı olan bir elementtir ve enerji üretimi ile molekül sentezi için kritik bir öneme sahiptir. Tek karbon metabolizması, hücrel metabolizma yollarında karbon birimlerinin taşınması, eklenmesi ve çıkarılmasıyla ilgili karmaşık biyokimyasal süreçleri tanımlar (1). Folat ve metiyonin döngüleri, bu metabolik yolda temel rol oynayan iki önemli döngüdür. Tek karbon metabolizması, metiltransferaz reaksiyonlarının katalizini gerçekleştirerek biyolojik metilasyon reaksiyonları için metil gruplarının sağlanmasında önemli bir rol oynar (2). Tek karbon metabolizması, hücrel homeostazın sürdürülmesi, protein ve DNA sentezi (ve onarımı) üzerinde düzenleyici bir etki sağlar, ayrıca epigenetik metilasyon ve redoks homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar (3). Tek karbon metabolizmasındaki karbon birimleri, serin, glisin ve treonin gibi belirli amino asitlerden elde edilebilir veya serin sentez yolu (SSP) gibi yollarla glikozdan de novo sentezlenebilir (4, 5). Tek karbon metabolizmasında, B2, B6, B12, folat, betain ve kolin gibi suda çözünen B vitaminleri, koenzim olarak kritik roller üstlenir ve bu vitaminlerin her biri farklı enzimatik yolları destekler (6).

Tek karbon metabolizması terimi, folat metabolizması aracılığıyla üretilen tetrahidrofolat (THF), B12 vitamini (kobalamin) ve S-adenozilmetiyonin (SAM) gibi kofaktörlerin, karbon içeren grupların transferini kolaylaştırması ilkesine dayanmaktadır (7). Tetrahidrofolat, folatın aktif formu olup, metil gruplarından formil, formimino ve metenil gruplarına kadar çeşitli karbon içeren grupların transferini gerçekleştirme kapasitesine sahiptir (8). S-adenozilmetiyonin, evrensel bir metil donörü olarak, metil gruplarını nükleik asitler, proteinler ve lipitler gibi biyomoleküllere aktarır (8).

¹ Kurum ünvanı: , aysenurmcn@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2215-0934

SONUÇ

Sonuç olarak tek karbon metabolizması, hücresel işlevler için kritik bir yoldur. B12, folat ve diğer B vitaminlerinin rolü, metabolik dengeyi sağlamak için kritik öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

1. Rush EC, Katre P, Yajnik CS. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(1):2-7.
2. Yigit A, Güneş FE. Epigenetik ve Tek Karbon Metabolizması: Folat ve B12 Vitamini-nin Rolü. *Türkiye Klinikleri J Intern Med.* 2018;3:95-101.
3. Giunchi F, Fiorentino M, Loda M. The Metabolic Landscape of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(1):28-36.
4. Locasale JW. Serine, glycine and one-carbon units: cancer metabolism in full circle. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(8):572-83.
5. Tsun ZY, Possemato R. Amino acid management in cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;43:22-32.
6. Friso S, Udali S, De Santis D, Choi SW. One-carbon metabolism and epigenetics. *Mol Aspects Med.* 2017;54:28-36.
7. Mentch SJ, Locasale JW. One-carbon metabolism and epigenetics: understanding the specificity. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1363(1):91-8.
8. Robinson AD, Eich ML, Varambally S. Dysregulation of de novo nucleotide biosynthetic pathway enzymes in cancer and targeting opportunities. *Cancer Lett.* 2020;470:134-40.
9. Scott JM. Folate and vitamin B12. *Proc Nutr Soc.* 1999;58(2):441-8.
10. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(49):19351-6.
11. Lillycrop KA. Effect of maternal diet on the epigenome: implications for human metabolic disease. *Proc Nutr Soc.* 2011;70(1):64-72.
12. Shane B. Folate and vitamin B12 metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2 Suppl):S5-16; discussion S7-9.
13. RIFAI N. *TIETZ TEXTBOOK OF CLINICAL CHEMISTRY and MOLECULAR DIAGNOSTICS*: Elsevier; 2018.
14. Poyrazoglu HG, Kumandas S, Canpolat M, Gumus H, Elmali F, Kara A, et al. The prevalence of migraine and tension-type headache among schoolchildren in Kayseri, Turkey: an evaluation of sensitivity and specificity using multivariate analysis. *J Child Neurol.* 2015;30(7):889-95.
15. Krishnaswamy K, Madhavan Nair K. Importance of folate in human nutrition. *Br J Nutr.* 2001;85 Suppl 2:S115-24.
16. Shenkin A, Baines M, Path F, Fell G, Lyon T. *Vitamins and trace elements*. Fourth edition ed. Missouri Elsevier Saunders2006. 1075-164 p.

Güncel Biyokimya Çalışmaları VIII

17. Selhub J. Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism. *J Nutr Health Aging*. 2002;6(1):39-42.
18. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Vitamin B6 intake, alcohol consumption, and colorectal cancer: a longitudinal population-based cohort of women. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1830-7.

Bölüm 3

KLİNİK LABORATUVARLAR İÇİN METOT VERİFİKASYONU

Levent DENİZ¹

GİRİŞ

Verifikasyon süreci, güvenilir ve yüksek kaliteli laboratuvar test sonuçları elde etme ve nihayetinde hasta güvenliğini artırma arayışında önemli bir ön koşuldur. Verifikasyon, yani doğrulamaterimi, bir ölçüm prosedürünün/sisteminin üreticinin performans gerekliliklerini karşıladığına dair objektif kanıt sağlanmasını kapsar (1). Laboratuvar cihazları, klinik ortamda kullanılmadan ve hasta örneklerinin analizine geçilmeden önce cihazın performansını kontrol etmek için birçok farklı doğrulama protokolüne ihtiyaç duyar (2). Metot verifikasyonu (doğrulama), laboratuvar ortamlarında, özellikle de tıbbi ve analitik laboratuvarlarda, yerleşik metotların güvenilir ve doğru sonuçlar üretmesini sağlayan çok önemli bir süreçtir. Tipik olarak yeni bir analitik metodun geliştirilmesi sırasında gerçekleştirilen daha kapsamlı bir süreç olan metot validasyonundan (geçerli kılma) farklı olarak doğrulama, önceden valide edilmiş bir metodun laboratuvar ortamında belirli koşullar altında yeterli performans gösterdiğini teyit etmeye odaklanır. Bireysel laboratuvarın gereksinimlerine dayalı olarak uygun bir metodoloji seçildikten sonra, doğrulama laboratuvarın temel bir sorumluluğu haline gelir. Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (ISO) 15189:2012 madde 5.5.1.2'de “Değişiklik yapılmadan kullanılan valide edilmiş inceleme prosedürleri, rutin kullanıma alınmadan önce laboratuvar tarafından bağımsız doğrulamaya tabi tutulmalıdır” ifadesi yer almaktadır. Ayrıca, yeni laboratuvar cihazlarının kullanım öncesinde performanslarının üretici beyanlarına uygunluğunun değerlendirilmesi ve kontrol edilmesi önerilmektedir (3, 4).

Klinik/analitik laboratuvarlar için uluslararası standartlar (“DIN EN ISO 15189—Kalite ve yeterlilik için özel gereklilikler” (5) ve “DIN EN ISO/IEC 17025—Test ve kalibrasyon yeterliliği için genel gereklilikler” (6) şu hususları

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, e-mail: levent.deniz33@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5444-9116

KAYNAKÇA

1. International Organization for Standardization (ISO). ISO/IEC GUIDE 99:2007: International vocabulary of metrology— Basic and general concepts and associated terms (VIM). ISO; Geneva, Switzerland: 2007.
2. Hand M, Crampton A, Thomas A, et al. A survey of clinical laboratory instrument verification in the UK and New Zealand. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(2):275-282. doi:10.1177/0004563218823804
3. International Standards Organisation. Medical laboratories—Requirements for quality and competence International Standard, ISO 15189, 3rd (ed) 2012.
4. National Association of Testing Authorities, Australia. Interpretation of NPAAC Requirements and ISO 15189: medical testing field application document: requirements for accreditation. 2013.
5. ISO 15189:2014(EN). (n.d.) Medical Laboratories—Particular Requirements for Quality and Competence.
6. ISO/IEC 17025:2017(EN). (n.d.) General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories.
7. College of American Pathologists. CAP, Accreditation Program—All Common Checklist, 2015.
8. Westgard JO, Ehrmeyer SS, Darcy TP. CLIA final rules for quality systems. Quality assessment issues and answers, Madison, 2004.
9. Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods. 8th ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press; 1989. p. 75, 121, 140–2, 170–4, 177, 237–8, 279.
10. Linnet K, Moons K GM, Boyd JC. Statistical Methodologies in Laboratory Medicine. In: Ellervik C, Tacker D, Zha L (eds.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 7th ed., Elsevier, St. Louis, Missouri, 2023. p. 17-19.
11. CLSI. User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document EP15-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
12. Chakravarthy SN, Ramanathan S, S S, et al. EP15A3 Based Precision and Trueness Verification of VITROS HbA1C Immunoassay. *Indian J Clin Biochem.* 2019;34(1):89-94. doi:10.1007/s12291-017-0712-z
13. Aguirre JJ, Ness K, Algeciras-Schimmich A. Application of the CLSI EP15-A3 Guideline as an Alternative Troubleshooting Tool for Verification of Assay Precision. *American Journal of Clinical Pathology.* 2019;152(Supplement_1):S88-S. doi:10.1093/ajcp/aqz117.007
14. Iglewicz B, Hoaglin DC. 1944-How to Detect and Handle Outliers. ASQC Quality Press, Wis.:Milwaukee; 1993.
15. Barnett V, Lewis T. Outliers in Statistical Data. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd; 1994.
16. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(6):833-835. doi:10.1515/cclm-2015-0067
17. Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, et al. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM

- Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(2):189-194. doi:10.1515/cclm-2016-0091
18. Aarsand AK, Fernandez-Calle P, Webster C, et al. The EFLM Biological Variation Database. Available from: <https://biologicalvariation.eu/> [Accessed October 2024]
 19. Westgard QC. Desirable biological variation database specifications. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter individual biologic variation. Available from: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> [Accessed October 2024]
 20. Westgard QC. 2024 CLIA Acceptance Limits for Proficiency Testing. Available from: <https://westgard.com/clia-a-quality/quality-requirements/2024-clia-requirements.html> [Accessed October 2024]
 21. Ehrmeyer SS, Laessig RH, Leinweber JE, et al. 1990 Medicare/CLIA final rules for proficiency testing: minimum intralaboratory performance characteristics (CV and bias) needed to pass. *Clin Chem.* 1990;36(10):1736-1740.
 22. BIPM. JCTLM database: Laboratory medicine and in vitro diagnostics. <https://www.bipm.org/jctlm/> [Accessed October 2024]
 23. Killeen AA, Long T, Souers R, et al. Verifying performance characteristics of quantitative analytical systems: calibration verification, linearity, and analytical measurement range. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(9):1173-1181. doi:10.5858/arpa.2013-0051-CP
 24. Jeong TD, Kim SK, Kim S, et al. Comparison between polynomial regression and weighted least squares regression analysis for verification of analytical measurement range. *Clin Chem Lab Med.* 2022;60(7):989-994. doi:10.1515/cclm-2022-0018
 25. CLSI. Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures. 2nd ed. CLSI guideline EP06. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
 26. CLSI. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.
 27. Ozarda Y, Ichihara K, Barth JH, Klee G; Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL), International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Protocol and standard operating procedures for common use in a worldwide multicenter study on reference values. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(5):1027-1040. doi:10.1515/cclm-2013-0249
 28. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
 29. Hoffmann G, Klawitter S, Trulson I, et al. A Novel Tool for the Rapid and Transparent Verification of Reference Intervals in Clinical Laboratories. *J Clin Med.* 2024;13(15):4397. Published 2024 Jul 27. doi:10.3390/jcm13154397
 30. Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem.* 1971;17:275-284.
 31. Dixon WJ. Processing data for outliers. *Biometrics.* 1953;9:74-89.
 32. Tukey JW. Exploratory Data Analysis. Reading, MA: Addison-Wesley; 1977:688.

Bölüm 4

LİPOPROTEİN(A): KARDİOVASKÜLER RİSK DEĞERLENDİRMESİNDE KRİTİK BİR LİPOPROTEİN

Zeynep Mine YALÇINKAYA KARA¹

GİRİŞ

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini hedef alan gelişmiş tedavilere rağmen, aterosklerotik hastalıklar önemli sayıda ölümden sorumlu olmaya devam etmektedir. Bundan dolayı ek risk faktörlerinin saptanması önem kazanmaktadır. Bunlar arasında, yüksek lipoprotein (a) (Lp(a)) düzeyleri ve enflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, Lp(a)'nın patofizyolojik etkileri ve enflamatuvar süreçler, aterogeneze katkıda bulunan ortak biyolojik yolları paylaşmaktadır. Yapısal ve fizyolojik özellikleri nedeniyle dikkat çeken Lp(a), klinik açıdan önemli bir lipoprotein varyantıdır. Apolipoprotein(a) (Apo(a)) ile düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) benzeri bir partikülden oluşan Lp(a) seviyeleri öncelikle genetik faktörler tarafından belirlenir ve diyet veya yaşam tarzından önemli ölçüde etkilenmez (1).

LP(A)'NİN TANIMLANMASI VE TARİHÇESİ

Lp (a) 1963 yılında Kare Berg tarafından tanımlanmıştır (2). İlk çalışmalarda LDL'nin genetik bir varyantı olduğu düşünülmüştür. Miyokart enfarktüsü ve yüksek serum Lp(a) arasındaki ilişki ise 1965 yılında tanımlanmıştır (3). 1970'li yıllarda Lp(a)'nın LDL'den daha fazla karbonhidrat içerdiği, jel elektroforezinde prebeta bandında yer aldığı saptandı, 1989 yılında ise Lp(a)'nın trombotik özelliği keşfedildi ve polimorfları tanımlanmaya başladı (4,5)

YAPI VE FONKSİYONU

Lp(a) yapısal olarak LDL'ye benzer ancak disülfid bağları aracılığıyla LDL partikülüne bağlanan apo(a)'yı da içermesiyle farklılık gösterir (Şekil 1). Bu yüzden

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya AD, dr_minekara@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5606-3401

KAYNAKÇA

1. Nakanishi, K., & Kimura, K. (2020). Lipoprotein(a): New insights into its role in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.*, 21(5), 1676.
2. Berg, K. A new serum type system in man-the lp system. *Acta Pathol. Microbiol. scand* 1963; 59: 369-382.
3. Rrenninger W, G Wendtt, P Nawrocki and H Weigand. The association of elevated lipoprotein(a) with early myocardial infarction (MI). *Humangenetik* 1965; 1: 658-667.
4. Albers JJ, Cabana G V, Warnick GR and Hazzard WR. Lp(a) lipoprotein: relationship to sinking pre-beta lipoprotein, hyperlipoproteinemia, and apolipoprotein B. *Metabolism* 1975; 24: 1047-1054.
5. Gaubatz JW, Ghanem KI, Guvera J, Nava LM, Patsch W. Polymorphic form of human apolipoprotein (a): inheritance and relationship of their molecular weights to plasma levels of lipoprotein(a). *J. Lipid Res* 1990; 31: 603-613.
6. Uhlén, M., et al. (2015). proteomics. *Nature*, 525(7568), 192-197. doi:10.1038/nature15390.
7. Tsimikas, S. (2017). The emerging role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Chem.* 63(1), 138-141.
8. Schnitzler, J.G.; Hoogeveen, R.M.; Ali, L.; Prange, K.H.M.; Waissi, F.; van Weeghel, M.; Bachmann, J.C.; Versloot, M.; Borrelli, M.J.; Yeang, C.; et al. Atherogenic Lipoprotein(a) Increases Vascular Glycolysis, Thereby Facilitating Inflammation and Leukocyte Extravasation. *Circ. Res.* **2020**, 126, 1346–1359.
9. Sotiriou, S.N.; Orlova, V.V.; Al-Fakhri, N.; Ihanus, E.; Economopoulou, M.; Isermann, B.; Bdeir, K.; Nawroth, P.P.; Preissner, K.T.; Gahmberg, C.G.; et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin. *FASEB J.* **2006**, 20, 559–561.
10. O’Neil, C.H.; Boffa, M.B.; Hancock, M.A.; Pickering, J.G.; Koschinsky, M.L. Stimulation of vascular smooth muscle cell proliferation and migration by apolipoprotein(a) is dependent on inhibition of transforming growth factor-beta activation and on the presence of kringle IV type 9. *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 55187–55195.
11. Xue, S.; Green, M.A.; LoGrasso, P.V.; Boettcher, B.R.; Madison, E.L.; Curtiss, L.K.; Miles, L.A. Comparison of the effects of Apo(a) kringle IV-10 and plasminogen kringles on the interactions of lipoprotein(a) with regulatory molecules. *Thromb. Haemost.* **1999**, 81, 428–435.
12. Hajjar, K.A.; Gavish, D.; Breslow, J.L.; Nachman, R.L. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* **1989**, 339, 303–305.
13. Caplice, N.M.; Panetta, C.; Peterson, T.E.; Kleppe, L.S.; Mueske, C.S.; Kostner, G.M.; Broze GJJr Simari, R.D. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* **2001**, 98, 2980–2987.
14. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res* 2016;57:1339–59.
15. Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, et al. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem* 1995;41:246–55.

16. Baris Gencer, Florian Kronenberg, Erik S. Stroes, François Mach, Lipoprotein(a): the revenant, *Eur Heart J*, Volume 38, Issue 20, 21 May 2017, Pages 1553–1560.
17. Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:87-100.
18. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273:6–30.
19. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA* 2009;301(22):2331-2339.
20. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2009 Dec;361(26):2518-2528
21. Vinci P, Di Girolamo FG, Panizon E, et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Sep 6;20(18):6721.
22. Marlys L. Koschinsky, Archana Bajaj, Michael B. Boffa, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice *J Clin Lipidol* Volume 18, Issue 3, 2024 30:87–100.
23. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925-3946.
24. Pearson, G.J, Thanassoulis, G, et al., 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults, *Can J Cardiol* , 2021, 37, 1129-1150
25. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan;41(1):465-474.
26. B. G. Nordestgaard, A. Langsted, “Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology,” *J Lipid Res* vol. 57, no. 11, pp. 1953-1975, 2016, doi: 10.1194/jlr.R071233
27. Emerging Risk Factors Collaboration; Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and non-vascular mortality. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):412-23. doi: 10.1001/jama.2009.1063.
28. P. R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, R. Steffensen, and B. G. Nordestgaard, “Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction,” *JAMA*, vol. 301, no. 22, pp. 2331-9, Jun 10 2009, doi: 10.1001/jama.2009.801.
29. A. Vuorio, G. F. Watts, W. J. Schneider, S. Tsimikas, and P. T. Kovanen, “Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities,” *J Intern Med*, vol. 287, no. 1, pp. 2-18, 2020, doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12981>.
30. G. Reyes-Soffer, “The impact of race and ethnicity on lipoprotein(a) levels and cardiovascular risk,” (in eng), *Curr Opin Lipidol*, vol. 32, no. 3, pp. 163-166, Jun 1 2021, doi: 10.1097/mol.0000000000000753.
31. Rao, M. N., et al. (2016). Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease: A review. *J Clin Lipidol* 10(1), 15-24.

32. Boffa, M. B., & Koschinsky, M. L. (2020). Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: Current understanding and future directions. *Clin Chem Clinical Chemistry*, 66(8), 1070-1080.
33. D. S. Hippe *et al.*, "Lp(a) (Lipoprotein(a)) Levels Predict Progression of Carotid Atherosclerosis in Subjects With Atherosclerotic Cardiovascular Disease on Intensive Lipid Therapy: An Analysis of the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) Carotid Magnetic Resonance Imaging Substudy-Brief Report," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 38, no. 3, pp. 673-678, Mar 2018, doi: 10.1161/atvba-ha.117.310368.
34. L. M. de Boer *et al.*, "Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis," *Eur J Prev Cardiol*, vol. 29, no. 5, pp. 779-792, 2021, doi: 10.1093/eurjpc/zwab171.
35. S. Tsimikas, "A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 69, no. 6, pp. 692-711, Feb 14 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.042.
36. S. Burgess *et al.*, "Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis," *JAMA Cardiol.*, vol. 3, no. 7, pp. 619-627, 2018, doi: 10.1001/jamacardio.2018.1470.

Bölüm 5

PARKİNSON, ALZHEİMER VE ALS GİBİ HASTALIKLARDA MİTOKONDRIYAL FONKSİYON BOZUKLUKLARININ ENERJİ ÜRETİMİNDEKİ AKSAMALARI

Naci Ömer ALAYUNT¹

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH) ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıklar günümüz dünyasında giderek daha yaygın hale gelen, multifaktöriyel ve ilerleyici tipte hastalıklardır. Nörodejeneratif bozuklukların yaygın etiyojilerinin başında yaşlanma, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gelmektedir. AH'den sonra dünyada en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalık olan PH, hem motor hem de motor olmayan semptomlarla karakterize kronik, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalar tremor, bradikinezi, rijidite gibi motor semptomlar ve uyku ve duygudurum bozuklukları gibi çeşitli motor olmayan semptomlar yaşarlar (1). PH'nın nöropatolojisi, striatal dopamin eksikliğine neden olan substantia nigra'daki dopaminergic nöron kaybı ve α -sinüklein fibril kümelerini içeren hücre içi inklüzyonları kapsar (2). Güncel tedavisinde L-DOPA, benserazid, karbidopa, kateşol-O-metiltransferaz (COMT) inhibitörleri (tolkapon, entakapon), monoaminoksidaz B (MAOB) inhibitörleri (rasajilin, selejilin), dopamin agonistleri (ropinirol, apomorfin, kabergolin, rotigotin, pramipeksol, bromokriptin, piribedil), amantadin, antikolinergikler (biperiden, triheksifenidil, bornaprin) gibi ilaçlar kullanılır (3). Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılan güncel ilaçlar hastanın yaşam kalitesini iyileştirse de hastalığın gelişimini ve ilerlemesini yavaşlatan veya önleyen bir tedavi henüz mevcut değildir. Bu ilaçların en büyük dezavantajı ise kronik kullanımlarında ciddi yan etkilerle karşılaşılmasıdır. Bu kapsamda yeni terapötik hedeflere yönelik uzun vadede yan etki profili düşük yeni ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Mitokondriler, hücrelerin enerji üretim merkezleridir ve ATP

¹ Doç. Dr., Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya AD, naci.alayunt@siirt.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2215-0934

Kreatin ve pirüvat gibi bileşikler, bu amaçla araştırılmaktadır (4). ATP üretimini artıran bileşikler, nörodejeneratif hastalıklarda enerji metabolizmasını destekleme potansiyeline sahiptir. Kreatin, hücrel enerji dengesini sağlamada önemli bir rol oynayarak mitokondriyal fonksiyonları iyileştirebilir ve nöronların enerji ihtiyacını karşılamaya yardımcı olur. Pirüvat ise, glikoliz yoluyla elde edilen bir ara ürün olarak enerji üretimini artırabilir ve mitokondriyal metabolizmayı destekleyebilir (4). Bu bileşiklerin kullanımı, nörodejeneratif hastalıklarda enerji eksikliğinin giderilmesine yönelik umut verici bir yaklaşım sunmakta ve nöronların hayatta kalma yeteneğini artırabilir. Ayrıca, bu bileşiklerin kombinasyonları, sinerjik etkiler yaratarak tedavi etkinliğini daha da artırabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, mitokondriyal disfonksiyon, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde kritik bir rol oynamaktadır. Nörodejeneratif hastalıklara karşı yeni tedavi stratejileri, mitokondriyal fonksiyonları korumaya ve oksidatif stresi azaltmaya yönelik hedefler geliştirilmelidir. Mitokondriyal bozuklukların düzeltilmesi ve oksidatif stresin azaltılması, PH'nin ilerlemesini yavaşlatmak ve yaşam kalitesini artırmak için potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Gelecekteki çalışmalar, mitokondriyal fonksiyonların korunması ve restore edilmesi üzerine odaklanmalı ve böylece PH'nin etkilerini azaltma potansiyeli taşımaktadır. Mitokondriyal disfonksiyon, Parkinson, Alzheimer ve ALS gibi nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar. Bu hastalıklarda enerji üretimindeki aksamalar, nöronal işlevlerin bozulmasına ve hücre ölümüne yol açar. Mitokondriyal fonksiyonları hedef alan terapötik stratejiler, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yeni ufuklar açmaktadır. Gelecek araştırmalar, bu stratejilerin etkinliğini ve güvenliğini daha iyi anlamaya yönelik olmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Zesiewicz TA. Parkinson disease. Continuum: Lifelong Learning in Neurology. 2019;25(4):896-918.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17013. doi:10.1038/nrdp.2017.13
3. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(8):795-808. doi:10.1136/jnnp-2019-322338
4. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. Science. 1999;283(5407):1482-1488.

5. Kovaleva IE, Tokarchuk AV, Zheltukhin AO, Dalina AA, Safronov GG, Evstafieva AG, et al. Mitochondrial localization of SESN2. *PLoS One*. 2020;15(4) doi:10.1371/journal.pone.0226862
6. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell*. 2012;148(6):1145-1159.
7. Wang B, Abraham N, Gao G, Yang Q. Dysregulation of autophagy and mitochondrial function in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*. 2016;5(1):19.
8. Hu Q, Wang G. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*. 2016;5(1):14.
9. Dolle C, Flønes I, Nido GS, Miletic H, Osuagwu N, Kristoffersen S, et al. Defective mitochondrial DNA homeostasis in the substantia nigra in Parkinson disease. *Nat Commun*. 2016;7:13548.
10. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1990;54(3):823-827.
11. Exner N, Lutz AK, Haass C, Winklhofer KE. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: molecular mechanisms and pathophysiological consequences. *EMBO J*. 2012;31(14):3038-3062.
12. Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK, Perry RH, et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat Genet*. 2006;38(5):515-517.
13. Lustbader JW, Cirilli M, Lin C, et al. ABAD directly links A β to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science*. 2004;304(5669):448-452.
14. Wang X, Su B, Siedlak SL, et al. Amyloid- β overproduction causes abnormal mitochondrial dynamics via differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(49):19318-19323.
15. Johri A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(3):619-630.

Bölüm 6

İNERLÖKİN-22 VE KLİNİK ÖNEMİ

Arzu YÜKSEL¹

İnterlökin-22 (IL-22) ilk olarak 2000 yılında Dumoutier ve arkadaşları tarafından IL-9 ile uyarılan timik lenfomaların sekretomunda bulunmuştur [1-2]. İlk olarak IL-9 ile tedavi edilen fare lenfoma hücrelerinde tanımlanmış ve başlangıçta IL-10 ile ilişkili T hücresi türevli indüklenebilir faktör olarak adlandırılmıştır [3]. IL-10 ile gen ve protein yapısındaki benzerlik nedeniyle IL-10, IL-19, IL-20, IL-24, IL-26 gibi diğer sitokinleri de içeren IL-10 sitokin ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılmıştır [4].

İnterlökin 22 (IL-22) anti-mikrobiyal savunma, homeostaz ve doku onarımında önemli rol oynayan yeni bir sitokindir [5]. Sitokinin aktif, salgılanan formu 146 amino asitlik bir proteindir [6]. IL-22'nin ana kaynağı, Th22 hücreleri, Th1 hücreleri ve Th17 hücreleri dahil olmak üzere CD4⁺ T hücreleridir yalnız küçük bir kısmı CD8⁺ T hücrelerinden, natural killer hücrelerden ve doğuştan gelen lenfositlerden oluşur. Ek olarak, fibroblastlar, mast hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller gibi lenfosit olmayan hücreler de çeşitli patolojik uyarılara yanıt olarak IL-22 üretebilir. Dermatit ve sedef hastalığı olan hastalarda mast hücrelerinin ana IL-22 kaynağı olarak tanımlandığı bildirilmiştir [7]. IL-22 reseptörü (IL-22R), IL-22'den gelen sinyallerin iletilmesinden sorumlu olan IL-10R2 ve IL-22R1 olmak üzere iki farklı alt birimden oluşur [4].

IL-22, büyük ölçüde lenfoid hücreler olmak üzere hematopoetik sistem tarafından salgılanan bir sitokin olmasına karşın IL-22 reseptör kompleksi (IL-22R) hematopoetik olmayan hücrelerde görülmektedir. Fonksiyonel IL-22R, IL-22R1 ve IL-10R2'den oluşan bir heterodimerdir. IL-10R2 yaygın olarak eksprese edilirken, IL-22R1'in sadece çeşitli organların (bronş, karaciğer, pankreas ve bağırsak gibi) epidermal hücreler ve stroma hücrelerinde eksprese edildiği düşünülmektedir [8].

¹ Uzm, Dr, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, mail: xxxxxxxxx, ORCID iD: 0000-0001-6210-5033

IL-22'nin etkileri bağırsakla sınırlı değildir ve IL-22 timik epitel hücrelerinin yenilenmesi ve hayatta kalması için de kritiktir [62]. Buna göre, alıcıda IL-22'nin olmaması, timik epitel hücrelerinin sayısının azalmasına ve ardından timik negatif seçimle ilgili genlerin ekspresyonuna yol açar. DNA hasarı olan hücrelerin yok edilmesi için epitelyal IL-22 duyarlılığı gereklidir ve kolit ile ilişkili kanserde genel bir koruyucu işlev görür [63]. İnsan kolorektal tümörlerinde IL-22 ekspresyonunun, normal bitişik dokuya kıyasla iki kat daha yüksek oranda olduğu görülmüştür [64].

KAYNAKÇA

1. Dumoutier L, Van Roost E, Colau D, Renauld JC. Human interleukin-10-related T cell-derived inducible factor: molecular cloning and functional characterization as an hepatocyte-stimulating factor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2000; 97:10144–10149
2. Dumoutier L, Van Roost E, Ameye G, Michaux L, Renauld JC. IL-TIF/IL-22: genomic organization and mapping of the human and mouse genes. *Genes Immun.* 2000; 8:488–94.
3. Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. *J Immunol.* 2000; 164:1814–9.
4. Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: Immunobiology and Pathology. *Annu Rev Immunol.* 2015; 33:747–85.
- 5- Ye Wu, Jie Min, Chang Ge, Jinping Shu, Di Tian, Yuan Yuan, and Dian Zhou. Interleukin 22 in Liver Injury, Inflammation and Cancer. *Int J Biol Sci.* 2020; 13: 2405–2413.
6. Xie MH, Aggarwal S, Ho WH, Foster J, Zhang Z, Stinson J, et al.. Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2–4 and IL-22R. *J. Biol. Chem.* 2000; 275:31335–31339.
7. Mashiko S, Bouguermouh S, Rubio M, Baba N, Bissonnette R, Sarfati M. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136:351–9.e1.
8. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov.* 2014; 1:21–38.
9. Zhang X, Liu S, Wang Y, Hu H, Li L, Wu Y, et al.. Interleukin-22 regulates the homeostasis of the intestinal epithelium during inflammation. *Int J Mol Med.* 2019; 43:1657–68.
10. Patnaude L, Mayo M, Mario R, Wu X, Knight H, Creamer K, et al.. Mechanisms and regulation of IL-22-mediated intestinal epithelial homeostasis and repair. *Life Sci.* 2021; 271:119195.
11. Mihi B, Gong Q, Nolan LS, Gale SE, Goree M, Hu E, et al.. Interleukin-22 signaling attenuates necrotizing enterocolitis by promoting epithelial cell regeneration. *Cell Rep Med.* 2021; 2:100320.
12. Wolk K, Witte E, Hoffmann U, Doecke WD, Endesfelder S, Asadullah K, et al.. IL-22 induces lipopolysaccharide-binding protein in hepatocytes: a potential systemic role of IL-22 in Crohn's disease. *J. Immunol.* 2007; 178:5973–5981.
13. Wang X, Ota N, Manzanillo P, Kates L, Zavala-Solorio J, Eidenschenk C, et al.. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature.* 2014; 7521:237–41.

14. Mo R, Lai R, Lu J, Zhuang Y, Zhou T, Jiang S, et al.. Enhanced autophagy contributes to protective effects of IL-22 against acetaminophen-induced liver injury. *Theranostics*. 2018; 8:4170–80.
15. Fu X, Xiu Z, Xu H. Interleukin-22 and acute pancreatitis: A review. *Medicine*. 2023; 44:e35695.
16. John DS, Aschenbach J, Krüger B, et al.. Deficiency of cathepsin C ameliorates severity of AP by reduction of neutrophil elastase activation and cleavage of E-cadherin. *J Biol Chem*. 2019; 294:697–707
17. Vasseur P, Devaure I, Sellier J, Delwail A, Chagneau-Derode C, Charier F, et al.. High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2014; 14:465–9.
18. Zhang JL, Chen WD, Wang XY. Expression and significance of IL-22 in serum of patients with acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Surg*. 2010; 29:214–6.
19. Xue J, Nguyen DT, Habtezion A. Aryl hydrocarbon receptor regulates pancreatic IL-22 production and protects mice from acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012;143:1670–80.
20. Wang X, Ota N, Manzanillo P, Kates L, Zavala-Solorio J, Eidenschenk C, et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*. 2014; 7521:237–41.
21. Huan C, Kim D, Ou P, Alfonso A, Stanek A. Mechanisms of interleukin-22's beneficial effects in acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016; 7:108–16.
22. Feng D, Park O, Radaeva S, Wang H, Yin S, Kong X, et al.. Interleukin-22 ameliorates Cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway. *Int J Biol Sci*. 2012; 8:249–57.
23. McAleer JP, Kolls JK. Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense. *Immunol Rev*. 2014; 260:129–144.
24. Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, Fei M, Askew DJ, Pociask DA, et al.. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med*. 2008;14:275–281.
25. Besnard AG, Sabat R, Dumoutier L, Renaud J-C, Willart M, Lambrecht B, et al.. Dual Role of IL-22 in allergic airway inflammation and its cross-talk with IL-17A. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011;183:1153–1163
26. Schnyder B, Lima C, Schnyder-Candrian S. Interleukin-22 is a negative regulator of the allergic response. *Cytokine*. 2010; 2:220–7.
27. Takahashi K, Hirose K, Kawashima S, Niwa Y, Wakashin H, Iwata A, et al. IL-22 attenuates IL-25 production by lung epithelial cells and inhibits antigen-induced eosinophilic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 5:1067–76.
28. Van Maele L, Carnoy C, Cayet D, Ivanov S, Porte R, Deruy E, et al.. Activation of Type 3 innate lymphoid cells and interleukin 22 secretion in the lungs during *Streptococcus pneumoniae* infection. *J Infect Dis*. 2014; 210:493–503.
29. Xu X, Weiss ID, H HZ, Singh SP, Wynn TA, Wilson MS, et al.. Conventional NK Cells Can Produce IL-22 and Promote Host Defense in *Klebsiella pneumoniae* Pneumonia. *J Immunol*. 2014; 192:1778–1786.
30. Peng Y, Gao X, Yang J, Shekhar S, Wang S, Fan Y, et al.. IL-22 Promotes Th1/Th17 Immunity in Chlamydial Lung Infection. *Mol Med*. 2014

31. Simonian PL, Wehrmann F, Roark C-L, Born W-K, O'Brien R-L, Fontenot A-P. [gamma][delta] T cells protect against lung fibrosis via IL-22. *J. Exp. Med.* 2010; 207:2239–2253.
32. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity.* 2004; 21:241–254.
33. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol.* 2006; 5:1309–23.
34. Eyerich S, Wagener J, Wenzel V, Scarponi C, Pennino D, Albanesi C, et al. IL-22 and TNF- α represent a key cytokine combination for epidermal integrity during infection with *Candida albicans*. *Eur J Immunol.* 2011; 7:1894–901.
35. Van Belle AB, de Heusch M, Lemaire MM, Hendrickx E, Warnier G, Dunussi-Joannopoulos K, et al. IL-22 is required for imiquimod-induced psoriasiform skin inflammation in mice. *J Immunol.* 2012; 1:462–9.
36. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke W-D, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol.* 2006; 36:1309–23.
37. Nikamo P, Cheuk S, Lysell J, Enerbäck C, Bergh K, Xu Landén N, et al. Genetic variants of the IL22 promoter associate to onset of psoriasis before puberty and increased IL-22 production in T cells. *J Invest Dermatol.* 2014; 134:1535–41.
38. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1344–54.
39. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis – Part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:1420–32.
40. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016; 1:6–15.
41. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018; 3:364–79.
42. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus On diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 1:19–25.
43. Dumesic DA, Abbott DH, Sanchita S, Chazenbalk GD. Endocrine-metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: an evolutionary perspective. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2020; 12:41–8.
44. Wang X, Ota N, Manzanillo P, Kates L, Zavala-Solorio J, Eidenschenk C, et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature.* 2014; 7521:237–41.
45. Hwang S, He Y, Xiang X, Seo W, Kim SJ, Ma J, et al. Interleukin-22 ameliorates neutrophil-driven nonalcoholic steatohepatitis through multiple targets. *Hepatology.* 2020; 2:412–29.

46. Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019;8:1225–33.
47. Luo M, Chen Y, Pan X, Chen H, Fan L, Wen YE. *E. coli* Nissle 1917 ameliorates mitochondrial injury of granulosa cells in polycystic ovary syndrome through promoting gut immune factor IL-22 via gut microbiota and microbial metabolism. *Front Immunol.* 2023;14:1137089.
48. Park O, Wang H, Weng H, Feigenbaum L, Li H, Yin S, et al. In vivo consequences of liver-specific interleukin-22 expression in mice: implications for human liver disease progression. *Hepatology.* 2011; 1:252–61.
49. Cella M, Fuchs A, Vermi W, Facchetti F, Otero K, Lennerz JK, et al.. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature.* 2009;457:722–725.
50. Sommer A, Fabri M. Vitamin D regulates cytokine patterns secreted by dendritic cells to promote differentiation of IL-22-Producing T cells. *PLoS One.* 2015;10:1–22.
51. Lovato P, Norsgaard H, Tokura Y, Røpke MA. Calcipotriol and betamethasone dipropionate exert additive inhibitory effects on the cytokine expression of inflammatory dendritic cell-Th17 cell axis in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2016;81:153–64.
52. Sugimoto K., Ogawa A., Mizoguchi E., Shimomura Y., Andoh A., Bhan A.K., et al.. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.* 2008; 118:534–544.
53. Turner J.E., Stockinger B., and Helmsby H. IL-22 mediates goblet cell hyperplasia and worm expulsion in intestinal helminth infection. *PLoS Pathog.* 2013; 9:e1003698
54. Magalhães A., Gomes J., Ismail M.N., Haslam S.M., Mendes N., Osório H., et al.. Fut2-null mice display an altered glycosylation profile and impaired BabA-mediated *Helicobacter pylori* adhesion to gastric mucosa. *Glycobiology.* 2009; 19:1525–1536.
55. Pacheco A.R., Curtis M.M., Ritchie J.M., Munera D., Waldor M.K., Moreira C.G., et al.. Fucose sensing regulates bacterial intestinal colonization. *Nature.* 2012;492:113–117.
56. Muñoz M., Eidenschenk C., Ota N., Wong K., Lohmann U., Kühl A.A., et al.. Interleukin-22 induces interleukin-18 expression from epithelial cells during intestinal infection. *Immunity.* 2015; 42:321–331.
57. Sakamoto K., Kim Y.G., Hara H., Kamada N., Caballero-Flores G., Tolosano E., et al.. IL-22 Controls Iron-Dependent Nutritional Immunity Against Systemic Bacterial Infections. *Sci. Immunol.* 2017; 8:eai8371
58. Hasegawa M., Yada S., Liu M.Z., Kamada N., Muñoz-Planillo R., Do N., et al.. Interleukin-22 regulates the complement system to promote resistance against pathobionts after pathogen-induced intestinal damage. *Immunity.* 2014; 41:620–632.
59. Ivanov S., Renneson J., Fontaine J., Barthelemy A., Paget C., Fernandez E.M., et al.. Interleukin-22 reduces lung inflammation during influenza A virus infection and protects against secondary bacterial infection. *J. Virol.* 2013; 87:6911–6924.
60. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K., Duerr R.H., McGovern D.P., Hui K.Y., et al.. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012; 491:119–124.
61. Pelczar P, Witkowski M., Perez L.G., Kempski J, Hammel A.G., Brockmann L, et al.. A pathogenic role for T cell-derived IL-22BP in inflammatory bowel disease. *Science.* 2016; 354:358–362.

62. Dudakov J.A., Mertelsmann A.M., O'Connor M.H., Jenq R.R., Velardi E., Young L.F., et al.. Loss of thymic innate lymphoid cells leads to impaired thymopoiesis in experimental graft-versus-host disease. *Blood*. 2017; 130:933–942.
63. Gronke K., Hernández P.P., Zimmermann J., Klose C.S.N., Kofoed-Branzk M., Guendel F., et al.. Interleukin-22 protects intestinal stem cells against genotoxic stress. *Nature*. 2019; 566:249–253.
64. Kirchberger S., Royston D.J., Boulard O., Thornton E., Franchini F., Szabady R.L., et al.. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. *J. Exp. Med.* 2013; 210:917–931.

Bölüm 7

LİPOKİNLER

Merve Sena ODABAŞI¹

GİRİŞ

Adaptif termojenez, enerji depolayan molekülleri tüketen ve bu enerjiyi çevresel değişikliklere yanıt olarak ısı olarak harcayan katabolik bir süreçtir. Bu süreç, esas olarak kahverengi ve bej yağ dokusunda gerçekleşir (1). Termojenez, lipokinler olarak adlandırılan lipit türevli parakrin ve endokrin hormonlar da dahil olmak üzere birçok faktör tarafından düzenlenir. Son zamanlarda, termojenik aktivitenin yeni lipit biyobelirteçlerini belirlemeye yönelik teknolojik ilerlemeler, enerji harcamasını düzenlemek için farklı yollar aracılığıyla etki eden çeşitli lipokinlerin keşfedilmesini sağladı. Bu incelemede, termojenezi düzenleyen lipokinleri vurguluyoruz. Oloiletanolamin, endokannabinoidler, prostaglandin E2 ve 12,13-diHOME gibi lipokin ailesindeki termojenik lipokinlerin biyosentezi, düzenlenmesi ve etkileri gözden geçirilmektedir. Bu termojenik lipokinler, obezite ve ilişkili metabolik bozukluklar gibi aşırı enerji depolama durumlarıyla mücadelede potansiyel terapötik hedefler sunmaktadır (2-5).

Termojenez, yaşamı sürdüren enzimatik reaksiyonlar için optimal sıcaklığı korumak amacıyla ısı üretimini ifade eder. Termojenez, gıdada depolanan kimyasal enerjiyi kullanarak ısı üretmek suretiyle tüm vücut enerji homeostazına katkıda bulunan bir süreçtir.(6). Sonuç olarak, termojenik süreç, dolaşımdaki glikoz ve lipit gibi enerji depolayan moleküllerin yanı sıra bunları depolayan veya kullanan dokularda da değişikliklere yol açar (7).

İnsanlarda ve farelerde, adaptif termojenez, termonötr sıcaklık ile titremenin başladığı (7 °C) sıcaklıklar arasında gerçekleşir. Bu süreç, ısı üretebilen ve kimyasal enerjiyi dağıtabilen termojenik adipositler tarafından düzenlenir. Bu adipositler, mitokondrideki protonların elektrokimyasal gradyanların geçişine izin vererek termal enerji üreten bir süreçle kimyasal enerjiyi ısıya dönüştürürler. Bu süreç, büyük ölçüde çözücü protein 1 (uncoupling protein 1, UCP1) aracılığıyla

¹ Uzm. Dr. , Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, msdur88mail.com, ORCID iD: 0000-0003-3774-4241.

yoluyla olduğunu göstermektedir. Bu suyla çözünür metabolitler idrar yoluyla atılır. Bu yıkım yollarını engellemek, fizyolojik dengeyi bozan istenmeyen etkiler yaratabileceğinden, herhangi bir terapötik stratejide dikkatle ele alınmalıdır (51,52).

Termojenik lipokinlerin tedavi edici olarak kullanımıyla ilgili bir diğer önemli husus, biyolojik cinsiyetin oynadığı roldür. Erkekler ve kadınlar arasında yağ dokusunun dağılımı ve fonksiyonu bakımından farklılıklar vardır (53). Kadınlar genellikle daha fazla aktif termojenik yağ dokusuna sahip olma eğilimindedir ve bu da lipokinlerin cinsiyetler arasında farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir (12).

SONUÇ

Obezite ve buna bağlı metabolik bozuklukların büyüyen salgınları, gelişmiş ülkelerde büyük tıbbi, psikolojik ve ekonomik yükler yaratmıştır. Glikoz ve yağ asitlerini tüketerek enerji harcayan ve ısı üreten termojenik yağ dokusunu hedeflemek, metabolik sendromun olumsuz sonuçlarıyla mücadelede güçlü bir terapötik yaklaşım sunmaktadır. Termojenik lipokinlerin tanımlanması, yalnızca metabolik bozuklukların başlangıcından önce veya başlangıcında erken teşhis için potansiyel biyobelirteç sağlamakla kalmaz, aynı zamanda benzersiz bir tedavi yolu sunar. Özellikle, bu lipit mediyatörlerinin biyosentezi, yapısı ve yıkımı ile ilgili anlayış, üretimlerinin kontrollü ve dokuya özgü bir şekilde manipüle edilmesini mümkün kılar. Ayrıca, optimize edilmiş farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere sahip mimetikler veya ön ilaçlar tasarlamak mümkündür (48).

Bunu başarmak için, lipit mediyatörlerinin hücrel ve moleküler düzeylerdeki etkilerine dair daha fazla bilgiye acil ihtiyaç vardır. Birlikte ele alındığında, lipit biyolojisi alanındaki ileri teknolojiler ve bilgiler, spesifik termojenik lipokinlere dayanan metabolik hastalıklar için tedaviler geliştirilmesini sağlayabilir (48).

KAYNAKÇA

1. Himms-Hagen J. Role of thermogenesis in the regulation of energy balance in relation to obesity. *Can J Physiol Pharmacol. National Research Council of Canada*; 1989(4);67:394–401. doi: 10.1139/Y89-063.
2. Lynes MD, Shamsi F, Sustarsic EG, et al. Cold-Activated Lipid Dynamics in Adipose Tissue Highlights a Role for Cardiolipin in Thermogenic Metabolism. *Cell Rep. Elsevier*; 2018;24(3):781–790. doi: 10.1016/J.CELREP.2018.06.073.
3. Carpentier AC, Blondin DP, Virtanen KA, et al. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne). Frontiers Media SA*; 2018;9. doi: 10.3389/FENDO.2018.00447.

4. Blondin DP, Labbé SM, Phoenix S, et al. Contributions of white and brown adipose tissues and skeletal muscles to acute cold-induced metabolic responses in healthy men. *J Physiol. Wiley*; 2015;593(3):701–714. doi: 10.1113/JPHYSIOL.2014.283598.
5. Hanssen MJW, Hoeks J, Brans B, et al. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nat Med. Springer*; 2015;21(8):863–865. doi: 10.1038/NM.3891.
6. LeBlanc J. Mechanisms of adaptation to cold. *Int J Sports Med. Thieme*; 1992;13(1). doi: 10.1055/S-2007-1024629.
7. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev. Cold Spring Harbor Laboratory Press*; 2013;27(3):234–250. doi: 10.1101/GAD.211649.112.
8. Ježek P, Jabůrek M, Porter RK. Uncoupling mechanism and redox regulation of mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1). *Biochim Biophys Acta Bioenerg. Elsevier*; 2019;1860(3):259–269. doi: 10.1016/J.BBABIO.2018.11.007.
9. Kazak L, Chouchani ET, Lu GZ, et al. Genetic Depletion of Adipocyte Creatine Metabolism Inhibits Diet-Induced Thermogenesis and Drives Obesity. *Cell Metab. Elsevier*; 2017;26(4):660–671.e3. doi: 10.1016/J.CMET.2017.08.009.
10. Kazak L, Chouchani ET, Jedrychowski MP, et al. A creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat. *Cell. Elsevier*; 2015;163(3):643–655. doi: 10.1016/J.CELL.2015.09.035.
11. Rowland LA, Bal NC, Kozak LP, Periasamy M. Uncoupling Protein 1 and Sarcolipin Are Required to Maintain Optimal Thermogenesis, and Loss of Both Systems Compromises Survival of Mice under Cold Stress. *J Biol Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology*; 2015;290(19):12282–12289. doi: 10.1074/JBC.M115.637603.
12. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med. Massachusetts Medical Society*; 2009;360(15):1509–1517. doi: 10.1056/NEJMOA0810780.
13. Braun K, Oeckl J, Westermeier J, et al. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. *J Exp Biol. The Company of Biologists Ltd*; 2018;221(1). doi: 10.1242/JEB.165381.
14. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of Neutrophil-to-Lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect. Cambridge University Press*; 2020;148. doi: 10.1017/S0950268820001557.
15. Cao H, Gerhold K, Mayers JR, et al. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell. Elsevier*; 2008;134(6):933–944. doi: 10.1016/J.CELL.2008.07.048.
16. Fleckenstein-Elsen M, Dinnies D, Jelenik T, et al. Eicosapentaenoic acid and arachidonic acid differentially regulate adipogenesis, acquisition of a brite phenotype and mitochondrial function in primary human adipocytes. *Mol Nutr Food Res. Wiley*; 2016;60(9):2065–2075. doi: 10.1002/MNFR.201500892.
17. Long JZ, Svensson KJ, Bateman LA, et al. The Secreted Enzyme PM20D1 Regulates Lipidated Amino Acid Uncouplers of Mitochondria. *Cell. Elsevier*; 2016;166(2):424–435. doi: 10.1016/J.CELL.2016.05.071.
18. Gregoriadis G. Drug entrapment in liposomes. *FEBS Lett. Wiley*; 1973;36(3):292–296. doi: 10.1016/0014-5793(73)80394-1.

19. Long JZ, Roche AM, Berdan CA, et al. Ablation of PM20D1 reveals N-acyl amino acid control of metabolism and nociception. *Proc Natl Acad Sci U S A*. National Academy of Sciences; 2018;115(29):E6945. doi: 10.1073/PNAS.1803389115.
20. Decara JM, Romero-Cuevas M, Rivera P, et al. Elaidyl-sulfamide, an oleoylethanolamide-modelled PPAR α agonist, reduces body weight gain and plasma cholesterol in rats. *Dis Model Mech*. The Company of Biologists Ltd; 2012;5(5):660–670. doi: 10.1242/DMM.009233.
21. Ogura Y, Parsons WH, Kamat SS, Cravatt BF. A calcium-dependent acyltransferase that produces N-acyl phosphatidylethanolamines. *Nat Chem Biol*. Springer; 2016;12(9):669–671. doi: 10.1038/NCHEMBIO.2127.
22. Huggins JP, Smart TS, Langman S, et al. An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain*. Wolters Kluwer; 2012;153(9):1837–1846. doi: 10.1016/J.PAIN.2012.04.020.
23. Egertová M, Simon GM, Cravatt BF, Elphick MR. Localization of N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD) expression in mouse brain: A new perspective on N-acylethanolamines as neural signaling molecules. *J Comp Neurol*. Wiley; 2008;506(4):604–615. doi: 10.1002/CNE.21568.
24. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemény L. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of *Acne*. *Dermatology*. Karger Publishers; 2003;206(2):96–105. doi: 10.1159/000068476.
25. Suárez J, Rivera P, Arrabal S, et al. Oleoylethanolamide enhances β -adrenergic-mediated thermogenesis and white-to-brown adipocyte phenotype in epididymal white adipose tissue in rat. *Dis Model Mech*. The Company of Biologists Ltd; 2014;7(1):129–141. doi: 10.1242/DMM.013110.
26. Bayindir I, Babaekelishomi R, Kocanova S, et al. Transcriptional Pathways in cPGI₂-Induced Adipocyte Progenitor Activation for Browning. *Front Endocrinol (Lausanne)*. Frontiers Media SA; 2015;6(8). doi: 10.3389/FENDO.2015.00129.
27. Pisani DF, Ghandour RA, Beranger GE, et al. The ω 6-fatty acid, arachidonic acid, regulates the conversion of white to brite adipocyte through a prostaglandin/calcium mediated pathway. *Mol Metab*. Elsevier; 2014;3(9):834–847. doi: 10.1016/J.MOLMET.2014.09.003.
28. Amir S, Schiavetto A. Injection of prostaglandin E2 into the anterior hypothalamic preoptic area activates brown adipose tissue thermogenesis in the rat. *Brain Res*. Elsevier; 1990;528(1):138–142. doi: 10.1016/0006-8993(90)90206-Q.
29. Chu X, Xu L, Nishimura K, et al. Suppression of adipogenesis program in cultured preadipocytes transfected stably with cyclooxygenase isoforms. *Biochim Biophys Acta*. Elsevier; 2009;1791(4):273–280. doi: 10.1016/J.BBALIP.2009.01.022.
30. Kim DH, Puri N, Sodhi K, et al. Cyclooxygenase-2 dependent metabolism of 20-HETE increases adiposity and adipocyte enlargement in mesenchymal stem cell-derived adipocytes. *J Lipid Res*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology; 2013;54(3):786–793. doi: 10.1194/JLR.M033894.
31. Pierre C, Guillebaud F, Airault C, et al. Invalidation of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 (mPGES-1) Reduces Diet-Induced Low-Grade Inflammation and Adiposity. *Front Physiol*. Frontiers Media SA; 2018;9(1). doi: 10.3389/FPHYS.2018.01358.

32. Zhang G, Kodani S, Hammock BD. Stabilized epoxygenated fatty acids regulate inflammation, pain, angiogenesis and cancer. *Prog Lipid Res.* Elsevier; 2014;53(1):108–123. doi: 10.1016/J.PLIPRES.2013.11.003.
33. Edin ML, Hamedani BG, Gruzdev A, et al. Epoxide hydrolase 1 (EPHX1) hydrolyzes epoxyeicosanoids and impairs cardiac recovery after ischemia. *J Biol Chem.* American Society for Biochemistry and Molecular Biology; 2018;293(9):3281–3292. doi: 10.1074/JBC.RA117.000298.
34. Pickens CA, Sordillo LM, Zhang C, Fenton JI. Obesity is positively associated with arachidonic acid-derived 5- and 11-hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE). *Metabolism.* Elsevier; 2017;70(5):177–191. doi: 10.1016/J.METABOL.2017.01.034.
35. Nieman DC, Shanely RA, Luo B, et al. Metabolomics approach to assessing plasma 13- and 9-hydroxy-octadecadienoic acid and linoleic acid metabolite responses to 75-km cycling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* American Physiological Society; 2014;307(1). doi: 10.1152/AJPREGU.00092.2014. Cited: PMID: 24760997.
36. Lynes MD, Leiria LO, Lundh M, et al. The cold-induced lipokine 12,13-diHOME promotes fatty acid transport into brown adipose tissue. *Nat Med.* Springer; 2017;23(5):631–637. doi: 10.1038/NM.4297. Cited: PMID: 28346411.
37. Stanford KI, Lynes MD, Takahashi H, et al. 12,13-diHOME: An Exercise-Induced Lipokine that Increases Skeletal Muscle Fatty Acid Uptake. *Cell Metab.* Elsevier; 2018;27(5):1111–1120.e3. doi: 10.1016/J.CMET.2018.03.020. Cited: PMID: 29719226.
38. Green DP, Ruparel S, Gao X, et al. Central activation of TRPV1 and TRPA1 by novel endogenous agonists contributes to mechanical allodynia and thermal hyperalgesia after burn injury. *Mol Pain.* Sage Publications; 2016;12(7). doi: 10.1177/1744806916661725. Cited: PMID: 27411353.
39. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev.* American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2010;62(4):588–631. doi: 10.1124/PR.110.003004.
40. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* Wiley; 2007;152(7):1092–1101. doi: 10.1038/SJ.BJP.0707460.
41. Rossi F, Punzo F, Umamo GR, et al. Role of Cannabinoids in Obesity. *Int J Mol Sci.* MDPI; 2018;19(9). doi: 10.3390/IJMS19092690.
42. Gill EW, Paton WDM, Pertwee RG. Preliminary experiments on the chemistry and pharmacology of cannabis. *Nature.* Springer; 1970;228(5267):134–136. doi: 10.1038/228134A0. Cited: PMID: 5466704.
43. Pertwee RG, Nash K, Trayhurn P. Evidence that the hypothermic response of mice to delta-9-tetrahydrocannabinol is not mediated by changes in thermogenesis in brown adipose tissue. *Can J Physiol Pharmacol.* National Research Council of Canada; 1991;69(6):767–770. doi: 10.1139/Y91-114. Cited: PMID: 1655180.
44. Devane W, Dysarz FA, Johnson M, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 1988.
45. Kunz I, Meier MK, Bourson A, et al. Effects of rimonabant, a cannabinoid CB1 receptor ligand, on energy expenditure in lean rats. *Int J Obes (Lond).* Springer; 2008;32(5):863–870. doi: 10.1038/IJO.2008.3.

46. Verty ANA, Stefanidis A, McAinch AJ, et al. Anti-Obesity Effect of the CB2 Receptor Agonist JWH-015 in Diet-Induced Obese Mice. *PLoS One*. Public Library of Science; 2015;10(11). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0140592.
47. Rossi F, Bellini G, Luongo L, et al. Cannabinoid Receptor 2 as Antiobesity Target: Inflammation, Fat Storage, and Browning Modulation. *J Clin Endocrinol Metab*. Endocrine Society; 2016;101(9):3469–3478. doi: 10.1210/JC.2015-4381.
48. Lynes MD, Kodani SD, Tseng YH. Lipokines and Thermogenesis. *Endocrinology*. Oxford University Press; 2019;160(10):2314–2325. doi: 10.1210/EN.2019-00337.
49. Morisseau C, Weckler AT, Deng C, et al. Effect of soluble epoxide hydrolase polymorphism on substrate and inhibitor selectivity and dimer formation. *J Lipid Res*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology; 2014;55(6):1131–1138. doi: 10.1194/JLR.M049718.
50. Baskaran P, Krishnan V, Ren J, et al. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *Br J Pharmacol*. Wiley; 2016;173(15):2369–2389. doi: 10.1111/BPH.13514.
51. Jude AR, Little JM, Czernik PJ, et al. Glucuronidation of linoleic acid diols by human microsomal and recombinant UDP-glucuronosyltransferases: identification of UGT2B7 as the major isoform involved. *Arch Biochem Biophys*. Elsevier; 2001;389(2):176–186. doi: 10.1006/ABBI.2001.2344.
52. Street JM, Evans JE, Natowicz MR. Glucuronic acid-conjugated dihydroxy fatty acids in the urine of patients with generalized peroxisomal disorders. *J Biol Chem*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology; 1996;271(7):3507–3516. doi: 10.1074/JBC.271.7.3507.
53. Valencak TG, Osterrieder A, Schulz TJ. Sex matters: The effects of biological sex on adipose tissue biology and energy metabolism. *Redox Biol*. Elsevier; 2017;12:806–813. doi: 10.1016/J.REDOX.2017.04.012.

Bölüm 8

SARI KANTARONUN İNSAN SAĞLIĞINA ETKİSİ VE TIP ALANINDA KULLANIM POTANSİYELİ

Murat ÇAKIR¹

1. GİRİŞ

Bilimsel adı *Hypericum perforatum* olan sarı kantaron, tıbbi aromatik bitki olarak kullanılmaya binlerce yıl önce başlamıştır. Antik dönemlerden bitkinin tıbbi özellikleri ve kullanımları hakkında yazılı kaynaklar bulunmaktadır. Orta Çağ'da, sarı kantaronun yatıştırıcı, yara iyileştirici ve antidepresan etkileri olduğuna inanılıyordu. Bitki çayları, özütler ve yağlar şeklinde kullanılarak çeşitli sağlık problemlerinin tedavisinde kullanılmıştır (1). Sarı kantaron, Malpighiales takımının bir parçası olan Hypericaceae familyası içinde yer alır ve 55'ten fazla cins ve 1000'den fazla tür içerir. *Hypericum* cinsi, dünya çapında sıcak, ılıman, subtropikal ve dağlık tropikal bölgelere dağılmış 450'den fazla türe sahiptir. Bu türler Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Kuzey Amerika'da bulunabilir (2).

Sarı kantaron, geleneksel Çin tıbbi, geleneksel Yunan tıbbi ve geleneksel İslam tıbbi gibi farklı geleneksel tıp sistemlerinde kullanılmıştır. Bitkinin hiperforin ve hiperisin gibi aktif bileşenleri, özellikle antidepresan, yara iyileştirici ve antibakteriyel ajanlar olarak çok çeşitli tıbbi kullanımlara sahiptir. Son yıllarda, bu tıbbi bitkinin güvenliğini ve etkinliğini araştırmak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. John's wort (SJW) olarak da bilinen sarı kantaron Batı Asya, Avrupa ve Kuzey Afrika'ya özgü çok yıllık otsu bir bitkidir. Yanıklarda yara iyileşmesi, mide ülseri, safra bozuklukları, bronş ve genitoüriner sistem iltihabı, soğuk algınlığı, migren, baş ağrısı, diabetes mellitus, obezite ve cilt sorunlarının tedavisi de dahil olmak üzere geniş uygulama yelpazesi nedeniyle çok popüler bir geleneksel bitkisel ilaçtır. Bununla birlikte, popülerliğinin nedeni, bu bitkinin hafif ila orta dereceli depresyon tedavisindeki etkinliğine bağlanabilir (3, 4). Sarı kantaron, Avrupa'da bu amaçla uzun bir üne sahip olmasına rağmen, geleneksel Çin tıbbında antidepresan olarak kullanılmamıştır (5, 6). Geleneksel Çin tıbbında sarı kantaron,

¹ Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji AD, murat.cakir@yobu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2066-829X.

KAYNAKÇA

1. Yıldız H, Tüzün G, Erbayraktar E. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) Bitkisinin Antioksidan ve Antimikrobiyal Özellikleri Üzerine Bir Araştırma. ISPEC Journal of Science Institute. 2022;1(1):27-32.
2. Suryawanshi MV, Gujarathi PP, Mulla T, Bagban I. *Hypericum perforatum*: a comprehensive review on pharmacognosy, preclinical studies, putative molecular mechanism, and clinical studies in neurodegenerative diseases. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024;397(6):3803-18. Epub 2024/01/04.
3. Nobakht SZ, Akaberi M, Mohammadpour AH, Tafazoli Moghadam A, Emami SA. *Hypericum perforatum*: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. Iran J Basic Med Sci. 2022;25(9):1045-58. Epub 2022/10/18.
4. Tokgöz HB, Altan F. *Hypericum perforatum* L.: a medicinal plant with potential as a curative agent against obesity-associated complications. Mol Biol Rep. 2020;47(11):8679-86. Epub 2020/10/23.
5. Zhang R, Ji Y, Zhang X, Kennelly EJ, Long C. Ethnopharmacology of *Hypericum* species in China: A comprehensive review on ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. J Ethnopharmacol. 2020;254:112686. Epub 2020/02/27.
6. Clarke R. Are modern preparation methods compromising the efficacy of Chinese herbal medicines? An investigation using Guan Ye Lian Qiao (*Hypericum perforatum* L.). The Journal of Chinese Medicine. 2010(93):35.
7. Gunther R. Dioscorides, 'De materia medica,' The Greek herbal of Dioscorides. Hafner Publishing Co.: New York, NY, USA; 1968.
8. Solati K, Karimi M, Rafieian-Kopaei M, Abbasi N, Abbaszadeh S, Bahmani M. Phytotherapy for wound healing: The most important herbal plants in wound healing based on iranian ethnobotanical documents. Mini reviews in medicinal chemistry. 2021;21(4):500-19.
9. Ersoy E, EE Ö. Geçmişten Günümüze *Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron) ve depresyon tedavisi-neler biliyoruz. J Lit Sci. 2020;9(2):137-48.
10. Mann JJ. The medical management of depression. N Engl J Med. 2005;353(17):1819-34. Epub 2005/10/28.
11. Müller WE, Singer A, Wonnemann M, Hafner U, Rolli M, Schäfer C. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *hypericum* extract. Pharmacopsychiatry. 1998;31 Suppl 1:16-21. Epub 1998/07/31.
12. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev. 2008;2008(4):CD000448. Epub 2008/10/10.
13. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33(1):118-27. Epub 2008/11/26.
14. Cui YH, Zheng Y. A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:1715-23. Epub 2016/07/29.
15. Farasati Far B, Gouranmohit G, Naimi-Jamal MR, Neysani E, El-Nashar HAS, El-Shazly M, et al. The potential role of *Hypericum perforatum* in wound healing: A literature review on the phytochemicals, pharmacological approaches, and mechanistic perspectives. Phytotherapy research. 2024;38(7):3271-3295.

16. Farahani M, Shafiee A. Wound Healing: From Passive to Smart Dressings. *Adv Health Mater.* 2021;10(16):e2100477. Epub 2021/06/27.
17. Yu R, Zhang H, Guo B. Conductive Biomaterials as Bioactive Wound Dressing for Wound Healing and Skin Tissue Engineering. *Nanomicro Lett.* 2021;14(1):1. Epub 2021/12/04.
18. Derakhshanfar A, Moayedi J, Derakhshanfar G, Poostforoosh Fard A. The role of Iranian medicinal plants in experimental surgical skin wound healing: An integrative review. *Iranian journal of basic medical sciences.* 2019;22(6):590-600. Epub 2019/06/25.
19. Alanazi HH, Elfaki E. The immunomodulatory role of withania somnifera (L.) dunal in inflammatory diseases. *Frontiers in pharmacology.* 2023;14:1084757. Epub 2023/03/14.
20. Sayar H, Gergerlioglu N, Seringec N, Ozturk P, Bulbuloglu E, Karabay G. Comparison of efficacy of topical phenytoin with hypericin in second-degree burn wound healing: an experimental study in rats. *Medical science monitor basic research.* 2014;20:36-46. Epub 2014/04/04.
21. Menegazzi M, Masiello P, Novelli M. Anti-Tumor Activity of Hypericum perforatum L. and Hyperforin through Modulation of Inflammatory Signaling, ROS Generation and Proton Dynamics. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2020;10(1). Epub 2021/01/01.
22. Maduray K, Davids L. The anticancer activity of hypericin in photodynamic therapy. *J Bioanal Biomed S.* 2011;6(004).
23. Theodossiou TA, Hothersall JS, De Witte PA, Pantos A, Agostinis P. The multifaceted photocytotoxic profile of hypericin. *Molecular pharmaceutics.* 2009;6(6):1775-89. Epub 2009/09/11.
24. Kleemann B, Loos B, Scriba TJ, Lang D, Davids LM. St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) photomedicine: hypericin-photodynamic therapy induces metastatic melanoma cell death. *Plos One.* 2014;9(7):e103762. Epub 2014/07/31.
25. Liu YH, Liu GH, Mei JJ, Wang J. The preventive effects of hyperoside on lung cancer in vitro by inducing apoptosis and inhibiting proliferation through Caspase-3 and P53 signaling pathway. *Biomedicine & pharmacotherapy.* 2016;83:381-91. Epub 2016/10/25.
26. Reichling J, Weseler A, Saller R. A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry.* 2001;34 Suppl 1:S116-8. Epub 2001/08/24.
27. Nazlı O, Baygar T, Demirci Dönmez Ç E, Dere Ö, Uysal A, Aksözek A, et al. Antimicrobial and antibiofilm activity of polyurethane/*Hypericum perforatum* extract (PHPE) composite. *Bioorg Chem.* 2019;82:224-8. Epub 2018/10/21.
28. Sytar O, Švedienė J, Ložienė K, Paškevičius A, Kosyan A, Taran N. Antifungal properties of hypericin, hypericin tetrasulphonic acid and fagopyrin on pathogenic fungi and spoilage yeasts. *Pharmaceutical biology.* 2016;54(12):3121-5. Epub 2016/08/27.
29. Montoya A, Daza A, Muñoz D, Ríos K, Taylor V, Cedeño D, et al. Development of a novel formulation with hypericin to treat cutaneous leishmaniasis based on photodynamic therapy in in vitro and in vivo studies. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2015;59(9):5804-13. Epub 2015/07/15.
30. Chen H, Muhammad I, Zhang Y, Ren Y, Zhang R, Huang X, et al. Antiviral Activity Against Infectious Bronchitis Virus and Bioactive Components of *Hypericum perforatum* L. *Frontiers in pharmacology.* 2019;10:1272. Epub 2019/11/19.

31. Pu X-y, Liang J-p, Wang X-h, Xu T, Hua L-y, Shang R-f, et al. Anti-influenza A virus effect of *Hypericum perforatum* L. extract. *Virologica sinica*. 2009;24:19-27.
32. Wölflle U, Seelinger G, Schempp CM. Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Med*. 2014;80(2-3):109-20. Epub 2013/11/12.
33. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. Boca Raton FL: © 2011 by Taylor and Francis Group, LLC.; 2011.
34. Helgason CM, Frank JL, Johnson DR, Frank MG, Hendricks SE. The effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on NK cell activity in vitro. *Immunopharmacology*. 2000;46(3):247-51. Epub 2000/03/31.
35. Lee SH, Kwak CH, Lee SK, Ha SH, Park J, Chung TW, et al. Anti-Inflammatory Effect of Ascochlorin in LPS-Stimulated RAW 264.7 Macrophage Cells Is Accompanied With the Down-Regulation of iNOS, COX-2 and Proinflammatory Cytokines Through NF- κ B, ERK1/2, and p38 Signaling Pathway. *J Cell Biochem*. 2016;117(4):978-87. Epub 2015/09/25.
36. Berköz M, Allahverdiyev O, Yıldırım M. Investigation of the effect of hyperforin and hypericin on inflammatory response in RAW 264.7 macrophages. *Van Medical Journal*. 2018; 25(2): 124-131.
37. Galeotti N, Vivoli E, Bilia AR, Vincieri FF, Ghelardini C. St. John's Wort reduces neuropathic pain through a hypericin-mediated inhibition of the protein kinase C γ and epsilon activity. *Biochemical pharmacology*. 2010;79(9):1327-36. Epub 2010/01/05.
38. Tian JY, Tao RY, Zhang XL, Liu Q, He YB, Su YL, et al. Effect of *Hypericum perforatum* L. extract on insulin resistance and lipid metabolic disorder in high-fat-diet induced obese mice. *Phytotherapy research*. 2015; 29(1):86-92. Epub 2014/10/01.
39. Ghosian Moghaddam MH, Roghani M, Maleki M. Effect of *Hypericum perforatum* Aqueous Extracts on Serum Lipids, Aminotransferases, and Lipid Peroxidation in Hyperlipidemic Rats. *Research in cardiovascular medicine*. 2016; 5(2):e31326. Epub 2016/03/08.

Bölüm 9

KÜLTÜR ETİ ÜRETİMİ VE ÖZELLİKLERİ

Adile Merve BAKI¹

Et önemli ölçüde protein, vitamin, mineral ve enerji kaynağıdır. 2050 yılında dünya nüfusunun 10 milyar olacağı tahmin edilmektedir (1). Hızlı ekonomik gelişme ve nüfus artışı et talebini artırmaktadır. Yetersiz beslenme şu anda bile dünya çapında önemli bir sorundur. Küresel açlığın ve yetersiz beslenmenin üstesinden gelmek için gıda güvenliğine yönelik genel çabalar, sürdürülebilir gıda üretimini gündeme getirmektedir (2,3). Bu bağlamda geleneksel hayvancılığa bir alternatif olarak kültür eti üretimi düşünülmektedir.

GELENEKSEL HAYVAN ÜRETİMİNE GÖRE KÜLTÜR ETİ ÜRETİMİNİN AVANTAJLARI

1. Hayvan Refahı

Kültür eti üretiminde, belirli miktar doku örneği alınacağı için hayvan ölümü gerçekleşmeyecektir. Ayrıca özellikle kümes hayvanlarının yetiştirilmesinde, hızlı büyümeleri için 24 saat ışığa maruz bırakılmaları, hayvanların hareket etme alanlarının olmaması gibi etik açıdan rahatsız edici durumlar gerçekleşmeyecektir (4,5,6,7).

2. Çevre Kirliliğinin Ve İklim Değişikliğinin Önlenmesi

Özellikle büyükbaş hayvancılıkta geniş arazi ve yüksek miktarda su kullanımı gerekmektedir. Geleneksel hayvancılık yerine kültür eti üretimi olursa %90 daha az arazi gereksinimi, %75 daha az su kullanımı ve %75 daha az sera gazı emisyonu oluşacaktır (1,2,8). Ayrıca hayvancılık nedeniyle orman alanları azalmaktadır. Aşırı ve yanlış avlanma sonucunda ise istilacı türler ortaya çıkarak biyolojik çeşitliliğin korunması tehlikeye düşmektedir (6,9).

3. Gıda Kaynaklı Hastalıklarda Azalma

Yakın zamanda yaşadığımız COVID-19 pandemisinde olduğu gibi, insanlardaki yeni bulaşıcı hastalıkların %75'i hayvan kaynaklıdır. Hayvancılığın artması ve

¹ Arş. Gör., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya AD, mervebaki@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0512-5852

maliyeti yüksektir. İkincisi kültür etinin uzun süreli tüketilmesinin insan sağlığına etkileri bilinmemektedir. Üçüncüsü kültür etinin lezzeti bakımından geleneksel etin yerine tercih edilip edilmeyeceğidir. Bütün bu soru işaretlerinin cevaplanması için çalışmalar devam etmektedir ve kültür eti tüketiminin yaygınlaşması için zamana ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Yongli Ye a , Jingwen Zhou , Xin Guanb , Xiulan Sun (2022). Commercialization of cultured meat products: Current status, challenges, and strategic prospects. *Future Foods* 6: 100177.
2. Sivasubramanian Ramani, Deunsol Ko, Bosung Kim, Changjun Cho, Woosang Kim, Cheorun Jo, Chang-Kyu Lee, Jungsun Kang, Sunjin Hur and Sungkwon Park 2021. Technical requirements for cultured meat production: a review. *J Anim Sci Technol* 63: 681-692.
3. Stephens, N., Di Silvio, L., Dunsford, I., Ellis, M., Glencross, A., & Sexton, A. (2018). Bringing cultured meat to market: Technical, socio-political, and regulatory challenges in cellular agriculture. *Trends in Food Science & Technology*, 78, 155–166.
4. Hadi, J., & Brightwell, G. (2021). Safety of alternative proteins: Technological, environmental and regulatory aspects of cultured meat, plant-based meat, insect protein and single-cell protein. *Foods*, 10: 1226.
5. Karolina A Chodkowska , Karolina Wódz , Jakub Wojciechowski (2022). Sustainable Future Protein Foods: The Challenges and the Future of Cultivated Meat. *Foods*,11:4008.
6. Keshia Broucke, Els Van Pamel, Els Van Coillie, Lieve Herman, Geert Van Royen 2023. Cultured meat and challenges ahead: A review on nutritional, technofunctional and sensorial properties, safety and legislation. 195:109006.
7. Verbeke WAJ, Viaene J. Ethical challenges for livestock production: meeting consumer concerns about meat safety and animal welfare. *J Agric Environ Ethics*. 2000;12:141-151.
8. Ben-Arye, T.; Shandalov, Y.; Ben-Shaul, S.; Landau, S.; Zagury, Y.; Ianovici, I.; Lavon, N.; Levenberg, S. Textured (2020). soy protein scaffolds enable the generation of three-dimensional bovine skeletal muscle tissue for cell-based meat. *Nat. Food* 1: 210–220.
9. Jairath, G., Mal, G., Gopinath, D., & Singh, B. (2021). An holistic approach to access the viability of cultured meat: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 110: 700–710.
10. Rubio NR, Xiang N, Kaplan DL. Plant-based and cell-based approaches to meat production. *Nat Commun*. 2020;11:1-11.
11. Van Eelen WF, Van Kooten WJ, Westerhof W. WO/1999/031223: Industrial production of meat from in vitro cell cultures. Patent Description. <https://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp> 1999.
12. Catts O, Zurr I. The ethics of experiential engagement with the manipulation of life. *Tactical Biopolitics: Art, Activism, And Technoscience*. 2008:125-142

13. Post, M. J., Levenberg, S., Kaplan, D. L., Genovese, N., Fu, J., Bryant, C. J., Negowetti, N., Verzijden, K., & Moutsatsou, P. (2020). Scientific, sustainability and regulatory challenges of cultured meat. *Nature Food*, 1: 403–415.
14. Marline Kirsch, Jordi Morales-Dalmau, Antonina Lavrentieva 2023. Cultivated meat manufacturing: Technology, trends, and challenges. *Engeneering in Life Science*. 23:12.
15. O’Riordan K, Fotopoulou A, Stephens N. The first bite: Imaginaries, promotional publics and the laboratory grown burger. *Public Understanding of Science*, 2017:26(2), 148-163
16. Cultivated Meat And Seafood. 2023 State Of The Industry Report.
17. Ivana Pajčin , Teodora Knežić , Ivana Savic Azoulay , Vanja Vljajkov , Mila Djisalov , Ljiljana Janjušević , Jovana Grahovac , Ivana Gadjanski (2022). Bioengineering Outlook on Cultivated Meat Production. *Micromachines* 13: 402.
18. Jacob Reiss , Samantha Robertson , Masatoshi Suzuki (2021). Cell Sources for Cultivated Meat: Applications and Considerations throughout the Production Workflow. *Int J Mol Sci*. 22: 7513.
19. Edward N. O’Neill, Zachary A. Cosenza, Keith Baar, David E. Block (2021). Considerations for the development of cost-effective cell culture media for cultivated meat production. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 20: 686–709.
20. Khurshid Ahmad, Jeong-Ho Lim, Eun-Ju Lee, Hee-Jin Chun, Shahid Ali, Syed Sayeed Ahmad, Sibhghatulla Shaikh and Inho Choi (2021). Extracellular Matrix and the Production of Cultured Meat. *Foods* 10: 3116.
21. O’Neill, E.N.; Cosenza, Z.A.; Baar, K.; Block, D.E. (2021) Considerations for the development of cost-effective cell culture media for cultivated meat production. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 20: 686–709.
22. Stout, A.J.; Mirliani, A.B.; White, E.C.; Yuen, J.S.K.; Kaplan, D.L. (2022) Simple and effective serum-free medium for sustained expansion of bovine satellite cells for cell cultured meat. *Commun. Biol*. 5: 466.
23. Specht, E.A.; Welch, D.R.; Clayton, E.M.R.; Lagally, C.D. (2018) Opportunities for applying biomedical production and manufacturing methods to the development of the clean meat industry. *Biochem. Eng. J*. 132: 161–168.
24. Bomkamp C, Skaalure SC, Fernando GF, Ben-Arye T, Swartz EW, Specht EA (2022). Scaffolding Biomaterials for 3D Cultivated Meat: Prospects and Challenges. *Adv Sci (Weinh)*. 9: e2102908.
25. Magdalena Kulus, Maurycy Jankowski, Wiesława Kranc, Afsaneh Golkar Narenji, Maryam Farzaneh, Piotr Dzięgiel, Maciej Zabel, Paweł Antosik, Dorota Bukowska, Paul Mozdziak, and Bartosz Kempisty (2023) Bioreactors, scaffolds and microcarriers and in vitro meat production—current obstacles and potential solutions. *Front Nutr*. 10: 1225233.
26. Wolf, M.T.; Dearth, C.L.; Sonnenberg, S.B.; Lobo, E.G.; Badylak, S.F.(2015). Naturally derived and synthetic scaffolds for skeletal muscle reconstruction. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 84: 208–221.
27. Saunders, R.; Derby, B. (2014). Inkjet printing biomaterials for tissue engineering: Bioprinting. *Int. Mater. Rev.*, 59: 430–448.
28. Qazi, T.H.; Mooney, D.; Duda, G.N.; Geissler, S. (2020). Niche-mimicking interactions in peptide-functionalized 3D hydrogels amplify mesenchymal stromal cell paracrine effects. *Biomaterials*. 230: 119639.

29. Handral, H. K., Hua Tay, S., Wan Chan, W., & Choudhury, D. (2020). 3D printing of cultured meat products. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62: 1–10.
30. Ianovici, I., Zagury, Y., Redenski, I., Lavon, N., & Levenberg, S. (2022). 3D-printable plant protein-enriched scaffolds for cultivated meat development. *Biomaterials*, 284: 121487.
31. Jones, D. J., Rebello, A. S., & Gaudette, G. R. (2021). Decellularized spinach: An edible scaffold for laboratory-grown meat. *Food Bioscience*, 41:100986.
32. Kyu-Min Kang, Dong Bae Lee, and Hack-Youn Kim (2024). Industrial Research and Development on the Production Process and Quality of Cultured Meat Hold Significant Value: A Review. *Food Sci Anim Resour.* 44: 499–514