

Güncel Biyokimya Çalışmaları

Editör
Doğın YÜCEL

© Copyright 2020

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

ISBN

978-605-258-863-5

Kitap Adı

Güncel Biyokimya Çalışmaları

Editör

Doğan YÜCEL

Yayın Koordinatörü

Yasin Dilmen

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No

25465

Baskı ve Cilt

Sonçağ Matbaacılık

Bisac Code

MED008000

DOI

10.37609/akya.774

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

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

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

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

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Sepsiste Güncel Biyobelirteçler.....	1
	<i>Mehmet Fatih ALPDEMİR</i>	
Bölüm 2	Biyokimyasal Bakışla Ağır Metaller	17
	<i>Huriye Eda ÖZTURAN ÖZER</i>	
Bölüm 3	Alzheimer Hastalığında Bos Biyobelirteçleri.....	31
	<i>Medine ALPDEMİR</i>	
	<i>Mehmet Fatih ALPDEMİR</i>	
Bölüm 4	Gebelik Biyokimyası.....	43
	<i>Adnan KİRMİT</i>	
Bölüm 5	Evlilik Öncesi HemoglobinoPATI Tarama Testinin Önemi	55
	<i>Esra LALOĞLU</i>	
Bölüm 6	LaboratuvarDA Analitik Evre	69
	<i>Arzu KÖSEM</i>	
Bölüm 7	Acil Servislerde Kullanılan Taniya Yardımcı Kardiyak Belirteçler	77
	<i>Soycan MIZRAK</i>	
Bölüm 8	Bazı Bitkisel Tıbbi Ürünlerin Laboratuvar Testlerine Etkileri	89
	<i>Hakan AYYILDIZ</i>	
	<i>Mehmet KALAYCI</i>	
Bölüm 9	Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Aksı Değerlendirme Testleri	99
	<i>Özlem DOĞAN</i>	
Bölüm 10	Ksenobiyotik Biyokimyası	109
	<i>Adnan KİRMİT</i>	
Bölüm 11	İnsülin ve Glukagona Biyokimyasal Yaklaşım	115
	<i>Mustafa NİSARİ</i>	
Bölüm 12	Metabolizmanın Rönesansı Olarak Tanımlanan Molekül: İrisin	123
	<i>Mehmet KALAYCI</i>	

Bölüm 1

SEPSİSTE GÜNCEL BİYOBELİRTEÇLER

Mehmet Fatih ALPDEMİR¹

GİRİŞ

Sepsis günümüzde en sık karşılaşılan ve ciddi mortalite ile sonuçlanan bir enfeksiyon hastalığı komplikasyonudur. Yaşlı nüfus sayısı, kronik hastalığı olan kişi sayısı, çoklu antimikrobiyal ilaçlara dirençli enfeksiyonlar, immünoşüpresif hasta sayısı ve invaziv cerrahi girişimlerde artış bunda en büyük etken olarak göze çarpmaktadır. Global sepsis birliğine göre her yıl sepsis gelişen kişi sayısı 47 ile 50 milyon arasındadır. Bunlardan her yıl en az 11 milyon ölüm meydana gelmektedir. Yine aynı kuruma göre dünya genelinde her 2.8 saniyede 1 ölüm gerçekleşmektedir^(1,2).

SEPSİS TARİHİ

Sepsis ilk defa milattan önceki yıllarda insanların dikkatini çekmeyi başarmıştır. Yunan hekim Hipokrat (M.Ö. 460–370) ilk önce sepsis'i "devam eden ateş varken dış kısımların soğuk iç kısımların sıcak olması tehlikelidir" olarak nitelendirmiştir^(3,4). Floransalı filozof Machiavelli (1469-1527), daha sonra sepsis tanı ve tedavisinde bir ikileme dikkat çekmiştir : "Hekimler (hektik ateş hakkında) diyor ki; illetin başlangıcında tespit edilmesi zor ama tedavisi kolay, ancak zamanla, başlangıçta ne tespit ne de tedavi edilmediyse, tespit edilmesi kolay fakat tedavisi zordur"^(3,5). 1904'te, Sir William Osler (1849–1919), konağın sepsiste bağışıklık tepkisinin temel rolüne işaret eden ilk kişiydi: " hasta, enfeksiyondan ziyade vücudun enfeksiyona tepkisinden ölüyor gibi görünüyor"⁽³⁾. Birkaç yıl sonra 1914'te, Hugo Schottmuller ilk defa sepsisi bilimsel bir şekilde tanımladı: "Sepsis, lokal bulaşıcı bir kaynaktan kan dolaşımına mikrobiyal invazyonun neden olduğu ve uzak organlarda sistemik hastalık belirtilerine yol açan bir durumdur"⁽⁶⁾.

Yoğun bakım tedavilerinin gelişiminden önce, sepsisli hastalar, günümüzde bilindiği gibi, ilerleyici çoklu organ yetmezliğinden önce, günler ila saatler içinde irreversibl şok nedeniyle sıklıkla kaybedilirdi. A.Baue 1975' te çoklu organ yetmezliğini "çoklu, progresiv veya ardışık sistem yetmezliği" olarak tanımlaması önemli bir kilometre taşıydı⁽⁷⁾.

1 Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Balıkesir Devlet Hastanesi, mfalpdemir@gmail.com

SONUÇ

Herhangi bir organ yetmezliği belirtisi ve semptomunun ortaya çıkmasından çok daha önce zamanında yapılan sepsisin erken teşhisi, tedaviye ihtiyaç duyan şiddetli enfeksiyonlu hastaların yönetilen bakımı için çok önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre küresel sağlığa en büyük tehditlerden biri antimikrobiyal direnç riskidir. Bu riski bertaraf etmek için, biyobelirteçler kullanılarak antimikrobiyal tedavinin başlatılması ve sonlandırılmasına destek konusunda ilerleme kaydedilmiştir. Sepsis patofizyolojisinin son on yıllardaki anlayışının yadsınamaz ilerlemesine rağmen, tüm teşhis ihtiyaçlarını kapsayan tek bir sepsis biyobelirteçi henüz tanımlanamamış ve gelecekte de tanımlanması zor olarak gözükmektedir. Bu bağlamda, sepsisin erken tanısı için en güvenilir strateji, laboratuvar uzmanları ve klinisyenlerin yakın işbirliği ile, enfeksiyonun ön test olasılığını, klinik özelliklerini ve in- vitro diagnostik test sonuçlarını (örn. prokalsitonin) entegre eden tanı algoritmaları en mantıklı seçenek olarak durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Global Sepsis Alliance (2020). *World Sepsis Day Infographics 2020*. (11.02.2020 tarihinde <https://www.global-sepsis-alliance.org/sepsis> adresinden ulaşılmıştır)
2. Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health*. 2012;2(1):010404.
3. Lachmann G, Reinhart K. The History of Biomarkers. *Critical Care Clinics*. 2020;36(1):1-10.
4. Gruithuisen VPF. Hippocrates des Zweyten. a"chte medizinische Schriften, ins Deutsche u"bersetzt. Munich (Germany): Ignaz Josef Lentner; 1814.
5. Machiavelli N. The Prince, translated by WK Marriott. Adelaide (SA): eBooks@Adelaide, The University of Adelaide Library, University of Adelaide; 2002.
6. Schottmueller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Inn Med*. 1914;31:257-80.
7. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg* 1975;110(7):779-81.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB *et al*. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 1992;101:1644-1655.
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC *et al*. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference: Critical Care Medicine. 2003;31(4):1250-1256.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW *et al*. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801.
11. Arwyn-Jones J, Brent AJ. Sepsis. *Surgery (Oxford)*. 2019;37(1):1-8.
12. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2013;50(1):23-36.
13. Sinha M, Jupe J, Mack H *et al*. Emerging technologies for molecular diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2018;31.
14. Da Rin G, Zoppelletto M, Lippi G. Integration of diagnostic microbiology in a model of total laboratory automation. *Lab Med*. 2016;47:73-82
15. Giuseppe Lippi. Sepsis biomarkers: past, present and future. *Clin Chem Lab Med*. 2019; aop.

16. Kompanje EJ, Jansen TC, van der Hoven B, et al. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Med* 2007;33(11):1967-71.
17. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clinic Proceedings*.2013;88(10):1127-1140 .
18. Judith Schenz, Markus A, Uhle F. Molecular and biomarker-based diagnostics in early sepsis: current challenges and future perspectives. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2019;19(12):1069-1078.
19. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for Sepsis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:547818.
20. Mark B. Pepys, Gideon M. Hirschfield. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-1812.
21. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(8):735-46.
22. Welsch T, Frommhold K, Hinz U et al. Persisting elevation of Creactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery* 2008;143:20-28.
23. Simon L, Gauvin F, Amre DK et al. Serum procalcitonin and Creactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(2):206-217.
24. Póvoa P, Coelho L, Almeida E. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(2):101-8.
25. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care* 2017;5:51.
26. Pasierb MM, Gediga ML. Sepsis diagnosis and monitoring- procalcitonin as standart, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019;51(4): 299-305.
27. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605-8.
28. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M et al. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremiaor candidemia. *Critical Care*.2018;22(1):128.
29. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(5):426-435.
30. Cortegiani A, Misseri G, Ippolito M et al. Procalcitonin levels in candidemia versus bacteremia: A systematic review. *Critical Care*. 2019;23(1):190.
31. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *The Scientific World Journal* 2010;10:1941-1946.
32. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol*. 2000;164:4991-5.
33. Vedrana P, Snezana B, Dajana L et al. The significance of sTREM-1 as a diagnostic biomarker of sepsis in the context of Sepsis-3 definition. *Signa Vitae*. 2018;14(1):65-70
34. Youping W, Fei W, Xiaohua F et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2012;16:R229.
35. Shi J-X, Li J-S, Hu R *et al*. Diagnostic value of sTREM-1 in bronchoalveolar lavage fluid in ICU patients with bacterial lung infections: A bivariate meta-analysis. *Plos One* 2013;8(5):e65436.
36. Persson M, Kjaer A. Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) as a promising new imaging target: potential clinical applications. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013;33:329-337.
37. Donadello K, Scolletta S, Taccone FS et al. "Soluble urokinase- type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients". *Journal of Critical Care*. 2014;24(1):144-149.

38. Loonen AJM, Cornelis PCJ, Tosserams J et al. Biomarkers and Molecular Analysis to Improve Bloodstream Infection Diagnostics in an Emergency Care Unit. *Plos One*. 2014; 9(1):e87315
39. Siahianidou T, Margeli A, Tsirogianni C et al. Clinical Value of Plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Levels in Term Neonates with Infection or Sepsis: A Prospective Study. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:375702.
40. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 192:553-560.
41. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG et al. "Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients". *Peptides*. 2004;25(8):1369-1372
42. Geven C, Kox M, Pickkers P. Adrenomedullin and adrenomedullin targeted therapy as treatment strategies relevant for sepsis. *Front Immunol*. 2018;9:292.
43. Gonzales-Rey E, Chorny A, Varela N et al. Urocortin and adrenomedullin prevent lethal endotoxemia by down-regulating the inflammatory response. *Am J Pathol*. 2006; 168:1921-1930.
44. Elke G, Bloos F, Wilson DC, et al. SepNet Critical Care Trials Group: The use of mild-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis-a secondary analysis of a large randomized controlled trial. *Crit Care*. 2018;22:79.
45. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;111:649-656
46. S. Masson, P. Caironi, C. Fanizza et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):12-20.
47. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta*. 2011;412:2157-2161
48. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M et al. "Diagnostic and prognostic value of Presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicentre prospective study," *Critical Care*. 2013;17(4):R168
49. Tong X, Cao Y, Yu M et al. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: evidence from a bivariate meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1027-1033.
50. Sinha M, Jupe J, Mack H et al. Emerging technologies for molecular diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31
51. Karrasch M, Geraci J, Sachse S et al. Early adjustment of antimicrobial therapy after PCR/electrospray ionization mass spectrometry-based pathogen detection in critically ill patients with suspected sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56:e207-9.

Bölüm 2

BİYOKİMYASAL BAKIŞLA AĞIR METALLER

Huriye Eda ÖZTURAN ÖZER¹

GİRİŞ

Metaller, elektrik iletkenliği, işlenebilirliği, parlaklığı yüksek olan ve katyon oluşturmak için elektronlarını kaybeden maddelerdir. Yer kabuğunda doğal olarak bulunurlar ve bileşimleri bölgesel olarak farklılık gösterir⁽¹⁾. Yoğunluğu 5g/cm³'den daha büyük olan metaller ağır metal olarak tanımlanır. Tıpta ise ağır metal tanımı doku birikimi yapabilen ve toksik özellik taşıyan metaller için kullanılır. Ağır metaller biyolojik süreçler üzerindeki etki mekanizmalarına göre esansiyel ve non-esansiyel olarak sınıflandırılırlar. Organizmada çoğunlukla enzimatik tepkimelerde kofaktör olarak rol oynayan ve ancak belirli bir derişimden daha fazlası (1-10 ppm) toksik etkili olanlar esansiyel olarak değerlendirilir. Buna karşın, yaşamsal olmayan ağır metaller çok düşük derişimlerde bile toksik etki gösteren metallerdir² (Tablo 1).

İnsan maruziyeti için en temel yolu doğal kaynaklar olan ağır metaller diyet, inhalasyon ve deriden absorbsiyon yolu ile organizmaya alınır. Volkanik patlamalar, kayaların şekillenmesi gibi doğal süreçlerde içme sularının kontaminasyonu en sık karşılaşılan nedendir³. Endüstri devriminin başlangıcı ile birlikte madenciliğin gelişimi de ağır metallerin insan sağlığı açısından potensiyel risk olasılığını arttıran önemli bir etmen olmuştur. Özellikle gelişmekte olan sanayileşme, ağır metal maruziyetini ve toksisitesini dünyanın birçok yerinde kronik ve önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir⁽³⁾. Sanayide ağır metal kullanımının en yaygın olduğu sektör elektronik sektördür. Piller, ve özellikle bilgisayar atıkları yüksek miktarda ağır metal kontaminasyonu oluşturmaktadır⁽³⁾. Ağır metal tuzları içeren pestisitlerin kullanımı da çevresel/insan kontaminasyonu için bir diğer önemli ağır metal kaynağıdır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tbbi Biyokimya Anabilim Dalı
edaozturanozer@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Kim JJ, Kim YS, Kumar V . Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *Journal of Trace elements in Medicine and Biology*.2019;54:226-231
2. Bernhoft RA: Cadmium Toxicity and Treatment. *The Sci World J*. 2013; Article ID 394652, 7 pages.
3. Branco V, Caito S, Farina M et al: Biomarkers of mercury toxicity: Past, present and future trends. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* . 2017 ; 20(3): 119–154.
4. Özbolat G, Tuli A: Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2016; 25(4): 502-521.
5. Seven T, Can B, Darendel BN, Ocak S. Hava ve toprakta ağır metal kirliliği. *Ulusal Çevre Bilimleri Araştırma Dergisi*;2018;1(2):91-103.
6. Das NK, Sengupta SR: *Arsenicosis: Diagnosis and treatment*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:571-81
7. Flora G, Gupta D, Tiwari A: Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdisciplinary Toxicol*. 2012; Vol. 5(2): 47–58
8. Godt J, Scheidig F, Grosse-Siestrup C, et al: The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *J Occup Med and Toxicol* 2006; 1:22.
9. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, et al: Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicol*. 2014; 7(2): 60–72.
10. Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, et al: Arsenic : toxicity, oxidative stress and human disease. *J. Appl. Toxicol* 2010; 31: 95–107.
11. Kark RAP, Poskanzer DC, Bullock JD et al: Mercury Poisoning and Its Treatment with N-Acetyl-D,L-Penicillamine. *N Engl J Med* 1971; 285:10-16.
12. Minatel BC, Sage AP, Anderson C, et al: Environmental arsenic exposure: From genetic susceptibility to pathogenesis. *Environ International* 112 (2018) 183–197.
13. Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, et al: The Broad Scope of Health Effects from Chronic Arsenic Exposure: Update on a Worldwide Public Health Problem. *Environ Health Perspect*. 2013 121(3) 295-300.
14. Park JD, Zheng W: Human Exposure and Health Effects of Inorganic and Elemental Mercury. *J Prev Med Public Health*. 2012, 45(6):344-352.
15. Rahimzadeh MR, Kazemi S, Moghadamnia AA, et al: Cadmium toxicity and treatment: An update. *Caspian J Intern Med*. 2017 8(3): 135–145.
16. Rüster M , Abendroth K , Lehmann G , et al: Aluminum deposition in the bone of patients with chronic renal failure detection of aluminum accumulation without signs of aluminum toxicity in bone using acid solochrome azurine. *Clin Nephrol*. 2002, 58(4):305-312.
17. Sipahi H, Palabıyık ŞS, Balcı S, et al: Alüminyum Toksisitesi ve Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2015;10(1):6-14.
18. Tseng CH: Blackfoot disease and arsenic: a never-ending story. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2005; 23 (1): 55-74.
19. Wani AL, Ara A, Usmani JA: Lead toxicity: a review. *Interdiscip Toxicol*. 2015, 8(2): 55–64.
20. Weiler JL, Ricketson R: Reconsideration of the immunotherapeutic pediatric safe dose levels of aluminum. *J Trace Elem Med Biol*. 2018, 48: 67-73.
21. Zahir F, Rizwi SJ, Haq SK et al: Low dose mercury toxicity and human health. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005, 20(2): 351-360.

Bölüm 3

ALZHEIMER HASTALIĞINDA BOS BİYOBELİRTEÇLERİ

Medine ALPDEMİR¹

Mehmet Fatih ALPDEMİR²

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AD), dünya çapında 60 yaşın üzerindeki erkeklerin %5'ini ve kadınların %6'sını etkileyen demansların %50'sin den fazlasını oluşturan tedavi edilemez, ilerleyici, nörodejeneratif bir durumdur (World Health Organization 2010)⁽¹⁾. Dünya genelinde 40 milyondan fazla demans hastası vardır ve bu rakamın 2050 yılına kadar 115 milyonu aşması beklenmektedir⁽²⁾. AD demansın en yaygın şeklidir. Ailesel AD formları olmasına rağmen, hastaların çoğunda açık aile öyküsü yoktur ve bu olgular sporadik AD olarak sınıflandırılmaktadır. Mikroskopik olarak AD, nöronların ve sinapslarının belirgin dejenerasyonu ve serebral neokorteks ve hipokamekpusta çok sayıda senil plak ve nörofibriler düğümün varlığı ile karakterizedir⁽³⁾.

AD'nin yönetiminde, doğru ve erken tanı önemlidir. AD'nin klinik tanısı için mevcut kriterler büyük ölçüde diğer demansa neden olan hastalıklarının dışlanmasına dayanmaktadır⁽⁴⁾. Birçok makale AD'nin klinik tanısında nispeten yüksek bir doğruluk oranı (%80-90) tespit edilmesine rağmen, bu çalışmalar uzman araştırmacılar tarafından akademik merkezlerde yapılmıştır ve çoğunlukla hastalığın son aşamalarındaki hastalara dayanmaktadır. Tanısal doğruluk oranı genellikle hastanelerde ve özellikle semptomların belirsiz ve belirsiz olduğu hastalığın erken evrelerinde muhtemelen oldukça düşüktür. Bu nedenle, hastalığın seyrinde en az erken dönemde klinisyene AD tanısında yardımcı olabilecek biyokimyasal tanı biyobelirteçlerine büyük bir ihtiyaç vardır. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Biyobelirteçlerin Tanımları Çalışma Grubuna göre, bir biyobelirteç 'normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen bir özellik' olarak tanımlanmaktadır⁽⁵⁾. 1998 yılında, Alzheimer Derneği Ronald ve Nancy

¹ Dr., Balıkesir Devlet Hastanesi, bitigic@hotmail.com

² Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Balıkesir Devlet Hastanesi, mfalpdemirmail.com

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10 Version: 2010). <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> (accessed 9 January 2013).
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013; 9(1), 63–75.
3. Andreasen N, Blennow K. Beta-amyloid (A β) protein in cerebrospinal fluid as a biomarker for Alzheimer's disease. *Peptides*. 2002;23(7):1205–14.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939–44.
5. Biomarkers Definitions Working Group Biomarkers and surrogate end points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89–95
6. Anon Consensus report of the Working Group on: 'Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease'. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol. Aging*. 1998;19:109–116
7. Robey TT, Panegyres PK. Cerebrospinal fluid biomarkers in neurodegenerative disorder. *Futurereurol*. 2019;14:Fn
8. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, et al. CSF tau and the CSF tau/A β ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3: D010803.
9. Mattsson N. CSF biomarkers in neurodegenerative diseases. *Clin Chem Lab Med* .2011;49(3): 345–352.
10. Andreasen N, Sjögren M, Blennow K. CSF Markers for Alzheimer's Disease: Total Tau, Phospho-tau and A β 42. *World J Biol Psychiatry*. 2003; 4: 147 – 155.
11. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;120:885–90.
12. Blennow K, Mattsson N, Schöll M, et al . Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):297–309.
13. Krut JJ, Zetterberg H, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer's biomarker profiles in CNS infections. *J Neurol* 2013;260:620–626.
14. Holmberg B, Johnels B, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid A β 42 is reduced in multiple system atrophy but normal in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2003;18:186–190
15. Hampel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol*. 2011;29(1):26–32.
16. Xiao Z. Proteomic patterns: their potential for disease diagnosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;230:95–106.
17. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2(10):605–13.
18. Shoji M, Matsubara E, Murakami T, et al. Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 363–70.
19. Sjögren M, Vanderstichele H, Agren H, et al. Tau and A β 42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21–93 years of age: establishment of reference values. *Clin Chem*. 2001;47(10):1776–81
20. Hampel H. Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2010;45:30–40.
21. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, et al. Transient increase in CSF total tau but not phospho-tau after acute stroke. *Neurosci Lett* 2001;297:187–90.

22. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, et al. Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *Mol Psychiatry* 2003;8:343–474 .
23. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *Neuro Rx*. 2004;1(2):213-25.
24. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*. 2010;74:201–209.
25. Petzold A. Neurofilament phosphor forms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci* 2005;233: 183–198.
26. Bacioglu M, Maia LF, Preische O, et al . neurofilament light chain in blood and csf as marker of disease progression in mouse models and in neurodegenerative diseases. *Neuro*. 2016;91(1):56-66.
27. Zhao Y, Xin Y, Meng S, et al. Neurofilament light chain protein in neurodegenerative dementia: A systematic review and network meta-analysis. *NeurosciBiobehav Rev*. 2019 ;102:123-138.
28. Weston PSJ, Poole T, Ryan NS, et al. Serum neurofilament light in familial Alzheimer disease: A marker of early neurodegeneration. *Neurology*. 2017;89(21):2167-2175.
29. Abu-Rumeileh S, Capellari S, Stanzani-Maserati M, et al. The CSF neurofilament light signature in rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):3-14.
30. Blennow K, Wallin A, Fredman P, et al. Blood-brain barrier disturbance in patients with Alzheimer's disease is related to vascular factors. *Acta Neurol Scand*.1990;81(4):323–326
31. Chalbot S, Zetterberg H, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid secretory Ca²⁺-dependent phospholipase A2 activity is increased in Alzheimer disease. *Clin Chem*. 2009;55(12):2171-9.
32. Chalbot S, Zetterberg H, Blennow K, et al Cerebrospinal fluid secretory Ca²⁺-dependent phospholipase A2 activity: a biomarker of blood-cerebrospinal fluid barrier permeability. *Neurosci Lett*. 2010;478(3):179-83.
33. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14:388–405.
34. Janelidze S, Mattsson N, Stomrud E, et al. CSF biomarkers of neuroinflammation and cerebrovascular dysfunction in early Alzheimer disease. *Neurology*. 2018;91(9):e867-e877.
35. Zetterberg H, Andreasen N, Blennow K. Increased cerebrospinal fluid levels of transforming growth factor-beta1 in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2004; 367: 194–196.
36. Swardfager W, Lancôt K, Rothenburg L, et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2010;68(10):930-41.
37. Henjum K, Almdahl IS, Årskog V, et al. Cerebrospinal fluid soluble TREM2 in aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2016;8(1):17.
38. Mattsson N, Tabatabaei S, Johansson P, et al. Cerebrospinal fluid microglial markers in Alzheimer's disease: elevated chitotriosidase activity but lack of diagnostic utility. *Neuromol Med*. 2011;13(2):151–159.
39. Craig-Schapiro R, Perrin RJ, Roe CM, et al. YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2010;68(10):903-12.
40. Perrin RJ, Craig-Schapiro R, Malone JP, et al. Identification and validation of novel cerebrospinal fluid biomarkers for staging early Alzheimer's disease. *PLoSOne*. 2011;6(1):e16032.
41. Muszyński P, Groblewska M, Kulczyńska-Przybik A, et al. YKL-40 as a potential biomarker and a possible target in therapeutic strategies of Alzheimer's disease. *CurrNeuropharmacol*. 2017;15(6):906-917.
42. Montine TJ, Montine KS, McMahan W, et al. F2-isoprostanes in Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7: 269–275.
43. Pratico D, Sung S. Lipid peroxidation and oxidative imbalance: early functional events in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2004;6: 171–175.

44. Davidsson P, Jahn R, Bergquist J, et al. Synaptotagmin, a synaptic vesicle protein, is present in human cerebrospinal fluid: a new biochemical marker for synaptic pathology in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol.* 1996; 27: 195–210.
45. Thorsell A, Bjerke M, Gobom J, et al. Neurogranin in cerebro spinal fluid as a marker of synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2010;1362:13-22.
46. Agliardi C, Guerini FR, Zanzottera M, et al. SNAP-25 in Serum Is Carried by exosomes of neuronal origin and is a potential biomarker of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2019;56(8):5792-5798.
47. Sandelius Å, Portelius E, Källén Å, et al. Elevated CSF GAP-43 is Alzheimer's disease specific and associated with tau and amyloid pathology. *Alzheimers Dement.* 2019;15(1):55-64.
48. Tan MG, Lee C, Lee JH, et al. Decreased rabphilin 3A immunoreactivity in Alzheimer's disease is associated with A β burden. *Neurochem Int.* 2014;64:29-36.
49. Fukumoto H, Cheung BS, Hyman BT, et al. Beta-secretase protein and activity are increased in the neocortex in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2002;59(9):1381–9.
50. Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment. *J Intern Med.* 2004;256:224–234.
51. Blennow K. CSF biomarkers for Alzheimer's disease: use in early diagnosis and evaluation of drug treatment. *Expert Rev Mol Diagn.* 2005;5:661–672.
52. Marksteiner J. Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer's disease: Beta-amyloid(1-42), tau, phospho-tau-181 and total protein. *Drugs Today.* 2007;43:423–431.
53. Blennow K. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:131–144
54. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-562.

Bölüm 4

GEBELİK BİYOKİMYASI

Adnan KİRMİT¹

Gebelik boyunca metabolik ve fiziksel bir dizi değişimler meydana gelir. Bu değişimler gebe olmayanlarla kıyaslandığında patolojik düzeyde olabilir. Ancak gebelikte bu değişimlere adaptasyon gelişir ve gebeler için bu sonuçlar fizyolojiktir. Bu itibarla birçok laboratuvar parametresi için gebelik dönemine özgü referans aralıkları tanımlanmıştır. Gebelik dönemine ait biyokimyasal değerlerin bu referans aralıklarına göre değerlendirilmesi gebe ve fetüsün sağlık açısından takibinde önem arz etmektedir.

Gebelik olgusunu basitçe anne ve fetüs olmak üzere iki kompartmanda inceleyebiliriz. Gebelik süresince meydana gelen adaptasyon mekanizmalarının temelde iki amacı olduğu söylenebilir. Bunlardan biri, fetüsün doğuma kadar metabolik ihtiyaçlarının karşılanması ve diğeri, doğum sırasında oluşabilecek komplikasyonlara hazırlıktır. Fetüsün besin gereksinimi temelde glukozdur. Ancak bazı durumlarda aminoasit, laktat ve keton cisimlerini de kullanabilir. Doğumda oluşabilecek temel komplikasyonlar ise aşırı kanama ve bu kanamanın durdurulamamasıdır.

Gebelikte başta kardiyovasküler, ürogenital, endokrin ve solunum olmak üzere hemen tüm organ sistemlerinde adaptasyon değişimleri meydana gelir. Genellikle bu değişimler gebelik boyunca ilerleyici özellik gösterir ve doğumdan sonraki 4-6 ay içinde kaybolur.

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM DEĞİŞİMLERİ

Gebelikte organ sistemlerindeki ilk değişim kan hacminde artışla kendini gösteren kardiyovasküler sistem değişimleridir. Bunun fizyopatolojisi plasental kaynaklı yüksek östrojen ve progesteron ile relaksin, prostaglandin, nitrik oksit gibi vazodilatatör ajanların damarlarda AII direncine neden olması temeline dayanır. Gebeliğin 2-5. haftasından itibaren sistemik vazodilatasyon gelişir. Oluşan bu vazodilatasyona cevap olarak RAA (Renin-Anjiyotensin-Aldosteron) sistemi aktive olur. Artan aldosteron etkisiyle plazma hacminde artış başlar. Gebeliğin 6. haftasından itibaren ikinci trimester ortalarına kadar kan hacminde giderek hızlanan

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Harran Üniversitesi, adnankirmit@harran.edu.tr

DOĞUMSAL ANOMALİ TARAMA TESTLERİ

İkili Tarama Testi

Trimestr'de yapılır (11-14. haftalar). Serbest β -hCG /PAPP-A oranı değerlendirilir. Serbest β -hCG, down sendromlu olgularda serum düzeyleri artmıştır. PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A), hem trizomi 21 (down sendromu), hem de trizomi 18 (Edward sendromu) olgularında anlamlı olarak azalmış saptanmaktadır (Tablo-6).

Tablo 6: İkili tarama testi(6)

	β -hCG	PAPP-A
Down Sendromu Trizomi-21	↑	↓
Edward Sendromu Trizomi-18		↓

Üçlü Tarama Testi

2. Trimestr'de yapılır (15-22. haftalar yapılabilir ancak 16-18. haftalar arasında yapılması önerilmektedir). Total veya serbest β -hCG, α -Feto Protein (AFP) ve serbest E3 düzeyleri değerlendirilir (Tablo-7).

Tablo 7: Üçlü tarama testi(6)

	β -hCG	Serbest E3	AFP
Down Sendromu (Trizomi-21)	↑	↓	↓
Edward Sendromu (Trizomi-18)	↓	↓	↓
Nöral Tüp Defekti			↑

KAYNAKLAR

1. Sariyildiz, L, Some Hematological and Metabolic Changes Observed in Pregnancy. Journal of Clinical and Analytical Medicine, 2013. 4(3).
2. Abbassi-Ghanavati, M, LG Greer, and FG Cunningham, Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. Obstetrics and gynecology, 2009. 114(6): p. 1326-31.
3. ADEMOĞLU, E, Gebelikte Biyokimyasal Değişiklikler, in BİYOKİMYA, F GÜRDÖL, Editor. 2015, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. p. 620-5.

4. ADEMOĞLU, E, Gebelik Biyokimyası, in Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya, D KONUKOĞLU, Editor. 2017, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul.
5. ERBİL, MK, Laboratuvar Testleri Ve Klinik Kullanımı. 2007, Ankara: GATA Komutanlığı Basımevi Müdürlüğü.
6. Grenache, DG and G Lambert-Messerlian, Pregnancy and Prenatal Testing, in Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, CA Burtis and DE Bruns, Editors. 2015, ELSEVIER: Missouri, USA.
7. Türkiye Diyabet Vakfı, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 9 ed. 2019: Türkiye Diyabet Vakfı.
8. Yarbrough, ML, M Stout, and AM Gronowski, Pregnancy and Its Disorders, in Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, N RIFAI, Editor. 2018, ELSEVIER: Missouri, USA.

Bölüm 5

EVİLİK ÖNCESİ HEMOGLOBİNOPATİ TARAMA TESTİNİN ÖNEMİ

Esra LALOĞLU¹

GİRİŞ

Hemoglobinopati kelimesi ilk olarak 1800'lü yıllarda literatüre girmiştir. Von Jaksch kansızlık, dalakta büyüme ve artmış lökosit sayısı olan bir çocuğu, 1889 yılında lösemi tanısını dışlayarak "Von Jaksch anemisi" adıyla tanımlamıştır. 1900'lü yıllarda yapılan çalışmalarda "orak hücreli anemi" ve "talasemi " (deniz anemisi) terimleri ilk defa kullanılmıştır ⁽¹⁾. 1972 yılında, talasemi hastalığında genetik geçişin rol oynadığı, sıtmanın, talasemi ve orak hücre anemisi ile görüldüğü bölgeler itibarıyla benzerlik gösterdiği, hemoglobin elektroforez yöntemiyle varyant hemoglobinlerin tespiti, beta talasemi ile varyant hemoglobinlerin beraber seyredebileceği ortaya konulmuştur. 1972 yılında Kan ve arkadaşları prenatal tanı çalışmaları ile orak hücreli anemi teşhisi koymuşlardır. Hemoglobin zincirini oluşturan alfa, beta, delta ve gama globinlerin herbirinin farklı genlerle kodlandığı ise 1960 ile 1980 yılları arasında yapılan çalışmalar sonucu bulunmuştur ⁽²⁾.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1980'li yıllarda hemoglobinopatilerin dünyada prevalansının %5 olduğunu ve sıklıkla Afrika'da rastlandığını açıklamıştır ⁽³⁾.

Dünya genelinde orak hücre anemisi ile talaseminin dağılımını açıklamada "malarya hipotezi" kullanılmaktadır. Bu hipoteze göre sıtmanın endemik olduğu bölgelerde, talasemi ve orak hücre anemisi görülme sıklığı daha fazladır. Bu durum 3 neden ile açıklanmaktadır. Birincisi, orak hücreli anemi taşıyıcısı olan çocuklarda parazitemi daha az görülmektedir, ikincisi yetişkinlerde *P. falciparum* ile enfekte olmak sıtma hastalığına engel olmaktadır ve üçüncüsü orak hücreli anemi geninin görülme sıklığı ile sıtma hastalığının görülme sıklığının Afrika'da benzerlik göstermesidir ⁽²⁾.

¹ Dr. Öğretim Üyesi- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D.
esra.laloglu@atauni.edu.tr

sılığı da % 85 azalmıştır. Tarama testi sonucu riskli olan çiftlerin prenatal tanı için başvurma yüzdesi arttıkça doğumu önlenen hemoglobinopatili bebeklerin sayısı da artacak ve ileriki yıllarda hemoglobinopati insidansımız azalmış olacaktır.

Ayrıca günümüzde tarama testi yapılan hamile ve yeni doğan sayımız arttıkça, erken dönemde teşhisi ve tedavisi yapılan hasta sayımız da buna paralel artış gösterecektir. Bu sayede ağır komplikasyonların görülme ihtimali de azalacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kılınç Y. Türkiye’ de Hemoglobinopati Çalışmalarının Tarihçesi ve Günümüzdeki Durum. Hematolog, 2014;4- 1.
2. Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de Talasemi ve Anormal Hemoglobinler. Talasemi Federasyonu Türkiye. (06.02.2020 tarihinde <http://www.talasemifederasyonu.com.tr/pdf/tani/1cansinTani.pdf>. adresinden ulaşılmıştır).
3. Dönbak L. İnsan Hemogloblin (Hb) Varyantları. KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi, 8(2)-2005.
4. Gürgey A. Anormal Hemoglobinler. Hematolog, 2014;4-1.
5. Antmen B. Sick Cell Anemia. Türk Ped Arşivi 2009; 44 Özel Sayı: 39-42.
6. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Genetics in Medicine. 2010;12(2):61-76.
7. Türk Hematoloji Derneği (2011).Beta talasemi tanı ve tedavi kılavuzu (07.02.2020 tarihinde <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-viii-beta-talasemi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>. adresinden ulaşılmıştır).
8. Çürük, MA. (2017). Hemoglobin ve Hemoglobinopatiler. Hatice Paşaoğlu (Ed.), Temel/Klinik Biyokimya içinde (s. 709-734).Ankara: Pelikan Yayınevi.
9. Gürdöl, F. (2015). Hemoglobin ve Miyogloblin. Figen Gürdöl (Ed.), Tıbbi Biyokimya içinde (s.99-112). İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri.
10. Karakaş Z. Alfa Talasemi. HematoLog. Türk Hematoloji Derneği. 2014; 4.1:117-133.
11. Özbaş S. Hemoglobinopati Tanı Merkezleri. 5. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu. 2008: 25-28.
12. Güler E, Davutoğlu M, Karabiber H, et al. Kahramanmaraş İlinde Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Taraması Sonuçlarının Değerlendirilmesi. TAF Prev Med Bull 2008; 7(3):243-244.
13. Sarper N, Şenkal V, Güray F, et al. Marmara denizinin kuzey kıyısında kalabalık bir endüstri merkezi olan Kocaeli’de evlilik öncesi hemoglobinopati taraması. Turk J Hematol 2009; 26: 62-6
14. Oktay G, Acıpayam C, İlhan G et al. Türkiye’nin Güneyinde Hatay’da Hemoglobinopati Tarama Sonuçları J Clin Anal Med 2016;7(1): 6-9.
15. Ulutaş KT, Şahpaz F, Sarıcı IŞ et al. Evlilik öncesi hemoglobinopati taraması: Kadirli, Türkiye beta-talasemi açısından riskli bir bölge mi? Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Türk J Biochem] 2014; 39(3):357–361.
16. Akağaç AE, Mızrak S, Can G et al. Uşak İli ve Çevresinde B-Talasemi Taşıyıcı Sıklığı Türk Klinik Biyokimya Derg 2019; 17(1): 36-41.
17. ÖZBOLAT G.,TULİ A. Talasemi ve ilgili hemoglobinopatilerin Moleküler Tanı Yöntemleri: Günümüz ve Gelecek. Adıyaman Üni. Sağlık Bilimleri Derg, 2017;3(3):599-616.
18. Arpacı A, Çoker C, Habif S, et al.Elektroforez Kurs Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Biyokimya Derneği. İstanbul-Türkiye, 01 Şubat 2008: 40-53.
19. Talasemi Federasyonu. Talasemi ve Homoglobinopatilerde Prenatal Tanı. Özyüncü Ö, Beksaç MS. (07.02.2010 tarihinde <http://www.talasemifederasyonu.com.tr/pdf/tani/cansinTedavi-9pdf.pdf>. adresinden ulaşılmıştır).

Bölüm 6

LABORATUVARDA ANALİTİK EVRE

Arzu KÖSEM¹

Laboratuvar test sonuçlarından tanı ve izlem amacıyla yararlanılmaktadır. Laboratuvar doğru örnekten, doğru testi zamanında çalışarak, doğru sonucu klinisyene iletmelidir.

Tıbbi laboratuvarın verdiği hizmeti etkileyen süreçler şunlardır ⁽¹⁾;

1. Preanalitik süreç; analiz öncesi evre
2. Analitik süreç; testlerin ölçümünün gerçekleştirildiği evre
3. Postanalitik süreç; test sonucunun hasta raporuna aktarıldığı evre

Laboratuvarda yapılan hatalar, hasta sağlığını direkt olarak etkileyebilir. Bu yüzden laboratuvarlar güvenilirliklerini, performanslarını bilimsel olarak kanıtlamalıdır. Toplam test sürecinin basamaklarına göre kanıtlama yöntemleri değişkenlik göstermektedir⁽²⁻⁴⁾.

Analitik süreç 3 şekilde değerlendirilebilir.

1. Sigma düzeyleri: iç kalite kontrol(İKK), dış kalite kontrol değerlendirme (DKD),
2. Kalite indikatörleri,
3. Hasta test sonuçları

ANALİTİK SÜREÇ DEĞERLENDİRMESİ

Tıbbi laboratuvarların performansının değerlendirilmesinde “altı sigma” protokolünün uygulanması etkin araçlardan biridir. Altı sigma sürekli iyileştirmeye dayanan bir yaklaşımdır. Hedef değerlerden sapmanın derecesinin göstergesidir. Hata oranını “milyon olasılıkta hata” olarak ifade eder⁽⁵⁾.

Sigma değerleri yükseldikçe hata oranı düşmektedir. Süreçteki değişkenlerin kontrolü ile hataların engellenebilmesi altı sigma metodolojisine olan ilgiyi artırır.

Altı Sigma metodolojisi klinik laboratuvarlarda uygulanmaktadır. Analitik kalitede başarı olmadıkça diğerleri (preanalitik ve postanalitik süreçler) bunun önüne geçemez. Laboratuvarlar öncelikle doğru analiz yapabilmelidir⁽⁵⁻⁷⁾. Analitik

¹ Ankara Şehir Hastanesi. arzukosem@gmail.com

Hasta Test Sonuçları

Hasta örneklerinden elde edilen sonuçlar, aşağıdaki şekillerde kullanılır:

1. Reaktiflerin veya kalibratörlerin lot numarası değiştiği zaman hasta sonuçlarının uyumu ile desteklenir
2. Delta check ile hastanın bir önceki sonucu ile uyumsuz sonuçları belirlemek için
3. Birden fazla yöntem ya da cihaz kullanılarak bir analit ölçüldüğünde hasta sonuçların uyumunu doğrulamak için
4. Kalite kontrol planında hasta sonuçları ile yöntemin performansını doğrulamak için⁽²⁹⁾

Hasta test sonuçlarına göre oluşturulan Avarage of Normal (AON) yaklaşımı veya Exponentially Weighted Moving Averages (EWMA) grafikleriyle karşılaştırma olanağı sağlar⁽³⁰⁾. Sapma fark edilerek analitik süreçte düzeltici faaliyet düzenlenebilmektedir⁽³¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Wolcott J, Schwartz A, Goodman C eds. Quality and the Total Testing Process. Laboratory Medicine a National Status Report. 2008; 139-195.
2. Tağa Y, Aslan D, Güner G, Kutay ZF. Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. TBD Yayınları Ankara. 2000.
3. Burnett D, Ceriotti F, Cooper G, Parvin C, Plebani M, Westgard J et al. Collective opinion paper on findings of the 2009 convocation of experts on quality control. Clin Chem Lab Med. 2010;48(1):41-52.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). GP35-A-Development and Use of Quality Indicators for Process Improvement and Monitoring of Laboratory Quality; Approved Guideline, GP35-A (ISBN 1-56238-738-3). 30(24).
5. Aslan D, Demir S. Laboratuvar tıbbında altı- sigma kalite yönetimi. Türk Biyokimya Der. 2005; 30(4): 272-278.
6. Coşkun A. Six sigma and laboratory consultation. Clin Chem 2007;45(1):121-123.
7. Nevalainen D, Berte L, Kraft C, Leigh E, Picaso L, Morgan T. Evaluatin laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale. Arch Pathol Lab Med 2000;124:516-519.
8. Aslan D, Sert S, Aybek H, Yilmaztürk G. Klinik labotatuvarlarda toplam laboratuvar performansının değerlendirilmesi: Normalize OPSpecs grafikleri, altı sigma ve hasta test sonuçları. Türk Biyokimya Dergisi 2005; 30 (4): 296-305.
9. Westgard JO. (2010) Westgard Quality Corporation; Chapter 16. Basic QC Practices Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories. (3rd Edition). USA.
10. Burtis CA, Bruns DE. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostcs(2015). Chapter 2 "Selection and Analytical Evaluation of Methods – With Statistical Techniques". (Seventh Edition). Saunders, an imprint of Elsevier Inc. USA.
11. Westgard JO. Rilibak-German Guidelines for Analytical Quality. (<http://www.westgard.com/rilibak.htm>. adresinden ulaşılmıştır).
12. Westgard JO. (Erişim tarihi: 20.11.2012). Desirable Biological Variation Database specifications. (<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>. adresinden ulaşılmıştır).
13. Westgard JO.(2010). Westgard Quality Corporation; Chapter 16. Basic QC Practices Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories (3rd Edition). USA

14. Şişman AR (2010). Aslan D (Ed.), Kalite Planlama Araçları: Aylık İKK ve DKK Sonuçlarından Kontrol Prosedürlerinin Belirlenmesi. Klinik laboratuvarlarda Analitik Kalite Yönetimi Kursu Kitabı. (s.78-82). Türk Biyokimya Derneği, İzmir.
15. Hyltoft P, Fraser P, Kallner A, Kenny D, Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. Scand J Clin Lab Invest. 1999;59(7):475-585. 18.
16. Inal T. İç Kalite Kontrol (2010). Aslan D. (Ed.) Klinik laboratuvarlarda Analitik Kalite Yönetimi Kursu Kitabı. (s.57-66). Türk Biyokimya Derneği, İzmir.
17. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington, DC: AACC Press, 2001;151.
18. Westgard JO. Consolidated Comparison of Chemistry Performance Specifications (<https://www.westgard.com/consolidated-goals-chemistry.htm> adresinden ulaşılmıştır).
19. Westgard JO. "Westgard Rules" and Multirules (<https://www.westgard.com/mltirule.htm> adresinden ulaşılmıştır).
20. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics 2012; 121-156. (Six Edition). USA.
21. Westgard JO. Basic QC practices(<https://www.westgard.com/qc-pt-eqa.htm> adresinden ulaşılmıştır).
22. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical chemistry. Am J Clin Pathol. 1952; 5: 305-311,
23. Shahangian S, Snyder SR. Laboratory medicine quality indicators: a review of the literature. Am J Clin Pathol. 2009;131(3):418-31.
24. Simundic AM, Topic E. Quality indicators. Biochemia Medica 2008;18:311- 19.
25. Sciacovelli L, Plebani M. The IFCC Working Group on laboratory errors and patient safety. Clin Chim Acta. 2009;404(1):79-85.
26. Kirchner MJA, Funes VA, Adzet CB, Clar MVD, et al. Quality indicators and specifications for key processes in clinical laboratories: a preliminary experience. Clin Chem Lab Med. 2007;45(5):672-7.
27. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Laboratory Errors and Patient Safety Working Group (WG-LEPS). (<https://www.ifcc.org/ifcc-education-division/working-groups-special-projects/laboratory-errors-and-patient-safety-wg-leps/> adresinden ulaşılmıştır).
28. Hawkins R. Managing the pre- and post-analytical phases of the total testing process. Ann Lab Med. 2012;32(1):5-16.
29. Miller G. Quality Control. McPherson R, Pincus M, eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 22nd ed. 2011; 119-234.
30. Sikaris K. Analytical Quality - What Should We be Aiming for ? Clin Biochem Rev. 2008; 5-10.
31. Bower K. Using exponentially weighted moving average (EWMA) charts. http://www.minitab.com/uploadedFiles/Shared_Resources/Documents/Article_s/ewma_control_charts.pdf. Ekim 2009.

Bölüm 7

ACİL SERVİSLERDE KULLANILAN TANIYA YARDIMCI KARDİYAK BELİRTEÇLER

Soycan MIZRAK¹

Vücudumuzda bir pompa görevi gören kalp, koşulların değişmesine oldukça dayanıklı bir organ olmasına rağmen, çeşitli patolojik süreçler kalp fonksiyonunu etkilemekte ve çok sayıda klinik sorunlara yol açmaktadır. Miyokard olarak isimlendirilen kalbin kas dokusu o kadar kalındır ki, kalp kanla dolu olmasına rağmen kanın kas dokusunun derinliklerine ulaşması için koroner damarlara gerek vardır. Koroner arter kan akımının azalması sonucu miyokard iskemisinin neden olduğu klinik tabloların tamamı akut koroner sendromlar olarak ifade edilmektedir ⁽¹⁾. Akut koroner sendromlar acil servise başvurma nedenlerinin başında gelmektedir. Akut koroner sendromlar ST yüksekliği ile birlikte görülen akut miyokard infarktüsü, ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü ve minimal miyokardiyal hasar görülen veya görülmeyen kararsız angina pectoris olarak gruplandırılabilir ⁽²⁾.

Akut miyokard infarktüsü (AMI) terimi, kalbin belli bir bölgesine yönelik kan dolaşımının engellenerek miyokardiyal oksijen talebinin karşılanamadığı ve miyosit ölümünün olduğu durumlarda karşımıza çıkar. Bu oluşan hasar çoğunlukla koroner ateroskleroz üzerine bindirilen bir trombotik oklüzyon ile ilişkilidir. AMI'a neden olan faktörler tam olarak tanımlanamamakla birlikte, olayın spontan oluşmadığı ve predispozan faktörlerin bulunduğu bilinmektedir. Bunlar; cerrahi operasyonlar, fiziksel egzersiz, cinsel aktivite, duygusal stresler eşliğinde sabahın erken saatlerinde, kış aylarında sıklıkla gerçekleşmektedir. Sabah erken saatlerde sıklıkla bu olayın gerçekleşmesi sirkadiyen ritim ile açıklanır, sabah erken saatlerde adrenalin aktivite, plazma fibrinojen düzeyi ve trombosit yapışkanlığı artmaktadır. Yalnız transmural olmayan yani endokardiyumun tüm kalınlığını kaplamayan infarktlarda bu sirkadiyen ritim gözlenmez. Başlangıçta miyosit popülasyonunun sabit olduğu düşünülüyordu; ancak şimdi çeşitli öncü kök hücrelerin göçünün en azından hasarlı miyositlerin bir kısmını değiştirme potansiyeline sahip olduğuna inanılmaktadır ⁽³⁾. Toplam koroner kan akışı kaybı, ST segment yükselmesi AMI (STE AMI) olarak bilinir. Kısmi koroner perfüzyon

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D, soycan.mizrak@usak.edu.tr

nümüzde en çok kullanılan belirteçler, troponin I veya T, BNP veya NT-PROBNP ve CK-MB(kütle)'dir. Bu belirteçler kullanılırken kana ilk salınma, pik yapma ve kandan temizlenme zamanlarına göre karar verilmelidir. Göğüs ağrısı ile acil servise başvuru arasında geçen süre 0-4 saat ise; hastalardan erken dönem markerları olan miyogloblin, troponin ve ck mb istenebilir, bunlar arasında spesifikliğı en yüksek troponin olmakla birlikte 4 saat sonraki başvurularda da troponin değerli bir belirteçtir. Yanında tanıya destek için ck-mb istenebilir. CK-MB tekrarlayan infarkt tayinlerinde önemlidir.

KAYNAKLAR

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2004 update. <http://www.heart.org/HEARTORG/>
2. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000;36:970-1062
3. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. II. Circulation 2003;108:1772-8
4. Pedeo-Tunstall H, Kuulasmaa K, Amoyuel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. Circulation 1994;90:583-612
5. Thygesen K, Alpert JS, Garson A, et al. Myocardial Infarction redefined-A consensus document of the joint European Society of Cardiol / AmericanCollege of Cardiology Committee for the redefinition of MI. J Am Coll Cardiol 2000; 36:959-69
6. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 1999;45:1104-21
7. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, et al. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. N Engl J Med 1985; 313:1050-4
8. Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control. Amitava Dasgupta, Amer Wahed, 2014
9. Er TK, Ruiz Gines MA, Jong YI, Tsai LY, et al. Identification of false positive creatinine kinase-MB activity in a patient with nonketonic hyperglycemia. Am J Med. 2007;859:9-10
10. Adams JE, Siegel BA, Goldstein GA, Jaffe AS, 1992. Elevations of CK-MB Following Pulmonary Embolism: A Manifestation of Occult Right Ventricular Infarction. Chest; 101(5):1203-1206
11. Lee KN, Casko G, Bernhardt P, Elin R. Relevance of macro creatinine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. Clin.Chem 1994;40:1278-83
12. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2004 update. <http://www.heart.org/HEARTORG/>
13. Mair J, Morandell D, Genser N, et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. Clin Chem 1995; 41:1266-72
14. Mair J, Morandell D, Genser N, et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. Clin Chem 1995;41:1266-72
15. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. N Engl J Med 1996;335: 1333-41
16. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. Clin Chem 2009;55:1303-6

17. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858–867
18. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1354-1359
19. La VL, Ottani F, Favero L, et al. Increased cardiac troponin I on admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism. *Heart* 2004;90:633–7
20. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechneitner P, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J* 1992; 68:462-8.72*Klocke FJ, Copley DP, Krawczyk JA, et al. Rapid renal clearance of immunoreactive canine plasma myoglobin. *Circulation* 1982; 65:1522-8
21. Ryan JJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary. *Circulation* 1996;94:2341-2350.*Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management (editorial). *Circulation* 1998;98:2219-22
22. Spriet LL, Howlett RA, Heigenhauser GJ. An enzymatic approach to lactate production in human skeletal muscle during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:756–763
23. Abraham NZ, Jr, Carty RP, DuFour DR, Pincus MR. Clinical enzymology. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 21st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2006: 245–278
24. Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamin oxaloacetic transaminase activity in human acute myocardial infarction. *Science* 1954;120:497-9 ** Lee TH, Goldmann L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1986; 105:221-33
25. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142
26. Bayes-Genis A and Januzzi. NT-proBNP as a biomarker in CVD. 2008
27. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330:625
28. Christenson R, Azzazy HM, Duh SH. Stability of B-type natriuretic peptide (BNP) in whole blood and plasma stored under different conditions when measured with the Biosite Triage or Beckman-Coulter Access systems. *Clin Chim Acta*, 2007; 384, 176-178
29. Krauser, D.G, Lloyd-Jones DM, Chae CU et al. effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure; a PrpBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department.). *Am Heart J*, 2005;149, 744–750
30. Maisel, A, et al. (2010). *J Am Coll Cardiol*, 55, 2062–2076. 5.Chenevier-Gobeaux, C. et al. (2005). *Clin Chim Acta*, 361, 167–175.

Bölüm 8

BAZI BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERİN LABORATUVAR TESTLERİNE ETKİLERİ

Hakan AYYILDIZ¹

Mehmet KALAYCI²

GİRİŞ

Bitkisel tıbbi ürünlerin kullanımı Milattan önce 3000' lerden beri kayıtlarda bulunmakta olup Paleolitik çağlardan bugüne kullanıldıkları bilinmektedir. Bulunan ilk fiziki kanıtlar 1957 yılında Hakkâri'nin güneyinde bir mağarada yapılan kazılarda 60.000 yıl öncesine dayanan ve bir Şamana ait olduğu iddia edilen mezar içerisinde şu anda bile Anadolu' da kullanılan civanperçemi, kanarya otu, gül hatmi, peygamber çiçeği, ebegümece ve deniz üzümü gibi bitki türlerinin bulunduğu tespit edilmiştir.^(1, 2)

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir bildirimine göre dünya nüfusunun %70-80'inin temel sağlık hizmetleri uygulamalarında bitkisel tıbbi ürünlerden yararlandıkları ve bu ürünleri kullandıkları ifade edilmektedir.⁽³⁾ Amerika' da her 5 kişiden 1' i, Çin' de ise ilaç tüketiminin %30-50 kadarının geleneksel tıp ürünleri olduğu bildirilmiştir.⁽⁴⁾

İlaçlar ile etkileşime giren bitkisel tıbbi ürünlerin toksisite yapabilme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır çünkü her yıl yaklaşık 100.000 ölümün farmakodinamik (kullanılan bitkisel tıbbi ürünün ilaca benzer veya zıt etki göstermesi) ve farmakokinetik etkileşim (etkileşime uğrayan ilacın plazma seviyesinde meydana gelen değişim) nedeniyle meydana geldiği ifade edilmektedir.^(5, 6)

Günümüzde, dünya genelinde bitkisel tedavilerin yıllık pazarının, 60 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran tüm farmasötik pazarın %20' sini oluşturur. Ülkemizde ise bitkisel tıbbi ürün pazarı yaklaşık 2,5 milyar TL olarak ifade edilmektedir. Dünya genelinde en çok kullanılan bitkisel takviye/ürün; ekinezya, ginseng, ginkgo biloba, sarımsak, sarı kantaron, nane, zencefil, soya, sarıpatya ve kavadır.⁽⁷⁾ Türkiye' de bu ürünler 'gıda desteği/takviye edici gıda' olarak kabul edilmektedir.⁽⁸⁾

¹ Uzm. Dr., Biyokimya Laboratuvarı, Elazığ Şehir Hastanesi, hknayyildiz@hotmail.com

² Uzm. Dr., Biyokimya Laboratuvarı, Elazığ Şehir Hastanesi, dr_mehmetkalayci@msn.com

KAYNAKLAR

1. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, MacDonald R, et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA*, 1998; 280(18): 1604-9.
2. Solecki RS, Shanidar IV, a Neanderthal flower burial in northern Iraq. *Sci*, 1975; 190(4217), 880-881.
3. Chan K. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines. *Chemosphere*. 2003; 52(9): 1361-71.
4. Liperoti R, Vetrano DL, Bernabei R, et al. Herbal medications in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(9): 1188-99.
5. Ohnishi N, Yokoyama T. Interactions between medicines and functional foods or dietary supplements. *Keio J Med*. 2004; 53: 137-50.
6. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, et al. Herbal remedies in the United States: Potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2489-503.
7. Dasgupta A. (2013) Effects of herbal remedies on clinical laboratory test. In: Dasgupta A, Sepulveda JL, eds. *Accurate Results in the Clinical Laboratory A Guide to Error Detection and Correction*. (First edit) San Diego, Elsevier; p.75-90.
8. Doğan Ö, Avcı A. Herbs and Drug Interactions. *Türkiye Klinikleri J Public Health-Special Topic*. 2018; 4: 49-54.
9. Ayyıldız H. (2019). Interference in the Clinical Laboratory. Yücel D, editör. *Güncel Biyokimya Çalışmaları I. 1. Baskı*. Ankara: Akademisyen Kitabevi; s: 55-69.
10. Dasgupta A. (2011). Effects of herbal supplements on clinical laboratory test results. (Second edit). Houston, Walter de Gruyter.
11. Clarke, TC, Black LI, Stussman BJ, et al. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002-2012. *Natl Health Stat Report*. 2015; 10(79): 1-16.
12. Fushimi R, Tachi J, Amino N, et al. Chinese medicine interfering with digoxin immunoassays. *The Lancet*. 1989; 1(8633): 339.
13. Dasgupta A, Kidd L, Poindexter BJ, et al. Interference of hawthorn on serum digoxin measurements by immunoassays and pharmacodynamic interaction with digoxin. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134(8): 1188-92.
14. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 2200-2211
15. Goodwin B, Redinbo MR, Klier SA. Regulation of CYP3A gene transcription by the pregnane X receptor. *Pharmacol Toxicol*. 2002;42:1-23.
16. Görün MS, Süzer Ö. (2004) Bitkisel İlaçlar. Süzer Farmakoloji, İstanbul: Klinisyen Tıp Kitapevleri (3. Baskı), s;533- 539.
17. Aydos R. Hoşgörülle Gelen Felaket: Bitkisel Ürün-İlaç Etkileşimleri. Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu 2011;54.
18. Dasgupta A, Bernard DW. Herbal remedies: effects on clinical laboratory tests. *APLM*. 2006; 130(4), 521-528.
19. Fetrow CW, Avila JR. (1999). *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. Second ed. Pennsylvania, Springhouse, PA; p.708-11.
20. Vuksan V, Sievenpiper JL, Xu Z et al. Konjac-Mannan and American ginseng: emerging alternative therapies for type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:370-380.
21. Wu AH. (2006) *Therapeutic Drugs and drugs of abuse*. Tietz clinical guide to laboratory tests. Fourth ed. Missouri, Elsevier Saunders; p:1334
22. Anetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm*. 1997; 54: 692-3.
23. Dulger G. Herbal drugs and drug interactions. *Marmara Pharm J*. 2012; 16: 9-22.
24. Merrily A, Kuhn RN. Herbal Remedies: Drug-Herb Interactions. *Crit Care Nurse*. 2002; 22: 22-32.

25. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57: 592-9.
26. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacother.* 2002; 36(12): 1893-6.
27. Bent S, Goldberg H, Padula A, et al. Spontaneous bleeding associated with ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature: a case report and systematic review of the literature. *J Gen Intern Med.* 2005; 20: 657.
28. Landmark CJ, Patsalos PN. Interactions between antiepileptic drugs and herbal medicines. *Bol Latinoam Caribe Plant Med. Aromaticas.* 2008; (2) :108-118.
29. Pittler MH, Ernst E. Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18:451.
30. Gedela M, Potu KC, Gali VL, et al. A case of hepatotoxicity related to kombucha tea consumption. *SD Med.* 2016; 69(1): 26-28.
31. Larrey D, Vial T, Pauwels A, et al. Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 129.
32. Sheikh NM, Philen RM, Love LA. Chaparral-associated hepatotoxicity. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 913.
33. Batchelor WB, Heathcote J, Wanless IR. Chaparral-induced hepatic injury. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 831.
34. Müssig K, Thamer C, Bares R, Lipp HP, Häring HU, Gallwitz B. Iodine-induced thyrotoxicosis after ingestion of kelp-containing tea. *J Gen Intern Med.* 2006; 21(6): C11-4.
35. Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39(3): 292-306.
36. Brazier NC, Levine MA. Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: A compendium for health care professionals. *Am J Ther.* 2003; 10(3): 163-9.
37. Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, Fathy A, Rashad R, Abdelmalak HD, et al. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012; 3(4): 125-138.
38. Khatun H, Rahman A, Biswas M, et al. Water-soluble fraction of *Abelmoschus esculentus* L interacts with glucose and metformin hydrochloride and alters their absorption kinetics after coadministration in rats. *ISRN Pharm.* 2011; 2011: 260537.
39. Johne A, Brockmöller J, Bauer S, et al. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66(4), 338-345.

Bölüm 9

HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-GONAD AKSI DEĞERLENDİRME TESTLERİ

Özlem DOĞAN¹

Hipotalamus- hipofiz aks, birçok endokrin sisteminin regülasyonunda çok önemli işlevler üstlenmektedir. Çeşitli hormonların üretimi, hormonların hedef organlarla iletişiminin sağlanması ve geribildirim ile düzenlenmesi hayati öneme sahip bir denetim sisteminin varlığını gösterir ⁽¹⁾.

Hipotalamus: Açlık, susuzluk ve vücut sıcaklığı için nöronal merkezlerin bulunduğu alanlar içerir. Uyku ve uyanıklık durumunun düzenlenmesi, duygu durumunun değişmesine etki eder. Ön hipofizden çeşitli hormonların salınımını uyarır ⁽²⁾.

Hipofiz bezi: İki Bölümden oluşur. Ön hipofiz (adeno hipofiz), endokrin dokusudur ve bilinen klasik pekçok hormonun (ACTH, LH, FSH, TSH vs.) salınımını sağlar. Arka kısım ise daha çok sinir dokusu olarak adlandırılır ve nörohor-manlar bu bölgeden salgılanır⁽²⁾.

Hipotalamik Hipofizsel Denetim: Hipotalamus ve adenohipofiz arasındaki iletişim hormonların salgılanmasına bağlı olarak yürütülür. Hipotalamusta bulunan hücre çekirdekleri, hipofiz aktarım yolu boyunca ilerleyerek adenohipofizi uyaran ya da baskılayan hormonlar (GnRH, CRH, TRH vs.) salgılar. Bu hormonlar adenohipofiz hücrelerindeki ilgili reseptörlerine bağlanarak artan ya da azalan hormonların genel dolaşım sistemine salınmasını sağlar⁽³⁾.

Endokrin tanılarda klinik bulgulara ilave olarak hormonal değerlendirme çok önemlidir ve kesin tanı biyokimyasal testler ile konulur. Hormonlar kendilerine özgü bir sekresyon ve salınım paternine (sirkadyen, pulsatil vb.) sahiptirler. Ayrıca bazı hormonların fizyolojik ve stres durumlarındaki farklı salgılanma özellikleri normal ve hastalık durumlarında söz konusu hormonların düzeylerinde çakışmalara yol açmaktadır. Laboratuvar ölçüm yöntemlerinde artan sensitivite ve spesifite dinamik testlere olan ihtiyacı eskiye nazaran azaltmış olsada salınım ve sekresyon paternlerine bağlı sorunlardan dolayı dinamik testlerin uygulanmasına devam edilmektedir. Günümüzde hipotalamo-hipofiz gonadal aksın değerlendirilmesinde dinamik testler kullanılmaktadır ⁽⁴⁾.

¹ Öğr. Gör. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ozlemceylanogan@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology, 12th Edition, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011.
2. Stewart P, Seckl J, Corrie J, Edwards C, Padfield P. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. The Lancet. 1988; 331 (8596): 1208-1210.
3. Yörükan S. Hipofiz Hormonları ve Hipotalamus Tarafından Kontrolleri. In: Guyton A, Hall J, editors. Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology. 10 ed.
4. Clinica Chimica Acta 2014; 437:175-82. 8.
5. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. WB Saunders Company, 1998: 751-817
6. Peter J Snyder. Clinical features and diagnosis of male hypogonadism. UpToDate (Accessed on January 09, 2016).
7. Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. Pituitary. 2008;11(2):171-80.
8. Cavallo A, Richards E, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotrophin-releasing hormone test for precocious puberty. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;42:641-646.
9. Adrenal Gonadal Hastalıklar Klavuzu. 2018
10. Hugues JN, Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. Human Reproduction Update 1998; 4(1): 83-101
11. Barbieri RL. Female infertility. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania:Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 633-668.
12. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. Endocr Pract. 2002 Nov-Dec;8(6):440-56.
13. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. Am Fam Physician. 2006 Apr 15;73(8):1374-82.
14. Grimbizis GF, Campo M. Congenital malformations of the female genital tract: the need for a new classification system. Fertil Steril 2010; 94: 401-7
15. Adashi EY. Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update. Semin Reprod Endocrinol 1986, 4:255-76.
16. Buttram VC. Müllerian anomalies and their management. Fertil Steril 1983; 40: 159-63
17. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. Ann N Y Acad Sci 2008; 1135: 163-78.
18. International Journal of Endocrinology Volume 2013, Article ID 128907.
1. Bölüm

Bölüm 10

KSENOBİYOTİK BİYOKİMYASI

Adnan KİRMİT¹

Ksenobiyotik terimi, organizmada bulunan ve doğal olarak üretilmeyen veya normal şartlar altında organizmada bulunması beklenmeyen kimyasal maddeleri ifade eder. Köken olarak Yunanca xenos (=yabancı) ve bios (= hayat) kelimelerinden türetilmiştir. İlaçlar, besin katkı maddeleri, insektisit ve fungusitler ve bunların metabolitleri, havayı ve suyu kirleten atıklar, tarım ve endüstri kaynaklı kimyasal maddeler de dahil olmak üzere 200.000 den fazla kimyasal madde bu kapsama dahildir⁽¹⁾.

Ksenobiyotiklerin vücuda girişi biyolojik membranları aşır (gastrointestinal kanal, akciğer, deri yoluyla) kan dolaşımına geçmesi (absorpsiyon) ile olabileceği gibi intramusküler, subkutan veya intravenöz enjeksiyonlar gibi parenteral yollarla da gerçekleşebilmektedir. Çeşitli yollarla vücuda alınan ksenobiyotikler, değişmeden atılabilir, spontan olarak değişime uğrayabilir veya enzimler aracılığıyla metabolize (biyotransformasyon) edildikten sonra atılabilirler.

Biyotransformasyon ile bazı ksenobiyotikler; inaktivasyona uğrayabilir (biyo-inaktivasyon) veya biyolojik olarak daha etkin veya toksik metabolitlere (biyo-aktivasyon, toksikasyon) dönüşebilir. Daha etkin metabolitlere dönüşüm bazen istenen bazen de istenmeyen bir durum olabilmektedir. Örneğin prednizon, etkili metaboliti olan prednizolona dönüşebilmesi için karaciğerde biyoaktif olması istenen bir durum iken; metil alkolün toksik metabolitleri olan formaldehit ve formik aside biyoaktivasyonu istenmeyen bir durumdur ve bu süreci yavaşlatmak için etanol veya fomepizol verilerek metanolü metabolize eden alkol dehidrogenaz yarışmalı olarak inhibe edilmeye çalışılır. Metabolizması sonrasında etkili metabolitlerine dönüşen maddeler, inaktif prekürsör olarak adlandırılmaktadır.

Ksenobiyotiklerin zararlı etkileri hücre hasarı, mutasyon ve hücre ölümü şeklinde olabilmektedir. Genellikle bu hasarlar ksenobiyotik veya metabolitlerinin hücrenin DNA, RNA veya protein komponentlerine kovalent bağlanması sonucu meydana gelmektedir. Bağlanan komponent oksidatif fosforilasyon veya hücre zarı geçirgenliği gibi hayati fonksiyonlarda rol alan protein veya enzimler ise hasar daha şiddetli olabilmektedir. Bununla birlikte ksenobiyotikler haptan özelliği

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Harran Üniversitesi, adnankirmit@harran.edu.tr

CYP Enzim Polimorfizmi

CYP'lerin özellikle ilaçları metabolize eden aile gruplarında (1. 2. ve 3. aileler) 2000 den fazla polimorfizm tanımlanmış olup bu mutasyonların enzim aktivite-lerinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Bu itibarla birçok tedavide kullanılan ilaçları ve özellikle kanser tedavilerinde kullanılan 5-FU, tamoksifen, irinotekan gibi ajanları metabolize eden enzimleri kodlayan genlerin mutasyon durumla-rının tedavi öncesinde tanımlanması önerilmektedir. Bu şekilde yan etkilerin azaltılması için gerekli önlemlerin önceden alınması mümkün olabilecektir. Bu taramaların yaygınlaşması kişiye özel tedavi planlamalarının uygulamaya konul-masına imkân sağlayacaktır.

Kişiye Özel Tedavi Planlamaları

CYP genomlarına yönelik tarama testleriyle bireyler, metabolizma hızlarına göre normal, yavaş, zayıf (enzim aktivitesi hiç yok) ve hızlı olarak sınıflandırılabilir. Yavaş metabolize ediciler için ilaç dozunu azaltmak gerekmektedir. Zayıf metabolize edicilerde, ön ilaçların hem ilaç etkinliği olmayacağı hem de ilacın eliminasyonu çok zayıf olacağı için yan etkiler artmış olacağından alternatif teda-vi seçenekleri değerlendirilmelidir. Hızlı metabolize edicilerde normal etkinliği sağlamak için ilaç dozunu yükseltmek gerekmele birlikte artmış metabolitlerin yan etkisinden dolayı bu mümkün olmayabilir. Bu durumda enzim inhibisyonu yapan ajan seçenekleri değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. BUĞDAYCI, G, Ksenobiyotik Biyokimyası, in Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya, D KONUKOĞLU, Editor. 2017, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul.
2. Özdemir, Z and A Karakurt, İlaç Metabolizması ve Farmasötik Kimyada Önemi. İnönü Üniver-sitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016. 5(2): p. 35-46.
3. Wynn, GH and SC Armstrong, Definitions and Phase I Metabolism, in Clinical Manual of Drug Interaction Principles for Medical Practice, GH Wynn, et al., Editors. 2009, American Psychiatric Association Publishing: Arlington, Virginia, USA.
4. AYPAK, SÜ, Zenobiyotiklerin Metabolizması. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi, 2009. 20(2): p. 75 - 78.
5. Murray, RK, Ksenobiyotiklerin Biyokimyası, in Harper's Illustrated Biochemistry, RK MUR-RAY, et al., Editors. 2015, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul.
6. VURAL, P, Ksenobiyotiklerin Biyokimyası, in BİYOKİMYA, F GÜRDÖL and E ADEMOĞLU, Editors. 2014, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul.

Bölüm 11

İNSÜLİN VE GLUKAGONA BİYOKİMYASAL YAKLAŞIM

Mustafa NİSARİ¹

PANKREAS

Pankreasın özel hücreleri olan Langerhans adacıkları 2 özel hücre grubu ile karakterizedir. Bunlardan α - hücreleri glukagon, β - hücreleri de insülin hormonunu portal vene verir ⁽¹⁾.

İNSÜLİN SENTEZ BASAMAKLARI

İnsülin yapısal olarak polipeptit özellikte bir hormon olup birbirine bağlı 2 polipeptit zincirinden oluşur. Bu zincirler 2 disülfid bağı ile birbirine bağlanırlar ⁽²⁾.

Polipeptit yapıdaki hormonların pek çoğu gibi insülinin de sentezi granüllü endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Burada proinsüline çevrilen bir prepro-hormon olarak sentezlenir. “Pre” kısmı, granüllü endoplazmik retikuluma girişi sırasında koparılır. Daha sonra proinsülin özel bir konformasyona sahip olacak şekilde katlanırken sistein rezidüleri arasında da disülfid bağları oluşur. Golgi aparatına taşınır. Golgi aygıtını vezikülleri içinde terk etmekte olan molekülün biyolojik olarak aktif olmayan C-peptit kısmı ve birkaç küçük kalıntısı kesecik içindeki proteaz enzimi tarafından uzaklaştırılır ve aktif insülin hormonu oluşur. Çinko iyonları da depo veziküller ile taşınır. C-peptidin kopması insülinin sudaki çözünürlüğünü azaltarak çinko ile beraber çökmesine neden olur. İnsülin veziküllerinin β - hücrelerinden kana geçişi, β - hücrelerinin mevcut kandaki glikoz seviyesinin artması ile uyarılır. Glikozun β - hücrelerine taşınması GLUT2 adlı özel glikoz taşıyıcı proteinler sayesinde olur. Glikoz, glikoliz, Krebs reaksiyonları ve elektron taşıma sistemi (ETS) reaksiyonları sayesinde glikoz-6-fosfat formunu oluşturmak için glukoginaz enzimi ile fosforillenir. β - hücrelerindeki ATP’nin ADP’ye oranı arttıkça potasyum kanalı kapanır ve böylece membran depolarize olur. Sonuç olarak Ca^{+2} kanalı aktive olur. Ca^{+2} ’un β - hücresine girmesi gerçekleşir. Ca^{+2} ’nin hücre içindeki artışı insülin içeren veziküllerin plazma membranı ile

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
e-mail: mnisari@nny.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Gürdöl, F. (2015). *Tıbbi Biyokimya*. İstanbul: Nobel Kitabevi
2. Nelson, D. L. (2005). *Biyokimyanın İlkeleri*. (Nedret KILIÇ, Çev.Ed.). Ankara: Palme Yayıncılık
3. Küçükaya B, Afrasyap L. Mitojenle etkileşen protein kinazların heterotrimerik G proteinleri ile düzenlenmesi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2013; 218-228.
4. Lipsick J. A History of Cancer Research: Tyrosine Kinases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2019; 11(2):1-20.
5. Kurnaz IA. (2013). *Biyosinyalleşme, Lehninger Biyokimyanın İlkeleri*. (M ELÇİN Çev. Ed). İstanbul: Palme Yayıncılık.
6. Güneş HV. (2003). *Moleküler hücre biyolojisi*. Eskişehir: Kaan Kitabevi.
7. Yöntem M, Ünal M (2018). *Biyokimya*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri
8. Zhao Y, Gui W, Niu F, Chong S. The MAPK Signaling Pathways as a Novel Way in Regulation and Treatment of Parasitic Diseases. *Diseases* 2019;17:7(1).
9. Lobingier BT, von Zastrow M. When trafficking and signaling mix: How subcellular location shapes G protein-coupled receptor activation of heterotrimeric G proteins. *Traffic*. 2019; 20(2):130-136.
10. Cheng JC, Esparza S, Sandoval S et al. Potential role of CREB as a prognostic marker in acute myeloid leukemia. *Future Oncology*. 2007; 3(4): 475-480.
11. Sümer-Turanlıgil NC, Uyanıkgil Y, (2010). Hücre içi sinyal yolları ve klinik yansımaları. *Arşiv* 2010; 19: 180.
12. Voet D, Voet JG, (2004). *Signal Transduction Biochemistry* 3rd Edn., Wiley International Edition, John Wiley Sons, Inc.

Bölüm 12

METABOLİZMANIN RÖNESANSI OLARAK TANIMLANAN MOLEKÜL: İRİSİN

Mehmet KALAYCI¹

Metabolizmanın düzenlenmesinde birçok peptid rol oynamaktadır. Her geçen gün bu peptidlerin arasına yenileri eklenmektedir. Metabolizmanın rönesansı olarak tanımlanan irisinde bunlardan biridir. İrisin, etki mekanizmaları nedeniyle son zamanlarda çok fazla ilgi gören yeni bir miyokin ve adipokindir.

Boström ve arkadaşları tarafından kas dokusundan izole edilen ve beyaz adi-poz dokunun kahverengi adi-poz dokuya dönüşümüne aracılık ederek enerji den-gesinde yer alan irisin oldukça önemli bir moleküldür.⁽¹⁾ İrisin ayrıca glukoz ho-meostazisinde anahtar rol oynayabilecek bir hormon olarak düşünülmektedir.⁽²⁾

İRİSİNİN MOLEKÜLER YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

İrisin, Boström ve arkadaşları tarafından 2012 yılında keşfedilmiş olup, 112 aminoasitlik peptid yapısına sahip ve 10,1 kD ağırlığında bir moleküldür (Şekil 1). Bu araştırmacılar irisin adını, Yunan mitolojisinde tanrılardan fani insanlara müjdeli haberler getiren gökkuşağının sembolü “İris” den türetmişlerdir.⁽¹⁾

İrisin, spesifik proteazlar tarafından parçalanmış bir transmembran proteini olan fibronektin tip III domain containing 5 (FNDC5)’ten üretilir.^(1,3) FNDC5, 29 aminoasitlik sinyal peptidi, 94 aminoasitlik domain ve C-terminal olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır.^(2,4) İrisinin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ doku-suna çevirdiği ve mitokondrial uncoupling protein-1 (UCP1) in sentezini artırarak obeziteyi önlediği düşünülmektedir.^(1,4,5) Mitokondrial uncoupling protein-1, mitokondride enerji yerine ısı üretimine neden olmaktadır. UCP1 aktive edildi-ğinde, ayrıştırıcı bir protein olduğu için ATP sentezine neden olmaz; bunun yeri-ne ısı salınımına yol açar.⁽⁶⁾ İrisin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek enerji tüketimine neden olan termojenik bir proteindir.^(1,4) İrisinin, glukoz-lipit homeostazisinde, kardiyovasküler-endotel fonksiyonlarında ve mer-kezi sinir sisteminde rol oynadığı düşünülmektedir.

¹ Uzm. Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, dr_mehmetkalayci@msn.com

biyobelirteç olduğunu gösterse de, bazı metabolik kanserlerde irisin seviyelerinin arttığı gösterilmiş olup, diğer kanser türlerinde ise irisin seviyesi azalmıştır. Son çalışmalara dayanarak, irisin lipid metabolizmasını düzenleyerek, tümörü destekleyen inflamasyonu baskılayarak, apoptozu artırarak ve metastazı inhibe ederek çok çeşitli kanserlerin tedavisi için terapötik olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Çeşitli hastalıklarda irisin molekülünün biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak irisin hakkındaki güncel bilgiler, irisinin daha çok metabolizmayı düzenleyen bir peptid olduğunu göstermektedir. İrisin molekülü hakkındaki bilgilerimiz yapılan çalışmalar ile büyük ölçüde artmaktadır. Bununla birlikte; irisin reseptörünün tanımlanması, FNDC5' in irisine bölünmesini modüle eden moleküler yolların aydınlatılması ve iskelet kası ve yağ dokusunda enerji metabolizması üzerindeki etkilerine ek olarak irisinin diğer fonksiyonlarının detaylı olarak aydınlatılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463-468.
2. Martinez Munoz IY, Camarillo Romero EDS, Garduno Garcia JJ. Irisin a Novel Metabolic Biomarker: Present Knowledge and Future Directions. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 7816806.
3. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012; 61: 1725-1738.
4. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014; 56: 94-110.
5. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis a critical update. *Peptides*. 2014; 54: 89-100.
6. Affourtit C, Quinlan CL, Brand MD. Measurement of proton leak and electron leak in isolated mitochondria. *Methods Mol Biol*. 2012; 810: 165-182.
7. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health. *J Physiol*. 2013; 591: 5393-5400.
8. Peterson JM, Mart R, Bond CE. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, Myonectin and Fibronectin type III domain containing 5. *PeerJ*. 2014; 2: e605.
9. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J*. 2014; 281(3): 739-749.
10. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides*. 2014; 61: 130-136.
11. Ruan Q, Huang Y, Yang L, et al. The effects of both age and sex on irisin levels in paired plasma and cerebrospinal fluid in healthy humans. *Peptides*. 2019; 113: 41-51.
12. Bakal U, Aydin S, Sarac M, et al. Serum, Saliva, and Urine Irisin with and Without Acute Appendicitis and Abdominal Pain. *Biochem Insights*. 2016; 9: 11-17.
13. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides*. 2013; 50: 13-18.

14. Alatas ET, Kalayci M, Kara A, et al. Association between insulin resistance and serum and salivary irisin levels in patients with psoriasis vulgaris. *Dermatologica Sinica*. 2017; 35: 12-15.
15. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, et al. Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell Metab*. 2015; 22(4): 734-740.
16. Lee HJ, Lee JO, Kim N, et al. Irisin, a Novel Myokine, Regulates Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells via AMPK. *Mol Endocrinol*. 2015; 29(6): 873-881.
17. Li F, Li Y, Duan Y, et al. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017; 33: 73-82.
18. Albayrak S, Atci IB, Kalayci M, et al. Effect of carnosine, methylprednisolone and their combined application on irisin levels in the plasma and brain of rats with acute spinal cord injury. *Neuropeptides*. 2015; 52: 47-54.
19. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38: 1538-1544.
20. Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*. 2014; 63: 514-525.
21. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852: 1867-1875.
22. Gao S, Li F, Li H, et al. Effects and Molecular Mechanism of GST-Irisin on Lipolysis and Autocrine Function in 3T3-L1 Adipocytes. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147480.
23. Tang H, Yu R, Liu S, et al. Irisin Inhibits Hepatic Cholesterol Synthesis via AMPK-SREBP2 Signaling. *EBioMedicine*. 2016; 6: 139-148.
24. So WY, Leung PS. Irisin ameliorates hepatic glucose/lipid metabolism and enhances cell survival in insulin-resistant human HepG2 cells through adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016; 78: 237-247.
25. Mahgoub MO, D'Souza C, Al Darmaki RSMH, et al. An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*. 2018; 104: 15-23.
26. Liu TY, Shi CX, Gao R, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 129: 839-850.
27. Jiang M, Wan F, Wang F, et al. Irisin relaxes mouse mesenteric arteries through endothelium-dependent and endothelium-independent mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 468: 832-836.
28. Zhang W, Chang L, Zhang C, et al. Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015; 29(2): 121-127.
29. Lu Y, Li H, Shen SW, et al. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids Health Dis*. 2016; 15: 93.
30. Morton TL, Galior K, McGrath C, et al. Exercise Increases and Browns Muscle Lipid in High-Fat Diet-Fed Mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; 7: 80.
31. Rocha-Rodrigues S, Rodríguez A, Gouveia AM, et al. Effects of physical exercise on myokines expression and brown adipose-like phenotype modulation in rats fed a high-fat diet. *Life Sci*. 2016; 165: 100-108.
32. Yang Z, Chen X, Chen Y, et al. Decreased irisin secretion contributes to muscle insulin resistance in high-fat diet mice. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(6): 6490-6497.
33. Canivet CM, Bonnafous S, Rousseau D, et al. Hepatic FNDC5 is a potential local protective factor against Non-Alcoholic Fatty Liver. *Biochim Biophys Acta*. 2020; 1866: 165-705.
34. Ouyang H, Li Q, Zhong J, et al. Combination of melatonin and irisin ameliorates lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction through suppressing the Mst1-JNK pathways. *J Cell Physiol*. 2020; 1-13.

35. Tu T, Peng J, Jiang Y. FNDC5/Irisin: a new protagonist in Acute Brain Injury. *Stem Cells Dev.* 2020. doi: 10.1089/scd.2019.0232
36. Chen S, Wang L, Gao X, et al. Characterization of serum irisin in patients with severe acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 31(8): 985-991.
37. Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC Cancer.* 2015; 15: 898.
38. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, et al. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer.* 2015; 136(4): E197-202.
39. Esawy MM, Abdel-Samd KM. The diagnostic and prognostic roles of serum irisin in bladder cancer. (In press). doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2019.100529
40. Moon HS, Mantzoros CS. Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines. *Metabolism.* 2014; 63(2): 188-193.
41. Sumsuzzman DM, Jin Y, Choi J, et al. Pathophysiological role of endogenous irisin against tumorigenesis and metastasis: Is it a potential biomarker and therapeutic? *Tumour Biol.* 2019; 41(12): 1010428319892790.
42. Zhu H, Liu M, Zhang N, et al. Serum and Adipose Tissue mRNA Levels of ATF3 and FNDC5/Irisin in Colorectal Cancer Patients With or Without Obesity. *Front Physiol.* 2018; 9: 1125.