

Hastalıklar, Metabolizma ve Beslenme

Editör
BİRNUR AKKAYA
DURMUŞ AYAN
FATİH GÜL

BİDGE Yayınları

Editör: Prof. Dr. Birnur Akkaya & Doç. Dr. Durmuş Ayan & Doç.
Dr. Fatih Gül

ISBN: 978-625-6645-00-4

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2023

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

İnsan beslenmesi; fizyoloji, biyokimya, patoloji, immünoloji, gıda bilimi, zooloji, tıp ve diğer alanları kapsayan multidisipliner bir bilimdir. Sağlığın korunması için insan beslenmesi bilgisi önemlidir. Kitap, insan beslenmesi, gıda ve beslenmeyle ilgili sağlık sorunlarının ve aynı zamanda metabolizmadaki yerinin kapsamlı bir açıklamasıdır. Kitapta beslenme müdahaleleri kanser ve çeşitli hastalıklara yönelik, yaşam tarzıyla ilgili hastalıklar ve bağımlılıkla ilişkili sağlık sorunları tartışılıyor.

Metabolizma, vücudun, besin olarak yediğimiz yağ, karbohidrat ve proteinlerden, mineral ve vitaminlerin yardımıyla enzimatik reaksiyonlarla enerji elde etmesi ve ihtiyaç duyduğu diğer molekülleri sentezlemesidir.

Bu genel ifade, hücrelerde meydana gelen enzim katalizli reaksiyonların karmaşık ağını maskeleymektedir. Her ne kadar bu kitap bölümlerinde metabolik süreçlerdeki hatalardan kaynaklanan hastalıklara yer verilmiş olsa da aslında sistemde hatalara karşı önemli bir tolerans vardır: Çoğu zaman bir enzimdeki mutasyon bireyin bir hastalığa yakalanacağı anlamına gelmez. Bir dizi farklı enzim, aynı molekülü değiştirmek için rekabet edebilir ve çeşitli metabolik ara ürünler için aynı sonuca ulaşmanın birden fazla yolu olabilir. Hastalık yalnızca kritik bir enzimin devre dışı kalması veya metabolik yolun kontrol mekanizmasının etkilenmesi durumunda ortaya çıkar.

Umarım kitabı çok faydalı bulursunuz.

Editor

Prof. Dr. Birnur Akkaya

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
İÇİNDEKİLER	4
Beslenme Biyokimyası	6
Murat ARI	6
Metabolik Sendrom ve İnflamasyon	22
Hanife ARDAHANLI	22
Metabolik Sendrom ve Bileşenleri.....	33
Semra CAN MAMUR.....	33

Gebelikte Meydana Gelen Biyokimyasal Değişiklikler.....	46
Elif DEMİR	46
Sirkadiyen Ritim, Kronoterapi ve Kanser.....	56
Esmâ ÖZMEN	56
Durmuş AYAN.....	56
Kanserde Paraoksonaz Gen İfadesi: Karmaşık Bağlantıların Çözülmesi.....	73
Durmuş AYAN.....	73
EPHX2 Geni ve Çözünür Epoksit Hidrolaz Enzimi	90
Esmâ ÖZMEN	90
Deubikuitinazlar ve Klinik Önemi	96
Sevtap BAKIR.....	96
Dilara ÜLGER ÖZBEK	96
Deniz BAKIR	96
Kardiyovasküler Hastalıklarda Adipokinlerin Rolü	116
Irem ARSLANTURK.....	116
Huseyin Fatih GUL	116

BÖLÜM I

Beslenme Biyokimyası

Murat ARI

Giriş

Beslenme, latince kökenli bir kelime olup, insanın fiziksel ve duyuşal ihtiyaçları için önemli bir yer tutar (Whitney, 2008). Sağlıklı bir yaşam için elzem olan beslenme, insanın en temel ihtiyaçı, aynı zamanda hakkıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019). Beslenmenin tanımı, organizmanın ihtiyaç duyduğu besinleri ihtiva eden gıdaların yeterli ve dengeli bir şekilde tüketilmesi sonucu bu öğelerin vücutta etkili bir biçimde kullanılmasını sağlayan tüm tepkimeleri inceleyen bilim dalıdır (Kutluay Merdol, 2015).

Biyokimya ise; canlı organizmaların kimyasal yapılarını ve yaşamları boyunca vücutları içerisinde meydana gelen kimyasal olayları inceleyen bilim dalıdır. Kısacası, hayatın kimyası ve moleküler işleyiş mekanizmasıdır (Goodman, Dufour & Peltó, 1999). İnsan, nefes alır, hareket eder, çalışır, uyur. Tüm bu olayları

gerçekleştirebilmek için enerjiye ihtiyacı vardır. Bu enerjiyi sağlayabilmek için insanın yiyecek tüketmesi gerekmektedir. Bu yiyeceklerin vücutta nasıl metabolize oldukları, hücreler tarafından nasıl kullanıldığı ve enerjiye çevrildiği gibi pek çok alanda beslenme ve biyokimya kavramları iç içe bulunmaktadır. Günümüzde iki bilim dalının kesiştiği yerlerde “Beslenme Biyokimyası” terimi ortaya çıkmıştır (Baysal & ark., 2014).

Vitaminler

Latince hayat için gerekli, hayati öneme sahip anlamına gelen vital ve kimyasal yapısı sebebiyle amin kelimelerinden oluşan vitamin sözcüğü, normal hücrenin varlığını devam ettirebilmesi, büyümesi ve pek çok organ işlevleri için organizmanın az miktarda ihtiyaç duyduğu organik yapılardır. Bazı vitaminler besin yoluyla direkt alınabilirken, bazıları ise besinlerde provitamin olarak bulunmakta ve vücuda alındıktan sonra aktif forma dönüşmektedir. Vitaminler organizma tarafından ya yetersiz miktarda, ya da hiç sentezlenmezler. Organizma içinde enerji sağlamazlar, fakat bazıları enerji oluşumunda birtakım görevlere sahiptirler. Vitaminler çözünürlük özelliklerine göre yağda çözünen (A, D, E, K) ve suda çözünen vitaminler (B grubu ve C) olmak üzere iki kategoride incelenmektedir (Lubaski, 2004).

Şekil.1. Vitaminlerin Sınıflandırılması (Lubaski, 2004)

- Vitaminler**
- Suda çözünen Vitaminler**
- ✓ B1 Vitamini (Tiamin)
- ✓ B2 Vitamini (Riboflavin)
- ✓ B3 Vitamini (Niasin)
- ✓ B5 Vitamini (Pantotenik Asit)
- ✓ B6 Vitamini (Piridoksin, piridoksal, piridoksamin)
- ✓ B9 Vitamini (Folik Asit, Folat)
- ✓ B12 Vitamini (Kobalaminler)
- Yağda Çözünen vitaminler**
- ✓ A Vitamini (Retinoidler, β - karoten)
- ✓ D Vitamini (Kolekalsiferol)
- ✓ E Vitamini (Tokoferoller)
- ✓ K Vitamini (Fillokinonlar)

Yağda Çözünen Vitaminler

A Vitamini

A vitamini, genellikle biyolojik olarak aktif moleküller için ortak bir ifade olarak kullanılmaktadır. Bitkisel kaynaktan β -karoten (provitamin A) olarak elde edilirken hayvansal kaynaklarda retinol olarak elde edilmektedir. Retinol, retinal ve retinoik asit olarak üç farklı formda bulunmaktadır. Süt, yumurta, karaciğer, sakatat, böbrek, balık yağları, yumurta sarısı zengin diyet kaynakları arasında sayılabilir. Görme fonksiyonu, üreme, büyüme ve farklılaşma, antiproliferatif etki, artmış apoptotik etki ve antikanserojenik etkisi görülmektedir. Yetersiz alımında enfeksiyonları düşük doğum ağırlığı, erken doğum, göz ve ciltte dejeneratif değişiklikler, gece körlüğü gibi etkileri olabilir. Gereğinden fazla alındığında ise karın ağrısı, bulantı, baş dönmesi, sinirlilik, saç dökülmesi, dudaklarda kuruluk ve çatlaklar, anoreksi, kilo kaybı gibi etkiler ortaya çıkabilir (Johnson & Russel, 2010).

D Vitamini

D vitamini, karaciğer ve böbrekte bazı reaksiyonlara uğrayarak önce kalsidiol (25-hidroksivitamin D) daha sonra aktif formu olan kalsitriole (1,25 dihidroksivitamin D) dönüşmektedir. Hayvansal gıdalarda kolekalsiferol (D_3) formunda bulunurken bitkisel kaynaklarda ergokalsiferol (D_2) olarak bulunmaktadır. Kemik metabolizmasında önemli role sahiptir. Bağırsakta kalsiyum emilimini arttırarak yeterli serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarını korur. Aynı zamanda kanın pıhtılaşması, nörotransmisyon, kas kasılması gibi fizyolojik rolleri de vardır. Eksikliğinde en çok hasar gören doku kemiktir. Bunun sonucu olarak çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalazi denilen hastalık görülür. D vitaminin aşırı alımı, kan kalsiyumunun yükselmesine ve yumuşak dokularda birikime sebep olmaktadır. Böbreklerde kalsiyum birikimi böbrek taşının oluşumuna sebebiyet vermektedir. (Abbas, 2017).

E Vitamini

E vitamini, antioksidan özelliği ile de bilinir. Tokoferoller ve tokotrienoller olarak da ifade edilir. Buğday, mısır, zeytinyağı, ayıçieği yağı, pirinç, ceviz, badem, terayağı, margarin, kırmızı et, ıspanak, brokoli, çilek, muz, kivi, mango E vitamini kaynakları arasında bulunmaktadır. E vitamini eksikliği nadir görölür. Bu eksiklik, yağ emilimi bozulması, safra tıkanması, pankreas yetmezliği gibi durumlarla ilişkilidir. Ayrıca karaciğer yağlanması olan kişilerde, karaciğer fonksiyonlarını düzenlemede yardımcı olur. E vitamini eksikliği, sinir uyarılarının iletimini zayıflatabilir ve kas güçsüzlüğüne neden olabilir. E vitamini, sinir hücre zarlarını korumak ve oksidatif strese mücadele etmek için önemli bir rol oynar. Eksiklik durumunda sinir hücrelerinin zarar görmesi, sinir iletiminde bozulmalara ve kas güçsüzlüğüne yol açabilir. Bu nedenle, yeterli E vitamini alımı, sinir sistemi sağlığı için önemlidir (Tanyel & Mancano., 1997).

K Vitamini

K vitamini, kanın pıhtılaşması sürecinde önemli bir rol oynar. Özellikle karaciğerde üretilen protrombin gibi pıhtılaşma faktörlerinin yapımında gereklidir. K vitamini eksikliği durumunda kanın normal şekilde pıhtılaşma yeteneği azalabilir. Ayrıca, pıhtılaşmayı önlemek amacıyla kullanılan bazı ilaçlar, aspirin ve antibiyotikler, K vitamini gereksinimini artırabilir. Bu tür ilaçlar, K vitamini döngüsünü etkileyerek potansiyel olarak K vitamini eksikliğine yol açabilir. Bu nedenle, bu tür ilaçlarla tedavi gören bireylerin K vitamini alımına dikkat etmeleri önemlidir. İlaç kullanımıyla ilgili herhangi bir değişiklik öncesinde, hekim ile iletişime geçmek faydalı olabilir. Kemik metabolizmasında önemli bir rol oynar. Özellikle kemik mineralizasyonunda ve kemik sağlığının korunmasında etkilidir. K vitamini eksikliği kemik güçsüzlüğüne osteoporoz adı verilen hastalığa yol açabilir. Ayrıca koroner kalp hastalığı için de önemlidir. K vitamini, kan damarlarının kalsifikasyonunu (kireçlenmesini) önleyerek damar sağlığını destekler. Bu özellik, kalp-damar sistemini koruyarak

koroner kalp hastalığı riskini azaltabilir. Bunun yanı sıra, K vitamini sınırlı sayıda da olsa beyin ve sinir sistemi ile ilişkilidir. K vitamini, nöronların ve diğer sinir hücrelerinin sağlıklı işleyişinde rol oynayabilir. K vitamini, karaciğer, peynir, tereyağı gibi bazı hayvansal kaynaklarda ve aynı zamanda marul, lahana, brokoli gibi yeşil yapraklı sebzelerde bulunur. Bu besinler K vitamini içerdikleri için diyetin bu tür gıdalarla zenginleştirilmesi, vücuttaki K vitamini ihtiyacını karşılamaya yardımcı olabilir. K vitamini eksikliği pıhtılaşmanın azalmasına neden olduğu için kanama riskini arttırabilir. En küçük bir darbeye dahi morarma oluşması, doku yaralanmalarında kanamanın durmaması, burun kanaması, yaranın kabuk bağlamaması, idrar ve dışkıda kan bulunması K vitamini eksikliğinde ortaya çıkabilen bulgulardır. K vitamini fazlalığı çok nadir görülen bir durumdur. Fazlalığı karaciğer fonksiyonlarına zarar verirken, aşırı pıhtılaşma gerçekleşmesiyle damar tıkanıklarının oluşma riskini de arttırmaktadır (Elder & ark., 2006).

Suda Çözünen Vitaminler

B₁ Vitamini

B₁ vitamini (Tiamin) B kompleks grubu vitaminlerindedir. Renksiz kristaller halinde bulunur. Vücuttaki metabolik olayları hızlandıran ve enerji üretimine katkı sağlayan önemli bir vitamindir. Vücutta kalp, karaciğer ve böbreklerde az miktarda depolanırken, fazla miktarda alındığında vücuttan idrarla atılır. Tiamin eksikliği diyabet hastalarında yaygın görülürken, takviye olarak alındığında hastalığın belirtilerini azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir. B₁ vitamini (tiamin), glikoz başta olmak üzere karbonhidratların metabolizmasında önemli bir rol oynar ve enerji üretim sürecine katılır. Tiamin, karbonhidratların glikoza dönüşmesi ve bu glikozun enerji üretimi için kullanılmasında kritik bir koenzim olan tiamin pirofosfatın (TPP) bir bileşeni olarak görev yapar. Dolayısıyla, diyetle alınan karbonhidrat miktarının artması, vücutta daha fazla enerji üretilmesini gerektirir ve bu durumda tiamin ihtiyacı da artar. Özellikle yüksek karbonhidrat içeren diyetlerde, tiamin ihtiyacının

karşılanmasına özellikle dikkat edilmelidir. Tiamin eksikliği durumunda enerji üretim süreçleri etkilenebilir ve beriberi gibi sağlık sorunları ortaya çıkabilir (Ersoy, 2004).

B₂ Vitamini

B₂ vitamini (Riboflavin), 1879 yılında sütün içerisinde keşfedilmiştir. Besin maddelerinin enerjiye dönüştürülmesinde, büyümede ve vücut direncinin artmasını sağlar. B₂ vitamininin etkisini ısı, güneş ışığı, alkol, kafein azaltır. Az miktarda böbrek ve karaciğerde depolanır. Üretimi sadece bağırsaklardaki bakteriler sayesinde az miktarda sağlanır. Stres gibi durumlarda gereksinimi daha da artmaktadır. Göz ve deri sağlığı için önemli bir vitamindir. Kansızlığı önlemede, bazı kanser türlerinin gelişmesinin inhibe olmasında, gözde katarak oluşmasını engellemede etkinlik gösterir (Eskici, 2015).

B₃ Vitamini

B₃ vitamini (Niasin), enerjinin üretiminde, glikojen sentezinde ve kas fonksiyonları için gerekli olan koenzimlerde (NAD ve NADP) etkin bir vitamindir. Protein, yağ, karbonhidrat gibi besinlerin vücut içerisinde kullanılmasını sağlayarak, beyin ve sinir sisteminin düzgün çalışmasında, glikozdan enerji üretilmesinde, yağ asitlerinin sentezinde, kan dolaşımı ve kandaki kolesterol düzeyinin regüle edilmesinde kilit rol oynamaktadır. Diyabetli hastalarda niasin kullanımı önerilmemektedir (Grundy & ark., 2002).

B₅ Vitamini

B₅ vitamini (pantotenik asit), böbreküstü bezinden kortizol hormonu salgılanmasında, kolesterolün oluşmasında ve asetilkolin isimli beyin için çok önemli bir nörotransmitterin elde edilmesinde primer rol oynar. Pantotenik asit yaşlılık belirtilerini azaltır. Bununla beraber depresyon ve anksiyete tedavisinde faydalı olduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda cilt yaralarının iyileşmesini

hızlandırdığı gözlemlenmiştir. Yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu enerji üretiminde kilit rol oynar. Pantotenik asit eksikliği durumunda iştahsızlık, kusma, bağırsak bozuklukları görülür. B₅ vitamini fındık, yumurta sarısı, tavuk, karaciğer, böbrek, balık, mantar, tam tahıllar, yoğurt ve süt gibi besinlerde fazlaca bulunur. Ayrıca bağırsaklardaki bazı bakteriler B₅ vitamini üretebilirler. B₅ vitamini fazlalığı durumunda idrarla dışarı atılır (Institute of Medicine, 1998).

B₆ Vitamini

B₆ Vitamini (Piridoksin), birçok biyokimyasal reaksiyonda rol oynayan ve çeşitli vücut fonksiyonlarını düzenleyen önemli bir vitamindir. Beyinde mutluluk hormonu adını almış serotoninin yapımına katkı sağlar. Ayrıca kanda oksijen taşımada görev alan hemoglobin proteinlerinin yapımında görevlidir. B₆ vitamini genelde muz, balık, hindi, tavuk, et, fasulye, buğday, patates, fındık, portakal, süt, ıspanak, cevizde bulunur. Et tüketmeyen kişiler takviye alabilirler (McCormic, 2006).

B₉ Vitamini

B₉ vitamini (Folik Asit), DNA ve RNA sentezine katkı sağlar. Hücre bölünmesi esnasında büyümeyi sağlar, anne karnında bebeğin sinir sisteminin gelişmesini katkı sağlar ve akyuvar kan hücresinin yapımını sağlar. Aynı zamanda kalp krizi, felç ve bunama riskini azaltır. Özellikle yeşil sebzelerde bulunur. Karaciğer, maya, havuç, patates, süt, yumurta, peynir ve meyvelerde bulunur. Besinlerin ısıtma süresi arttıkça vitamin kaybı da buna paralel olarak artar (Lindenbaum & ark.,1988).

B₁₂ Vitamini

B₁₂ vitamini (Kobalamin), DNA'nın yapısı, kırmızı kan hücresinin yapımı ve sinir dokusunun bütünlüğü için önemlidir. Genelde hayvansal gıdalarda bulunur. Hindi eti, tavuk eti, kırmızı et ve az miktarda süt ve yoğurtta bulunur. B₁₂ eksikliği, kansızlık durumunda, vejetaryenlerde ve mide-bağırsak hastalığı olanlarda

görülür. Enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle, B₁₂ enerji artırmak, atletik performans ve dayanıklılığı artırmak amacıyla kullanılmaktadır (Ebbing & ark., 2010).

Beslenme Metabolizması

Karbonhidratlar, organizma için önemli gıda maddelerinin en başında sıralanmaktadır. Yaklaşık olarak vücudun günlük enerji ihtiyacının %50'sini karbonhidratlar karşılamaktadır. Özellikle beyin dokusu enerji açısından büyük oranda karbonhidratlara bağımlı olduğu için kan glukozunun düşüklüğü durumunda hipoglisemi gelişir. Yani beyinde ciddi fonksiyon bozuklukları gelişebilir. Glukozun başta karaciğer ve iskelet kası olmak üzere hücrelerdeki depo şekli glikojendir. Karaciğer hücreleri, kısa süreli açlıklarda kan glukoz düzeylerini koruyabilmek için glikojen depolarını kullanmaktadır (Costill & Miller., 1980).

Proteinler, tüm canlılarda olduğu gibi insanlarda da hücre içerisinde çeşitli işlevlerde rol alan ve aminoasitlerin peptid bağları ile bir araya gelerek oluşturdukları makromoleküllerdir. Proteinler kas kasılmasında, hormonların yapısında, immunité ve korumada, yapısal işlevlerde, transportta ve gen regülasyonunda görev yaparlar. Bunlara ek olarak organizmaya enerji sağlanmasında da kullanılabilir. Başta protein sentezi olmak üzere, diğer azot içeren bileşiklerin sentezi ve enerji metabolizmasına katılan amino asitler, karbonhidratlar ve yağlar gibi depolanmamaktadır (Cox & Hoskins., 2021).

Lipidler, hidrofobik (suda çözünmeyen) organik moleküller olup alkol, kloroform, benzen, aseton, eter gibi nonpolar çözücülerde çözünmektedirler. Her ne kadar organizma tarafından sentez edilebilse de, esansiyel olarak lipidlerin vücuda alınması gerekmektedir. Hücre membranının önemli bileşenlerini oluşturmaktadır. Santral sinir sisteminde ve periferik sinir dokusunda yüksek seviyede bulunmaktadırlar. Vücut ısısının kayıplarını önlerler. En önemlisi enerji kaynağı olarak önemli bir bileşiktir. Günlük enerji ihtiyacının %40-45'i besinsel lipidlerin sindiriminden

karşılanmaktadır. Yağ asidi oksidasyonu ile enerji elde edilmektedir. Fakat karbonhidrat ağırlıklı beslenme sonrası karnitin mekiği inhibe olarak yağ asidi oksidasyonunun gerçekleşmesi önlenir (Gürdöl, 2021).

Açlık ve Tokluk Biyokimyası

Açlık kavramı, bireyin yemek yeme ihtiyacı olarak ifade edilir. Doygunluk ise yemek esnasındaki toklu hissi olarak. İfade edilirken, tokluk, gıda alımının bitmesine takiben bir sonraki açlık fazı başlayana kadar geçen süreç olarak ifade edilir.

Açlık ve tokluk durumunun düzenlenmesi için gastrointestinal sistem ve hipotalamusun ortak iletişimi ile merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan hormonal aktivitenin başlatılması gerekmektedir. Açlık hissini başlatmasına sebep olan en büyük etken kan glukoz düzeyinin azalması ve polipeptid yapıya sahip olan oreksijenik ghrelin hormonunun salgılanmasıdır. Besin alımını takiben sindirimin başlamasıyla anoreksijenik hormonlar beyne doyma sinyali gönderir ve böylece tokluk hissi oluşur. Leptin, insülin ve kan glukoz düzeyleri ile iştah durumu kontrol edilmektedir. Obezite gibi küresel ve prevalansı gün geçtikçe artan bir sorun göz önüne alındığında açlık-tokluk metabolizmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Açlık ve tokluk durumunun düzenlenmesinde temel iki hormon insülin ve glukagondur. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde primer rol oynayan organlar; karaciğer, adipoz doku, kas dokusu ve beyindir. Hormonal düzenlemede primer önemli olan iki hormon insülin ve glukagondur (Rifai, 2018).

İnsülin

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarında beta hücreleri tarafından salgılanan, disülfid bağı ile birbirine bağlanmış iki polipeptid zincirinden oluşan bir hormondur. Tokluk esnasında salınan insülin, dokuların glukoz kullanımını, glukojenez ve lipojenez metabolik yollarını aktive ederek kan glukoz

konsantrasyonunun artmasını engellemektedir. Glukoz, besinler yoluyla alınan karbonhidratların sindiriminden sonra oluşur ve vücutta glukoza en duyarlı hücreler beta hücrelerdir. Dolayısıyla insülin salınımını uyaran en önemli etken glukoza (Ferrier, 2021).

Glukagon

Glukagon, pankreasın langerhans adacıklarında alfa hücreleri tarafından salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. Glukagonun en önemli etkileri glukoneogenezi ve glikojenolizi aktive ederek kan glukoza düzeylerini yükseltmektir. Esasen hipoglisemiye yanıt olarak salgılanan glukagon, aynı zamanda protein ağırlıklı beslenme sonrası insülin ile birlikte salgılanmaktadır (Ferrier, 2021).

Gıda Katkı Maddeleri ve Beslenme Biyokimyası

Gıda katkı maddelerinin kullanımı çok eskilere dayanmaktadır. Tütsüleme, tuzlama gibi geleneksel katkıları kullanarak başlanan bu serüven, günümüzde gıda raf ömrünü artırmak için kullanılan on binlerce katkı maddesine ulaşmıştır. Tüm dünyada her geçen gün artarak kullanılmaya başlanan gıda katkı maddeleri, neredeyse tüm işlenmiş gıdalara eklenmektedir. Tüm bunların amacı, gıdanın raf ömrünü uzatmak, gıdanın kıvamını ve tadını arttırmak, daha ucuz ve daha seri bir şekilde işletmiş gıda imalatı yapmak olarak sıralanabilir. Neredeyse insanlık ömrü kadar geçmiş olan gıda katkı maddesi kullanımının insan sağlığına ne gibi zararları olabileceği pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Yapılan araştırmalarda, gıda katkı maddelerinin çok düşük dozlarda kullanımının insan sağlığına belirgin bir zarar vermediği görüşüne varılmıştır.

Yapılan çalışmalarda, insan vücuduna yabancı sayılan, sürekli alındığında insan sağlığını olumsuz etkileme ihtimali olan ve oluşturabilecekleri muhtemel sinerjistik ve toksik etkileri olabileceği görülmüştür. Ayrıca bazı gıda katkı maddelerinin yüksek dozlarda kanser gibi çok ciddi hastalıklara sebebiyet verebileceği bazı

koşullarda başka gıda katkı maddeleri ile reaksiyona girip çok tehlikeli bileşiklere dönüşebileceği gösterilmiştir. Buna örnek olarak monosodyum glutamat (MSG) adı verilen Çin tuzu olarak da bilinen gıda katkı maddesi E621 kodu ile gıdalara eklenmektedir. MSG'nin kullanımı gitgide artmakta ve yaygınlaşmaktadır. Lezzet artırıcı bir etkisi olduğu için tüketiciyi daha çok yemeye teşvik eder. MSG ile ilgili yapılan çalışmalarda yüksek doz MSG tüketiminin obeziteye, beyin, sinir sistemi, sinir hücrelerinde hasara yol açabileceği, hatta kansere kadar ciddi sorunlara sebep olabileceği ifade edilmiştir.

Gıda katkı maddelerinin mikrobiyota üzerine de olumsuz etkileri bildirilmiştir. Bu yüzden, gıda katkı maddeleri mikrobiyotanın doğal yapısını bozup olumsuz şekilde etkileyerek immun sisteme zarar verip, pek çok kronik hastalıklara sebep olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca işlenmiş et ürünlerinin bozulmasını önlemek amacıyla kullanılan nitrit-nitratlar doza bağlı olarak kanser riski taşımaktadır. Sonuç olarak, doğal ve dengeli beslenmek ve işlenmemiş gıdaların tüketimini tercih etmek önemlidir. Gıda katkı maddesi içeren bir besin alınması elzem olursa, mutlaka içeriği incelenmeli ve mümkün olduğunca en düşük dozda tüketilmeye çalışılmalıdır (Gültekin, 2024).

Mikrobiyota ve Beslenme Biyokimyası

İntestinal mikrobiyota çok çeşitli bakteri, virüs, mantar ve diğer mikroorganizmaları barındırır ve kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Gastrointestinal sistem, dünyadaki en fazla bakteri konsantrasyonlarından birini barındırmaktadır ve son derece çeşitlilik içermektedir. Mikrobiyom, mikroorganizmalar, genomlar ve çevresel koşullar dahil olmak üzere vücudun tüm habitatını tanımlar. Her insan, kendine özgü sahip olduğu DNA'sı tarafından belirlenen tamamen benzersiz bir mikrobiyota ağına sahiptir. Bir kişi mikroorganizmalara ilk olarak bebeklik döneminde, doğum kanalında ve anne sütü ile doğum sırasında maruz kalır. Bebeğin hangi mikroorganizmalara maruz kaldığı yalnızca annede bulunan türlere bağlıdır. Daha sonra, diyet, çevresel faktörler, kişinin

mikrobiyomunu faydalı ya da zararlı olarak değiştirebilir (Neish, 2009).

Beslenmenin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi

Diyet bileşenleri özellikle makro besin öğeleri, intestinal mikrobiyotanın şekillenmesinde primer rol oynar. Protein, yağ, karbonhidrat insan beslenmesinin temel bileşenleridir. Beslenmede uygulanan akut bir değişiklik 24 saat içerisinde mikrobiyal içeriği değiştirebilmektedir. Ancak bu değişikliğin sonlandırılmasından 48 saat sonra mikrobiyal içerik eski haline döner. Akdeniz diyeti, vejetaryen ve vegan diyet, glütensiz diyet, düşük karbonhidratlı diyet gibi farklı diyet eşitleri mikrobiyotanın çeşitliliği üzerinde etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Akdeniz diyeti, sağlıklı bir yaşam tarzı için standart olarak kabul edilmektedir. Antioksidan içeriği yüksek bol sebze ve meyve içerikli bir beslenme türüdür. Bu şekilde beslenen kişilerde faydalı bakteri türlerinin arttığı ve büyüdüğü gözlemlenmiştir. Hastalandığımızda mümkün merteye antibiyotik kullanımından uzak durmaya alışmalız. Çünkü antibiyotik kullanımı, bağırsak mikrobiyota türlerinin çeşitliliğini azaltır. Sonuç olarak besin bileşenlerinin, dolayısıyla beslenme alışkanlıklarımızın bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli bir etkisi vardır. Bu yüzden gıda katkı maddelerinden uzak durmaya çalışmak, daha çok akdeniz diyeti tarzı beslenme alışkanlığına sahip olmak mikrobiyota çeşitliliğini arttırmada önemli etkenlerdir. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasını modüle etmek için mikrobiyota analizleri yapılıp, kişiselleştirilmiş bir diyet oluşturarak bir beslenme yaklaşımı oluşturulabilir (Morgan & ark., 2013).

Sonuç

Beslenme biyokimyası, sağlık, gıda, beslenme, hastalık ve farmakolojik tedavileri araştırmak için tıp, fizyoloji, mikrobiyoloji, farmakoloji, kimya, biyoloji gibi bilimleri birleştiren bir bilimdir. Beslenme biyokimyası ile ilgili yapılan çalışmaların ana amacı, hem sağlıklı, hem de hasta kişilerin ideal diyet ve beslenme ihtiyaçlarının belirlenmesidir. Aynı zamanda kanser, diyabet, kalp hastalığı ve

inme gibi fiziksel önemli hastalıkların başlangıcında, ilerlemesinde ve prognozunda diyetin rolü hakkında bilgiler sağlayabilir. Gıdanın kanser gelişimindeki etkisi hakkında bilgiler sağlayabilir. Yapılan çalışmalar, diyetin DNA dengesizliği ve gen değişiklikleri gibi genetik özellikleri de etkilediğini göstermiştir. Bu açıdan bakıldığında beslenme biyokimyasının ne kadar önemli olduğu ve yapılacak moleküler çalışmalar ile çok daha önemli sonuçlar elde edilebileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKÇA

Whitney E. (2008). *Understanding Nutrition*. (Eleventh edition). Thomson.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (2019). (TBSA). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları

Kutluay Merdol, T. (2015). *Beslenme antropolojisi-1* 2. Baskı s.29-33. Hatipoğlu Yayınevi.

Goodman, AI; Dufour, D; Peltó, G. (1999). *Nutritional anthropology*.

Baysal, A; Aksoy, M; Besler, H; Bozkurt, N; Keçecioğlu, S; Merdol, TK ve ark. (2014). *Diyet el kitabı* 3. baskı s.14. Hatipoğlu Yayınevi.

Lukaski, H. C. (2004). Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition*, 20(7-8), 632-644.

Johnson, E.J. & Russell, R.M. (2010). Beta-Carotene. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare, 115-20.

Abbas, M. A. (2017). Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 165(Pt B), 369-381. doi:10.1016/j.js-bmb.2016.08.004.

Tanyel, M.C & Mancano, L.D. (1997). Neurologic findings in vitamin E deficiency. *Am Fam Physician*, 55, 197-201.

Elder, S.J., Haytowitz, D.B., Howe, J., Peterson, J.W. & Booth, S.L. (2006). Vitamin K contents of meat, dairy, and fast food in the U.S. Diet. *J Agric Food Chem*, 54, 463-7.

Ersoy, G. (2004). *Egzersiz ve spor yapanlar için beslenme*. (Geliştirilmiş 3. Baskı), Ankara: Nobel Basımevi.

Eskici, G. (2015). Nutrition in team sports takım sporlarında beslenme. *Journal of Human Sciences*, 12(2), 244-265.

Grundy, S. M., Vega, G. L., McGovern, M. E., Tulloch, B. R., Kendall, D. M., Fitz-Patrick, D., & Sheehan, J. P. (2002). Diabetes Multicenter Research Group Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med*, 162(14), 1568-1576.

Institute of Medicine (1998). Food and nutrition board. dietary reference intakes: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academy Press.

McCormick, D. (2006). Vitamin B6. In: Bowman B, Russell R, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute.

Lindenbaum, J., Healton, E.B, Savage, D.G, Brust, J.C., Garrett, T.J., Podell, E.R., Marcell, P.D., Stabler, S.P. ve Allen, R.H. (1988). Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.*, 318, 1720–1728.

Ebbing, M., Bonaa, K.H., Arnesen, E. Ueland, P.M., Nordrehaug, J.E. ve Rasmussen K (2010). Combined analyses and extended follow-up of two randomized controlled homocysteine-lowering B-vitamin trials. *J Intern Med*, 268, 367-82.

Costill, D.L., & Miller J. M. (1980). Nutrition for endurance sport: Carbohydrate and fluid balance. *International Journal of Sports Medicine*, 1(1),2-14.

Cox, MM; Hoskins, A. (2021). Protein function. In Nelson, DL editors. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 8th Edition. New York, W. H. Freeman/Macmillan Learning p.615-726.

Gürdöl, F. (2021).Tıbbi Biyokimya. 5. Baskı ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Rifai, N. (2018). Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 8. Baskı ed. Elsevier Health Science.

Ferrier, DR. (2021). Biochemistry 8. Baskı ed: lippincot Williams & Wilkins.

Gültekin, F.(2014). Bir bakışta gıda katkı maddeleri: Özet tablolar. Server Yayınları.

Neish, AS. (2009). Microbes in gastrointestinal health and disease. Gastroenterology. 136(1):65-80.

Morgan, XC; Segata, N; Huttenhove, C. (2013). Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. Trends in genetics, 29(1):51-8.

BÖLÜM II

Metabolik Sendrom ve İnflamasyon

Hanife ARDAHANLI¹

Giriş

Metabolik sendrom klinik olarak hipertansiyon, insülin direnci, abdominal ve periferik obezite, glukoz metabolizmasının disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıklar ve dislipidemi içeren bir dizi vasküler risk faktörleri ile karakterize, kronik ve enfektif olmayan sendrom tipidir. Bu risk faktörleri, ‘dismetabolik’ bireylerle örtüşen proinflamatuvar durum, oksidatif stres, hemodinamik fonksiyon bozukluğu ve iskemiye bağlıdır. Metabolik sendromda yükselen sitokinler inflamasyon ve şiddetinin kontrolünde önemli biyobelirteçlerdir. Ayrıca metabolik sendrom prevalansındaki güncel eğilimlerin anlaşılması, gelişmiş tarama ve inflamasyon kaynaklı hastalıkların risk profillerinin optimizasyonundan yararlanacak bireylerin belirlenmesine yardımcı

¹ Öğr. Gör. Dr. Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD

olabilmektedir. Bu bağlamda metabolik sendromun tetiklediği obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi hastalıkların inflamasyon belirteçleri ile ilişkilerinin açıklanması son derece önem arz etmektedir (Silveira Rossi ve ark. 2021, Torunoğlu ve Yarım 2022, Esser ve ark. 2014).

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilk olarak 1998 yılında geliştirilmiştir (Balkan 2013, Niu ve ark. 2023). Uluslararası Diyabet Federasyonu ve Amerikan Kalp Derneği/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü, tarafından son yıllarda metabolik sendromun tanımı konusunda fikir birliğine varılmıştır (Niu ve ark. 2023). Metabolik sendrom, insülin direnci, merkezi obezite, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, yüksek trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), hipertansiyon ve yüksek açlık glikozunu içeren hastalıkların üç veya daha fazlasının varlığı olarak tanımlanmaktadır (Castro-Barquero ve ark. 2020, Hsieh ve ark. 2019, Niu ve ark. 2023, Wang ve ark. 2020). Aynı zamanda belirtilen hastalıkların aynı anda görülmeleri, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık veya felç gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden durumların gelişmesini büyük ölçüde artırmaktadır. Bileşenlerin sayısı arttıkça sağlık riskleri de artmaktadır. Metabolik sendrom tipik olarak insülin direnciyle başlar ve patogenezinde oksidatif stres ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunu içermektedir. Aynı zamanda yüksek glukoz çok sayıda sitokini aktive ederek kardiyotoksitesiteyi artırabilmektedir (Esser ve ark. 2014, Niu ve ark. 2023, Wang ve ark. 2020). Obezite ilişkili olan karaciğer, yağ dokusu, pankreas ve kas dokusu inflamasyonun geliştiği organ ya da dokular olarak görülmektedir. Bu dokularda, hücre popülasyonunun antiinflamatuvar proinflamatuvar profile geçişiyle ilişkili olarak makrofajların ve diğer bağıışıklık hücrelerinin infiltrasyonu gözlenmektedir (Esser ve ark. 2014).

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Farklı Kriterlere Göre Metabolik Sendrom Tanımı

DSÖ Tanımı

Tip-2 diyabet, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glukoz toleransı, ve ayrıca sıralanan şu kriterlerden herhangi ikisine sahip olan bir hasta: Açlık Plazma Trigliserid ≥ 150 mg/dL ($>1,7$ mmol/L); Antihipertansif ilaç tedavisi ve/veya yüksek Kan Basıncı ($\geq 140/90$ mmHg); HDL Kolesterol $<$ erkeklerde 35 mg/dL veya kadınlarda <39 mg/dL; İdrar albümin atılım hızı >20 mg/dak veya albümin/Kreatinin oranı >30 mg/g (Balkan 2013, Bizuayehu ve ark. 2019).

Uluslararası Diyabet Federasyonu

Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olan ve aşağıdakilerden iki veya daha fazlasına sahip olan hasta: Açlık plazma trigliseridleri ≥ 150 mg/dL veya spesifik ilaç kullanımı; Kan basıncı sistolik ≥ 130 veya diyastolik ≥ 85 mm olması veya önceden tanı konulmuş olması veya belirli bir ilaç kullanıyor olması; HDL kolesterol erkekler ve kadınlar için sırasıyla <40 mg/dL ve <50 mg/dL veya belirli bir ilaç kullanıyorsa; Açlık plazma glukozu >100 mg/dL veya önceden tanı almış tip-2 diyabet (Balkan 2013, Bizuayehu ve ark. 2019).

NCEP-ATP-III

Metabolik sendromda kategorize edilecek sıralanan risk özelliklerinden en az üçünün bulunduğu hastalar: abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm ve kadınlarda > 88 cm olarak tanımlanır); yüksek trigliserit (≥ 150 mg/dL); düşük HDL-C (erkeklerde <40 mg/dL ve kadınlarda <50 mg/dL); yüksek kan basıncı ($\geq 130/85$ mmHg) ve açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dL (Balkan 2013, Bizuayehu ve ark. 2019).

İnflamasyon

İnflamasyon, enfeksiyona veya hücrel ve/veya dokusal yaralanmaya karşı immün yanıtın bir parçasıdır. Bu durum immün hücrelere karşı artan damar geçirgenliğini ve patojenleri uzaklaştırmak amacıyla immün hücrelerin intertisyuma invazyonunu önemli ölçüde içermektedir. Ayrıca bu mekanizmalar arasında önemli bir fonksiyonel uyum bulunmaktadır (Grandl ve Wolfrum 2018). Başka bir deyişle inflamasyon, dokudaki yaralanmayı onarmak için mevcut olan temel mekanizmadır ve aynı zamanda yeni doku oluşturma işlevinde olan bir dizi hücrel ve mikrovasküler reaksiyondan oluşmaktadır (Schmid-Schönbein 2006). İnflamasyon, B lenfositleri, T lenfositleri, epitel hücreleri, miyeloid hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri, kas hücreleri ve adipositleri içeren çeşitli hücrelerin, hücre membranıyla ilişkili moleküller aracılığıyla birbirleriyle etkileşime girdiği karmaşık bir süreçtir (Hirano 2021). İnflamasyon, hastalığın süresine göre akut ve kronik inflamasyon olarak gruplandırılmaktadır. Zararlı uyaranlara bağışıklık sistemi tarafından verilen ilk tepki akut inflamasyon olarak tanımlanırken, kronik inflamasyon ise; tekrarlayan akut inflamasyon atakları olarak açıklanır. Ancak bazı durumlarda kronik inflamasyon bağımsız bir yanıttır ve örneğin tüberküloz ve romatoid artrit gibi hastalıklarda akut inflamasyonun devamı değildir (Pahwa ve ark. 2018, Zhao ve ark. 2021).

İnflamasyon Belirteçleri

Sitokinler, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasının, büyümesinin ve yanıt verebilirliğinin dinamik düzenlenmesinden sorumludurlar ve sağlığın önemli belirleyicileridirler. Sitokinler pro- ve antiinflamatuvar sitokinler olarak sınıflandırılmaktadırlar. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-15, IL-17, IL-23, TNF- α ve IFN- γ), otoimmün inflamasyonun başlatılmasında ve yayılımında görevli iken antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF- β), inflamasyonun gerilemesini ve otoimmün hastalığın akut faz proteinlerinin iyileşmesini kolaylaştırırlar. Sitokinlerin bu sınıflandırmaları, özellikle de pro- ve antiinflamatuvar sitokin

aileleri, konak tepkisi tarafından tetiklenen yolakların daha iyi açıklanması için geniş perspektifler sunmaktadır (Liu ve ark. 2021, Zhao ve ark. 2021).

İnterlökin-6 (IL-6)

1986 yılında keşfedilen IL-6, yalnızca bağışıklık yanıtlarında değil aynı zamanda enfeksiyon, hematopoez, kemik metabolizması, embriyonik gelişim ve diğer temel süreçlerde de görevli önemli bir sitokindir (Hirano 2021). IL-6, yalnızca proinflamatuvar değil aynı zamanda antiinflamatuvar sitokin olarak da görev yapmaktadır (Jones ve ark. 2001). IL-6, T hücresi oranı artışı ve aktivasyonunu, B hücresi farklılaşmasını destekler aynı zamanda metabolik sendromlu hastalarda akut faz yanıtını, lipid metabolizması, insülin direnci ve mitokondriyal aktiviteyi düzenleyebilir (Zhang ve ark. 2020).

Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α)

TNF- α , deri altı yağ dokusuna kıyasla iç organlarda daha fazla eksprese edilir ve adiposit hücrelerine kıyasla makrofajlar tarafından daha fazla üretilmektedirler. TNF- α mRNA yağ dokusu ekspresyonunun derecesi, vücut yağ yüzdesi, vücut kitle indeksi, hiperinsülinemi ile pozitif korelasyon gösterir; bu da TNF- α miktarının önemli olduğunu gösterir. Yağ dokusunda mevcut olması insülin direnciyle ilişkili olabilir, ancak kilo kaybı TNF- α gibi serum proinflamatuvar sitokinlerdeki artışlar muhtemelen genişleyen yağ dokusu kütesinin artan üretimiyle ilgilidir. Yağ dokusunda yerleşik monositlerden türetilen makrofajların, proinflamatuvar sitokinlerin ana kaynağı olduğu ileri sürülmüştür (Kumari ve ark. 2019).

İnterlökin-1alfa (IL-1 α) ve İnterlökin-1beta (IL-1 β)

1974'te ilk keşfedilen sitokinler IL-1 α , IL-1 β 'dir. IL-1 α ve IL-1 β farklı genler tarafından kodlanırlar ancak aynı IL-1 reseptörü (IL-1R) tarafından bağlanabilirler. IL-1 α , IL1-R1 için daha yüksek afiniteye sahipken, IL-1 β ise IL-1R2 için daha yüksek afiniteye sahip

olduğu belirtilmiştir. IL-1 α genellikle hücre içi boşluğun yanı sıra yapısal olarak hepatositler, nefrotik epitel, endotel ve gastro-sindirim kanalının epitel hücreleri de dahil çoğu hücre tipinde bulunmaktadır (Kany ve ark. 2019). Spesifik IL-1 ailesi sitokinleri, aktiviteleri ve hücre salınımları için bölünmeyi gerektiren sitosolik yapılar olarak hücreler tarafından eksprese edilmektedir. IL-1 β , IL-18 ve IL-37'nin olgunlaşması ve salgılanması, inflamatuvar kaspazlar adı verilen sinyal platformları tarafından düzenlenirler (Chan ve Schroder 2019). IL-1 β ve IL-18 dahil olmak üzere IL-1 ailesi sitokinleri, hem obezitenin hem de yaşlanmanın neden olduğu metabolik süreçlere aracılık etmektedir. Ek olarak yapılan çalışmalarda yağ dokusundaki inflamatuvar aktivitenin ve dolaşımdaki IL-1 β seviyesinin, insanlardaki metabolik işlevlerle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Wu ve ark. 2020).

İnterlökin 10

İnterlökin (IL)-10 sitokin ailesi, sınıf 2a-helik al sitokinler olarak kabul edilen IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 ve IL-26'yı içermektedir. IL-10, otoimmün hastalıkların proinflamatuvar yanıtlarının baskılanmasında ve duyarlı bağışıklık yanıtlarının sınırlandırılmasında en önemli sitokindir. Protein yapısı homolojisi ve reseptör komplekslerinin yanı sıra aşağı sinyal yollarının ortak kullanımı nedeniyle, diğer IL-10 ailesi sitokinleri de bağışıklık düzenlemesinde, doku homeostazisinde ve konak savunmasında hayati işlevlere sahiptir (Wei ve ark. 2019). IL-10, bir konağın patojenlere ve mikrobiyotaya karşı korunmasını sağlayan antiinflamatuvar sitokindir. Aynı zamanda yara iyileşmesi, otoimmünite, kanser, homeostaz, nöral ve adipoz hücrelerin nasıl düzenlendiği gibi süreçlerde önemli rolü vardır (Saraiva ve ark. 2019).

Metabolik Sendrom ve İnflamasyon

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun, enfeksiyonlarla ve bağışıklık sistemiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak yeni kanıtlar, pek çok hastalığın inflamasyonu hedef alan

belirteçlere sahip olduğunu ve proinflamatuvar durumun metabolik sendromun bileşeni olduğu göstermektedir (Schmid-Schönbein 2006, Grandl ve Wolfrum 2018). Aynı zamanda yapılan son çalışmalar tip2 diyabetin inflamasyon ve metabolik anormallikler arasındaki ilişkinin vasküler hasara neden olan bir faktör olabileceğini göstermiştir (Grandl ve Wolfrum 2018). Metabolik ve bağışıklık sistemleri hayatta kalmanın en temel gereksinimleri arasındadır. Birçok metabolik ve bağışıklık tepkisi yolu veya besin ve patojen algılama sistemi, türler boyunca evrimsel olarak korunmuştur (Hotamisligil 2006). Adipositin obezitede inflamatuvar durumun oluşumunda aktif rol oynadığı gösterilmiştir. Adipositler, inflamasyonu teşvik eden IL-6 ve TNF- α dahil olmak üzere çeşitli sitokinler salgılar (Lee ve Pratley 2005). Sitokinler immünolojik ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Zhang ve ark. 2020). Son çalışmalarda, obezitenin, aynı zamanda sitokinlerin hazırlanması yoluyla inflamatuvar sürece katılan yağ dokusu makrofajlarındaki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lee ve Pratley 2005). Sonuç olarak, bağışıklık tepkisi ve metabolizma birbiriyle ilişkili ve her birinin işlevi diğerini doğrudan etkilemektedir. Bu iki merkez arasındaki homeostatik dengedeki düzensizlik başta obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık olmak üzere bir grup kronik metabolik bozukluğa yol açabilir. Dolayısıyla bu hastalıklar küresel insan sağlığı ve refahı üzerinde büyük ölçüde tehdit oluşturmaktadır (Hotamisligil 2006).

Sonuç

Metabolik homeostaz ile ilişkili inflamatuvar durumun, metabolik sendromun etiyolojisinde önemli rol oynadığı kanıtlanmış ve bu sorunun temelinde adiposit fonksiyon bozukluğunun yattığı kaydedilmiştir (Monteiro ve Azevedo 2010). Son yıllarda yağ dokusu metabolizması üzerinde yapılan çalışmalar obeziteyi metabolik sendrom ve diğer komplikasyonlarla ilişkilendiren mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Obezite, kronik, sistemik düşük dereceli inflamasyon durumuyla karakterize edilir. Yağ dokusunun inflamatuvar yolların aktivasyonundaki

rolünün daha iyi anlaşılması, obezite ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmayı amaçlayan yeni tedavi ve önleme stratejileri ortaya koyabilir (Lee ve Pratley 2005). Sonuç olarak metabolik sendroma zemin hazırlayan hastalıkların ve bu hastalıklarla ilişkili inflamasyon kaynaklarının detaylı çalışmalarının yapılması büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

Balkan, F. (2013) Metabolik sendrom. *Ankara Medical Journal*, 13(2), 85-90.

Bizuayehu Wube, T., Mohammed Nuru, M., Tesfaye Anbesse, A. (2019) A comparative prevalence of metabolic syndrome among type 2 diabetes mellitus patients in Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital using four different diagnostic criteria. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 1877-1887.

Castro-Barquero, S., Ruiz-León, A. M., Sierra-Pérez, M., Estruch, R., & Casas, R. (2020) Dietary strategies for metabolic syndrome: a comprehensive review. *Nutrients*, 12(10), 2983.

Chan, A. H., & Schroder, K. (2019) Inflammasome signaling and regulation of interleukin-1 family cytokines. *Journal of Experimental Medicine*, 217(1), e20190314.

Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. (2014) Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. Aug;105(2):141-50.

Grandl G, Wolfrum C. (2018) Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol*. Feb;40(2):215-224.

Hirano T. (2021) IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer, *International Immunology*, Volume 33, Issue 3, March, Pages 127-148.

Hotamisligil GS. (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. Dec 14;444(7121):860-7.

Hsieh, Y. H., Wu, M. F., Yang, P. Y., Liao, W. C., Hsieh, Y. H., Chang, Y. J., Lin, I. C. (2019) What is the impact of metabolic syndrome and its components on reflux esophagitis? A cross-sectional study. *BMC gastroenterology*, 19, 1-10.

Jones, S. A., Horiuchi, S., Topley, N., Yamamoto, N., & Fuller, G. M. (2001) The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *The FASEB Journal*, 15(1), 43-58.

Kany S, Vollrath JT, Relja B. (2019) Cytokines in Inflammatory Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(23):6008.

Kumari, R., Kumar, S., Kant, R. (2019) An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(4), 2409-2417.

Lee, YH., Pratley, R.E. (2005) The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 5, 70-75.

Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H. A., Liu, G. (2021) Cytokines: from clinical significance to quantification. *Advanced Science*, 8(15), 2004433.

Monteiro R, Azevedo I. (2010) Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 289645.

Niu, M., Chen, J., Hou, R., Sun, Y., Xiao, Q., Pan, X., Zhu, X. (2023) Emerging healthy lifestyle factors and all-cause mortality among people with metabolic syndrome and metabolic syndrome-like characteristics in NHANES. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 239.

Pahwa, R., Goyal, A., Bansal, P., & Jialal, I. (2018) Chronic inflammation.

Saraiva, M., Vieira, P., & O'garra, A. (2019) Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*, 217(1), e20190418.

Schmid-Schönbein, G. W. (2006) Analysis of inflammation. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 8, 93-151.

Silveira Rossi, J. L., Barbalho, S. M.: Reverete de Araujo, R., Bechara, M. D., Sloan, K. P., Sloan, L. A. (2021) Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*, 38(3), e3502-e3502.

Torunoğlu, E. İ., Yarım, G. F. (2022) Metabolik Sendromla İlişkili Enflamasyon Belirteçleri. *Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(2), 24-49.

Wang, H. H., Lee, D. K., Liu, M., Portincasa, P., Wang, D. Q. H. (2020) Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 23(3), 189.

Wei, H., Li, B., Sun, A., & Guo, F. (2019) Interleukin-10 family cytokines immunobiology and structure. *Structural immunology*, 79-96.

Wu, K. K. L., Cheung, S. W. M., Cheng, K. K. Y. (2020) NLRP3 inflammasome activation in adipose tissues and its implications on metabolic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4184.

Zhang, C., Wu, Z., Li, J. W., Zhao, H., & Wang, G. Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105954.

Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., & Li, Y. (2021) Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 263.

BÖLÜM III

Metabolik Sendrom ve Bileşenleri

Semra CAN MAMUR

Giriş

Beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı değişikliğine bağlı olarak tüm dünyada yaygın bir şekilde görülmekte olan metabolik sendrom (MS) bir çok paydanın bir arada olması ile tanımlanmaktadır. İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve yükselmiş açlık glukozu bu paydanın bileşenlerini oluşturmaktadır. Birçok kriteri bir arada bulundurması nedeni ile kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diyabet (DM) riski olan bireyleri tespit etme imkanı sunan önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Tanı Kriterleri

Metabolik bozuklukların birlikteliği olarak bilinen MS için farklı gruplarca birçok tanımlama yapılmıştır. WHO (Dünya Sağlık Örgütü), EGIR (Avrupa İnsülin Rezistansı Çalışma Grubu), NCEP ATP III, AACE (Amerika Klinik Endokrinoloji Topluluğu) ve IDF

(Uluslararası Diabet Federasyonu) önemli tanımlamalar olmakla birlikte en çok tercih edilenin ise NCEP-ATP III olduğu bilinmektedir (1,2).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tanımlamaya göre ; Tip 2 DM veya bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte abdominal obezite, TG yüksekliği, HDL-K düşüklüğü, albuminüri veya HT kriterlerinden en az ikisinin eşlik etmesi gerekmektedir (Tablo 1).

Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) kılavuzunda ‘İnsülin direnci sendromu’ tanımlamasının kullanılması tercih edilmiştir. Buna göre açlık hiperinsülinemisi ile birlikte bozulmuş açlık glukozu, HT, hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü ve abdominal obezite kriterlerinden en az ikisinin bulunması tanı için gerekmektedir (1)

Tablo 1. WHO metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı	Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi
<ul style="list-style-type: none">• Tip 2 Diabetes Mellitus	<ul style="list-style-type: none">• Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
<ul style="list-style-type: none">• Bozulmuş açlık glukozu	<ul style="list-style-type: none">• Trigliserid ≥ 150 mg/dl
<ul style="list-style-type: none">• Bozulmuş glukoz toleransı	<ul style="list-style-type: none">• HDL-K erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl
	<ul style="list-style-type: none">• Beden Kitle İndeksi (BKİ) >30 kg/m² veya bel-kalça oranı erkekte $>0,9$, kadında $>0,85$
	<ul style="list-style-type: none">• Üriner albumin atılımı ≥ 20 μg/dk veya Albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g

Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III); abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü, açlık serum glukozunun ≥ 110 mg/dl olması ve HT kriterlerinden herhangi üçünün birlikte

olmasını MS olarak tanımlamıştır. NCEP-ATP III' e göre yapılan tanımlamada insülin direnci şartının olmaması, oral glukoz tolerans testini (OGTT) gerekli görülmemesi ve açlık kan şekerinin esas alınması gibi nedenlerden dolayı kullanımda daha çok tercih edilmektedir(4).

Tablo 2. NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri

Risk Faktörü	Değerler
Abdominalobezite (bel çevresi)	
erkek	>102 cm
kadın	>88 cm
Trigliserid düzeyi	≥ 150 mg/dl
Düşük HDL düzeyleri	
erkek	< 40 mg/dl
kadın	< 50 mg/dl
Artmış kan basıncı	≥ 130/85 mmHg
Artmış açlık kan şekeri	≥ 110 mg/dl

AACE'nin 2003 yılında belirlemiş olduğu MS kriterlerine göre doktorun klinik yorumu tanıda esas alınmıştır (2).

IDF'nin 2005 yılında yayınlamış olduğu kılavuza göre MS tanısında rol alan kriterlerin sınır değerlerinin farklı etnik gruplara göre değişiklik gösterebildiği vurgulanmıştır. Bu doğrultuda santral obezite mutlaka olması gereken kriter olup ırklara göre farklı bel çevresi eşik değerleri esas alınmıştır. Obeziteye eşlik edebilen kriterlerin sınır değerleri ise trigliserid için 150 mg/dl, HDL-K için erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl; kan basıncı için sistolik (SKB) 130 mm/Hg veya diastolik (DKB) 85 mm/Hg ve açlık glukozu için de 100 mg/dl olacak şekilde kabul edilmiştir (Tablo 3)(5).

Tablo 3. IDF metabolik sendrom tanı kriterleri

Santral obezite;	
Bel çevresi:	$E \geq 94$ cm
$K \geq 80$ cm	ile
birlikte aşağıdakilerden en az iki tanesinin olması (Bel çevresi etnik gruplara göre düzenlenir)	
• Açlık plazma glukozu	≥ 100 mg/dl veya daha önce tanı almış tip 2 DM varlığı
• Yüksek trigliserid	≥ 150 mg/dl veya ilaç tedavisi altında hipertrigliseridemi
• Düşük HDL-K	E < 40 mg/dl K < 50 mg/dl veya spesifik tedavi alıyor olması
• Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg ve/veya ilaç tedavisi altında hipertansiyon

MS tanısı koyabilmek için bir çok organizasyona ait tanımlama ve buna yönelik çalışmaların olduğu görülmektedir. Tüm bu çalışmaların ortak noktası; bir halk sağlığı sorunu olarak da görülen risk altındaki MS'lu bireyleri çoklu kriterler kılavuzluğunda geç kalmadan tespit ederek gerekli önlemleri alabilmektir.

Metabolik Sendrom Bileşenleri

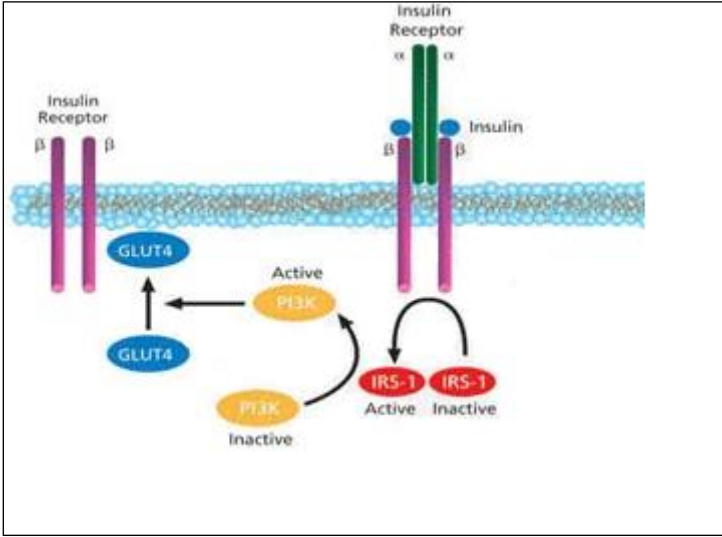
İnsülin Direnci

İnsülin pankreas beta-hücreleri tarafından üretilen, kısa ve uzun olmak üzere (A: 21 aminoasit ve B: 30 aminoasit) iki amino asit zincirinin oluşturduğu bir homondur. Prepro-insülin olarak sentezlendikten sonra 23 aminoasitlik N terminalin uzaklaşması ile proinsülin oluşmaktadır. Proinsülinin 35 aminoasitlik bölümü de

proteazlar tarafından ayrılınca geri kalan segment veziküllerde insülin olarak depolanmaktadır (6).

İnsülin etkilerini karaciğer, kas ve yağ olmak üzere başlıca üç dokuda göstermektedir. Glukoz artışında rol alan glikoneogenez ve glikojen yıkımını karaciğerde önlemeye çalışırken kas ve yağ dokusunda ise glikojen oluşumunu artırmaktadır. Kas ve yağ dokusunda ise membranlardaki glukoz taşıyıcılarını artırma yönünde farklı bir yol izleyerek hücre içine glukoz alımını artırmaktadır. Ayrıca yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini yavaşlatarak dolaşıma yağ asidi geçişini de önlemektedir. Bununla birlikte birçok dokuda protein sentezini artıracak şekilde aminoasit geçişini hücre içine doğru artırmaktadır.

İnsülin reseptörü, hücrede mebran boyunca yerleşik olup alfa ve beta olmak üzere iki yapıdan oluşmaktadır (7). Hücre dışındaki bağlanma bölgesini alfa birimi oluştururken beta alt birimi ise sitoplazmaya uzanabilmektedir. İnsülinin reseptörüne bağlanması otofosforilasyona neden olarak tirozin kinaz aktivitesini artırmaktadır. Buna bağlı olarak hücre içinde insülin reseptör substrat (IRS) diye adlandırılan protein de faaliyete geçince insülinin etkileri başlayabilmektedir (Şekil 1). Hücre membranından glukoz taşınımında fosfotidilinozitol 3,4,5-trifosfatın önemli rolü bulunmaktadır. Bu etkinin oluşumunu ise IRS-1 tarafından sağlanmaktadır.



Şekil 1. İnsülin sinyalizasyonu (8).

Bununla birlikte glukozun hücre içine taşınmasında rolü olan bir diğer önemli molekül ise glukoz taşıyıcı (GLUT) olarak adlandırılmakta ve bu molekülü insülin aktif hale getirmektedir. Bu taşıyıcılardan beş tane olduğu bilinmekte olup insüline en duyarlı olanı GLUT-4 olarak tanımlanmaktadır. İskelet kası ve yağ dokusunda en büyük işlevi olan taşıyıcı ise GLUT-4 olarak bilinmektedir. İnsülinin glukozu yönelik etkileri çoğunlukla bu taşıyıcı ile oluşturulmaktadır (9).

İnsülin etkilerini hücresel düzeyde çok kısa sürede (saniyeler, dakikalar içerisinde) ortaya çıkarmaktadır. Bu etkilerini fosforilasyon, defosforilasyon gibi süreçler sonucunda başlatmaktadır. Bu şekilde insülin birçok organın çalışmasını doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedir. Bu etkisi çoğunlukla yıkımdan ziyade yapıma yönelik (anabolizan) olmaktadır. Bu bağlamda glukozun, yağların ve proteinlerin sentezleri veya depolanması ile ilgili yollarda da rol almaktadır.

İnsülin direnci MS'de önemli bir parametre olup birçok hastalıkta olduğu gibi burda da genetik ve çevresel faktörlerin rolü

çok büyüktür. Aile geçmişinde HT, obezite ve diyabet tanısı olan bireylerin MS olma ihtimalinin daha yüksek olduğu çalışmalarca gösterilmiştir (10,11,12)

İnsülin direnci; insülinin üretilmesi, salınması ve hücre düzeyinde etkilerini göstermesi gibi tüm kademelerde ortaya çıkabilecek bir duraksama olarak tanımlanabilmektedir. Bir diğer açıklama ile normal süreçteki etkisini gösterebilmesi için olduğundan daha fazla insülin üretilmesidir. Yukarıda bahsedildiği üzere insülinin karaciğer, kas ve yağ dokularındaki normal süreçteki etkilerine direnç oluşmakta ve hepatik glukoz salınımını (glikoneogenez ve glikojenoliz baskılanmadığı için) bozulmaktadır. Bununla birlikte diğer dokulardan glukoz alımının azalması nedeni ile kan glukoz seviyesini düzenleyebilmek için olduğundan daha fazla insülin pankreastan salınmaktadır.

İnsülin direnci hücresel düzeyde reseptör öncesi (prereseptör), reseptör ve reseptör sonrası (postreseptör) olmak üzere üç şekilde sınıflandırılmaktadır. Buna yönelik birçok çalışma yapılmış ve sonuç olarak insülin direnci oluşumunda en büyük payı postreseptör düzeydeki bozuklukların oluşturduğu anlaşılmıştır (13,14).

Obezite

Obezite için bir çok tanımlama yapılmış olsa da esas olarak vücuttaki yağ oranının fazla olması olarak ifade edilmektedir. Bu duruma genel olarak metabolik ve hormonal bozukluk da eşlik ettiği için obezite ile birçok hastalık birlikte seyredilmektedir. Obezite oluşumuna neden olan etkenler çok çeşitli olmakla birlikte beslenme alışkanlığı, spor faaliyetlerinin yetersizliği ve aile öyküsü gibi nedenler önemlilerini oluşturmaktadır.

Obezite sınıflaması için kilogram cinsinden kilonun, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine oranı olarak ifade edilen beden kitle indeksi (BKİ) kullanılmaktadır. Genel anlamda BKİ değerlerine göre fazla kilolu (25-29,9 kg /m²), birinci derece obez (30-34,9 kg /m²), ikinci derece obez (35-39,9 kg/m²) ve üçüncü

derece obez/ morbidobez (40 kg/m² üzeri) olarak sınıflandırma yapılmaktadır.

Bu sınıflandırmalarla orantılı olarak MS görülme ihtimalinin arttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Benzer olarak obezite ve insülin direnci arasında sıkı bir ilişkinin olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur (15,16). Genel anlamda ihtiyaçtan fazla kalori alımı olduğunda yağ hücreleri bu fazlalığı öncelikle trigliserid olarak depolamayı tercih etmektedir. Fazla enerji alımının devam etmesi sonucunda yağ hücreleri daha da büyüme eğilimi (hipertrofi) göstermektedirler. Yağ hücrelerinin büyümesi ve farklılaşması ile orantılı olarak daha çok yağ depolama imkanı doğmaktadır. Bu süreç birçok faktörün etkisi altında kalarak ilerlemektedir (hormonlar, lipoproteinler, lipidler vb).

Yağ dokunun bulunduğu alana göre çeşitli isimlendirilmeler bulunmaktadır. Subkutan, periferik, trunkal, gluteofemoral ve abdominal yağ dokusu bunlar arasında sayılmaktadır. Yağ dokusunun insüline bariz bir direnci olması nedeni ile çok miktarda serbest yağ asidi salınımı olmaktadır. Serbest yağ asitleri de insülin direncine yol açarak glukoz üretiminde artışa neden olmaktadır. Yağ dokusunun esas olarak enerji üretiminde rol aldığı bilinmekle birlikte bir çok organın çalışmasını etkileyebilen molekülleri de salgılayarak hormonal bir organ gibi çalıştığı unutulmamalıdır ve abdominal obezite ile MS arasında sıkı bir ilişkinin olduğu gözden kaçırılmamalıdır.

Dislipidemi

Metabolik sendromlu bireylerde genel olarak trigliserid ve LDL-K seviyelerinde artış ile birlikte HDL-K düzeylerinin ise düştüğü bir dislipidemi tablosu gözlenmektedir.

Normal bir süreçte insülin yağ dokuda lipolizi ve beraberinde serbest yağ asit salınımını önleyerek dengeyi sağlamakta iken insülin direnci geliştiğinde ise bu mekanizma tam tersine çalışmaktadır. Metabolik sendromda esas olarak LDL-K yapısında değişiklik oluşmaktadır. Obezite ve insülin direncinin de olduğu bu tabloda

hepatik lipaz aktivitesi artığı için HDL ve LDL kolesterolden lipidlerin ayrılması ile küçük ve yoğun tanecikler (sd-LDL) oluşmaktadır. Bu durum da aterosjenik alt yapının oluşmasında belirleyici olmaktadır.

Abdominal obezite ve hipertrigliseridemi durumunda sd-LDL seviyelerinde artma gözlenmektedir. Küçük yoğun tanecikler (sd-LDL) damar duvarını daha rahat geçebildiği için koroner arter hastalığı oluşumunda önemli rol oynamaktadır (17). Sonuç olarak insülin direnci gelişmesi ile birçok lipid parametresinde artışın gözleendiği bir dislipidemi tablosu oluşmaktadır.

Hipertansiyon

Hipertansiyona neden olabilecek bir çok faktör olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında dislipidemi önemli rol oynamaktadır. Ayrıca DM ile kan basıncı arasında sıkı bir ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır. Reaven tarafından yapılan araştırma da bunu desteklemektedir (18).

İnsülin direncinin ortaya çıkması ile birlikte sempatik aktivite de artmaktadır. Daha doğrusu normal süreçte insülin kan basıncı üzerinde denge sağlarken direnç durumunda bu basınç artışı yönünde değişmektedir. Bununla birlikte aynı etkiyi sağlayabilmek adına artan insülin salınımı, böbrek tübüllerinden sodyum tutulumuna neden olarak kan basıncını (hipertansiyon) artırabilmektedir (19).

Ayrıca yağ dokusunun endokrin bir organ gibi davranarak bir çok madde salgıladığı bilinmektedir. Bu maddelerin damar endoteli üzerine negatif etkileri bulunmaktadır. Benzer şekilde renin anjiyotensin sistemindeki birçok öğenin de obez bireylerde daha çok salındığı ve buna bağlı olarak hipertansiyon tablosunun ortaya çıktığı bilinmektedir.

EndotelDisfonksiyonu

Abdominal obezitede yağ dokusu aktif bir endokrin organ gibi davranarak bir çok aktif metabolik ürün salgılamaktadır. Bu ürünler arasında hormonlar, sitokinler, vazoaktif maddeler vb. sayılabilmektedir. Çok masum olmayan bu metabolitler insülin direncine ve endotel fonksiyon bozukluğuna (disfonksiyon) neden olarak kardiyovasküler ve renal sistemi kötü yönde etkilediği gibi inflamatuvar yanıt oluşumunu da artırmaktadır. Bu tabloya bağlı olarak KVH ve DM gibi ciddi hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

Endotel fonksiyonunun normal işleyişi bir çok unsurun denge halinde işlemesi ile sağlanmaktadır. Vazokonstriktörler - vazodilatatörler, büyümeyi uyaran - baskılayan faktörler gibi unsurlarda var olan dengenin bir tarafa kayması ise endotel disfonksiyonu ile sonuçlanmaktadır.

İnsülin direnci geliştiğinde normalden daha çok insülin salınması damar düz kas hücrelerinin fonksiyonlarını etkilemektedir. Bununla ilişkili olarak nitrik oksit (NO) üretiminin azalması ile de endotel hücresinde aterosjenik zemin oluşabilmektedir.

Benzer olarak insülin direnci gelişen bireylerde adipoz dokudan TNF- α salınımı artmaktadır. Beraberinde endotelial NO sentaz aktivitesinde azalma gözleendiği için endotel işlevi bozulmaktadır (20,21).

Hiperkoagülabilite

Metabolik sendromda pıhtılaşma faktör düzeyleri (faktör VII, Fibrinojen vb) artmaktadır. Bununla birlikte fibrinolitik yollar ise inhibe olmaktadır. Benzer olarak endotel disfonksiyonuna dislipidemi tablosu da eşlik edince trombosit kümeleşmeleri (agregasyon) artmaktadır. Bu durum da arteriyel ve venöz sistemde tromboz gelişme riskini tetiklemektedir. Beraberinde KVH riskinde artış gözlenmektedir.

KAYNAKÇA

1. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16(5):442-3.
2. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9(3):237-52.
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
5. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002;90(5A):3G-10G.
6. Schinner S SW, Bornstein SR, et al. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med.* 2005;22:674-82.
7. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta.* 2007;375(1-2):20-35.
8. Sigma Aldrich. Cell Signaling & Neuroscience. 12/04/2011. Insulin Pathway. <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/cell-biology/learning-center/pathway-slides-and/insulin-pathway.html>. [14.05.2011].
9. Florke RR, Schnaith K, Passlack W, Wichert M, Kuehn L, Fabry M, et al. Hormone-triggered conformational changes within the insulin-receptor ectodomain: requirement for transmembrane anchors. *Biochem J.* 2001;360(Pt 1):189-98.

10. Henry RR. Insulin resistance: from predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2003;25 Suppl B:B47-63.
11. Hunt KJ, Heiss G, Sholinsky PD, Province MA. Familial history of metabolic disorders and the multiple metabolic syndrome: the NHLBI family heart study. *Genet Epidemiol.* 2000;19(4):395-409.
12. Lee KE, Klein BE, Klein R. Familial aggregation of components of the multiple metabolic syndrome in the Framingham Heart and Offspring Cohorts: Genetic Analysis Workshop Problem 1. *BMC Genet.* 2003;4 Suppl 1:S94.
13. Bloomgarden ZT. The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care.* 2004;27(2):602-9.
14. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2):171-6.
15. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287(3):356-9.
16. McLaughlin T AG, Abbasi F, Lamendola C, et al. Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism.* 2004;53(4):495-9.
17. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes.* 1997;46(1):3-10.
18. Zhang Z, Xue HL, Liu Y, Wang WJ. Yi-Qi-Zeng-Min-Tang, a Chinese medicine, ameliorates insulin resistance in type 2 diabetic rats. *World J Gastroenterol.* 2011;17(8):987-95.
19. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes.* 2003;52(7):1655-63.

20. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(2):84-9.

21. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):293-300.

BÖLÜM IV

Gebelikte Meydana Gelen Biyokimyasal Değişiklikler

Elif DEMİR¹

Giriş

Gebelik (hamilelik), bir veya daha fazla yavrunun (embriyo veya fetüsün) kadının rahminde döllenmesi ve gelişmesi anlamına gelir. Anne adayına farklı trimesterlerde bir dizi fiziksel, fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler eşlik eder; bunların bir kısmı geçici, bir kısmı hamileliğin sonlanmasından sonra bile belirli bir süre devam ederken bir kısmı da kalıcıdır. Meydana gelen değişiklikler kadının vücudundaki tüm organ sistemlerini etkilemektedir (Pillay & ark., 2016). Hamilelik, kadının son adet döneminin ilk gününden başlayarak genellikle 40 hafta süren gebelik dönemi olarak da bilinir. Ayrıca her biri üçer ay süren birinci, ikinci ve üçüncü olmak üzere üç trimestere bölünmüştür. 1. trimesterde (0-13. haftalar arası), plasenta aracılığı ile beslenen ve amniotik sıvı ile korunmakta olan

¹ Doç. Dr, Harran Üniversitesi

embriyoda hızlı bir şekilde hücre bölünmesi, değişim ve büyüme olur. 13. haftada fetüs yaklaşık 13 g ağırlığında ve 8 cm uzunluğundadır 13-26 haftalar arası 2. trimesterdir. Bu dönemde fetal büyüme hızlıdır. 2. Trimesterin sonunda fetüs 700 g ve 30 cm'dir. 26-40. haftalar arası dönem olan 3. Trimesterde organların prenatal maturasyonu tamamlanır. Bu trimesterde büyüme hızı yavaşlar. 3. trimesterin sonunda fetüs yaklaşık 3200 g ve 50 cm'dir. 37-42. haftalar arasına term denir (Edward & ark., 2006).

Gebelik annenin yalnızca pelvik organlarında değil, bütün vücudunda değişikliklere neden olan bir faktördür. Fetüsün fizyolojisi erişkininkinden farklıdır, ama annenin sistemleriyle etkileşerek, anne vücudunda uyum yaratıp işlev değişikliklerine neden olur. Gebeliğe uyum sağlanması anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal karmaşık mekanizmalar sonucunda gerçekleşmektedir. Bu süreç fertilizasyonla başlamakta ve tüm gebelik boyunca devam etmektedir. Bunu sağlayan fizyolojik uyarıların pek çoğu fetüs veya fetal dokulardan kaynaklanmaktadır (Buyru, 2001).

Plasenta, maternal ve fetal sirkülasyonları birbirinden ayırır, fetüsü besler, atık ürünleri uzaklaştırır ve gebelik için hayati olan hormonların sentezini yapar. Plasentanın ürettiği protein yapısındaki major hormonlar koryonik gonadotropin (hCG: Human Chorionic Gonadotropin) ve plasental laktojendir. hCG, plasenta gebeliği sürdürmeye yetecek düzeyde progesteron üretmeye başlayınca dek, korpus luteumu desteklemektir. β -hCG implantasyonu izleyen ilk birkaç gün içinde kanda saptanabilir (gebelik testi olarak bilinir). İlk trimesterin sonuna doğru kanda doruk düzeyine ulaşır daha sonra giderek düşer. Steroidler ise progesteron, estradiol, estriol ve estrondur. Bunların ürünlerini maternal sirkülasyona sekrete eder. Çok az bir kısmı fetal sirkülasyona ulaşır. Plasental kütle arttıkça hormon üretimi de artar. Gonadotropin, overin progesteron üretimini stimüle ederek menstruasyonu önler ve böylece gebelik korunur. Plasental laktojen, human PL (hPL) veya human chorionic somatomammotropin (hCS) de denir. PL potent büyüme ve laktojenik özellikler gösterir. Çok miktarda estrojen termde

üretilmektedir. Plasentada 17 α -hidroksilaz enzimi bulunmadığından overlerden farklı yollarla estrojen üretilir. Uygun endometrial gelişim, uterin büyüme, uterus kan akımının sağlanması ve uterusun doğum için hazırlanması estrojenler ve progesteronlar sayesinde olur. Amniotik sıvı ise, fetüsün sabit sıcaklıkta kolayca hareket edebileceği ve onu hasardan koruyan bir sıvı olarak fonksiyon görür. Hacmi ve kimyasal bileşimi dar sınırlar içinde kontrol edilen dinamik bir ortamdır (Edward & ark., 2006).

Normal fizyolojik bir süreç olan gebelikte vücudun bütün sistemleri etkilenir. Gebelikte görülen kas-iskelet sistemi değişiklikleri nedeniyle gebenin yaşam kalitesi etkilenir, belirli postürdeki iş yükü ve bedensel güçte değişiklikler olur (Hamamcı & ark., 1992). Gebelik sırasında fetal iskeletin oluşumu ve meme dokusunun laktasyona hazırlanması için kalsiyum metabolizmasıyla ilgili fizyolojik hormonal değişiklikler gerçekleşir. Bu dönemlerde kemik mineral yoğunluğunda azalma olup olmadığı çeşitli çalışmacılar tarafından araştırılmıştır (Wisser & ark., 2005). Gebelik ve laktasyon kemik yıkımını uyaran güç olarak fark edilmiştir (Marta & ark., 2004). Ward ve ark. ayrıca femur trokanteri, boynu, radius ve total iskelette kemik kaybı tanımlamıştır (Ward & ark., 2005). Gebelik sürecinde kemik yoğunluğunun azalmasıyla sonuçlanan kemik turnover artışını gösteren kanıtlar mevcuttur (Harrast & Kalkwarf, 1988; Raisz, 1999; Cross & ark., 1995). Kemik yıkımı özellikle 3. trimesterde artmıştır. İntrauterin dönemde fetal kalsiyum-fosfor transportunun %80'i özellikle 3. trimesterde gerçekleşmektedir (Berseth & Abrams, 1995).

Gebelikte kalp yükünün artmasının nedeni, dokuların oksijen gereksiniminin fazlaşmasıdır. Fetüsün vücudu ve organları hızla büyür; dokularının hacim birimi başına oksijen tüketimi, anne dokularına kıyasla daha yüksektir. Kalp debisi önce gebeliğin 8. haftasına kadar %20 artar, daha sonra %40'a kadar yükselir ve maksimum artış gebeliğin 20-28. haftalarında görülür. Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızında da artış görülür (Pillay & ark., 2016; Sharma & ark., 2018). İlk iki trimesterde kan basıncı normalin altındadır ancak üçüncü trimesterde normale döner. Kardiyovasküler

değişikliklere nitrik oksit, östradiol ve prostaglandinler aracılık eder (Sibai & ark., 2005).

Biyokimyasal Değişiklikler

Metabolizma hızı hamilelik boyunca yavaş yavaş %15-20 oranında artar. Birinci ve ikinci trimesterde enerji ihtiyacında belirgin bir artış olmadığı varsayılırken, üçüncü trimesterde enerji ihtiyacı günde yaklaşık 200 kcal kadar artmaktadır (Tanentsapf & ark., 2011). Pankreas β hücrelerinde hiperplazi nedeniyle yüksek insülin düzeyi, gebeliğin erken döneminde insülin duyarlılığında artış, ardından ikinci ve üçüncü trimesterde insülin direnci ortaya çıkar. Bu etkilere plasental laktojen, prolaktin, büyüme hormonu, kortizol ve progesteron gibi diyabetojenik hormonlar aracılık eder. Bunlar da insülin sinyaline müdahale ederek insülin direncini tetiklerler. Ancak açlık glikozu, artan glikojen depolaması, Azalan hepatik glikoz oluşumu ve Fetüs tarafından artan kullanım nedenlerinden dolayı düşük kalır. Gebelikte farklı trimesterlerde glukoz toleransında değişiklik olur. Gebelikte glukoz toleransı, glukoz yükü veya glukoz alımı ile doğru orantılıdır. Hamileliğin erken döneminde glikoz toleransı normaldir ve insülin salgılanması glikoz yüküne bağlıdır (Edward & ark., 2006; Butte, 2000). Genellikle gebeliğin erken dönemlerinde açlık kan şekeri düzeyi %10-20 oranında düşer (Brown & Whitworth, 1992). Karaciğer Gebeliğin birinci, ikinci ve üçüncü trimesterinde glikoz üretimi artar ve bu da büyüyen fetüsün enerji ihtiyacının karşılanmasına yardımcı olur.

Kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliseritler ve serbest yağ asitleri gibi serum lipitleri artar. LDL plasental steroidogenez için önemlidir. Geç gebelik dönemlerinde albümin yaklaşık 3.4 g/dl ye düşerken plazma globin konsantrasyonu hafif artış gösterir. Amino asitler büyüyen fetüs tarafından da aktif olarak alınır. Depolanan yağlar enerji kaynağı olarak kullanıldıkça protein katabolizması azalır (Edward & ark., 2006; Brizzi & ark., 1999).

Gebelikte östrojen ve progesteronun böbrekler üzerindeki etkileri nedeniyle, plazma hacminin yaklaşık %45 oranında artmasına neden olur. Bu hormonlar renin salınımını uyararak Rennin anjiyotensin aldosteron sistemini aktive ederek sodyum ve suyun tutulmasını sağlar. Gebelikte su ve sodyum tutulumunda artış ve plazma hacminde artış, serum sodyumunda 3-5 mmol/l azalmaya neden olur.

Eritropoetin seviyesindeki artış, ikinci trimesterin sonuna kadar toplam kırmızı hücre kütlelerini %20 oranında artırır ancak kırmızı hücre kütlelerindeki artış, plazma hacmine kıyasla nispeten küçük olduğundan hemoglobinin konsantrasyonu bu kadar ciddi değişiklikler göstermez (Whittaker & ark., 1996). Trombosit sayısı hamilelik sırasında düşme eğilimindedir. Ancak ortalama eritrosit hacminde ve ortalama eritrosit hemoglobinin konsantrasyonunda herhangi bir değişiklik yoktur. Hamilelik sırasında serum demir düzeyi düşer ve toplam demir bağlama kapasitesi artar. Pıhtılaşma faktörleri (VIII, IX, X gibi) ve fibrinojen artarken fibrinolitik aktivite azalır (Pillay & ark., 2016).

Hamilelik sırasında kan hacmi ve kalp debisinin artmasıyla birlikte glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal kan akışı %50-60 oranında artar. Yirminci haftada GFR 170 ml/dk/1.73 m² ye yükselir. GFR'deki artışa tübüler geri emilimin kolaylaşması da eşlik eder. Üre, kreatinin ve ürik asit klirensi artar ve buna bağlı olarak bu analitlerin serum konsantrasyonları azalır. Termde GFR normal değerlerine ulaşır. GFR'nin artmasına bağlı olarak renal eşik düşer ve 1000 mg/güne kadar glikozüri görülür. Protein kaybı 300 mg/güne kadar yükselebilir. Ayrıca böbreklerin boyutu artar ve ureterler daha uzun, daha kavisli hale gelir ve artık idrar hacmi artar (Chapman & ark., 1998; Davison & Dunlop 1980; Smaill & Vazquez, 2015). Hamilelik sırasında, Kan hacmindeki artışa bağlı olarak serum ozmolalitesi azalır. Gebeliğin 10. haftasında en düşük düzeyine ulaşabilir (Schrier, 1988; Brown & Whitworth, 1992).

Gebelikte annenin bütün endokrin organları değişikliğe uğrar. Prolaktin, konsepsiyonu izleyen birkaç gün içinde prolaktin üretim

oranı artar. Prolaktin, plasentadan su geçişini ve dolayısıyla fetüsün elektrolit ile su dengesini etkiler. Daha sonra ise, hem salgılanmasını başlatarak hem de sürmesini sağlayarak, süt üretimine katkıda bulunur. Gebelikte prolaktin üreten hücrelerin hipertrofisi nedeniyle hipofiz bezi büyür (Prager & Braunstein, 1995).

Artan östrojen ve progesteron düzeylerine bağlı olarak luteinleştirici hormon (LH) ve follüküler stimulan hormon (FSH) düzeyleri ciddi biçimde düşer. Kortizolün hepatik klirensi azalır. Tiroksin-bağlı protein (TBG) büyük oranda artar. Adrenokortikotropik hormon ACTH, melanosit uyarıcı hormon ve prolaktin düzeyleri de artar. Benzer şekilde hamilelikte büyüme hormonu ve oksitosin düzeyleri artarken antidiüretik hormonu ADH düzeyi değişmez (Pillay & ark., 2016). Ancak düşük sodyum nedeniyle osmolalitenin azalması, (ADH) kolaylaştıran osmoreseptörlerin sıfırlanmasına ve susuzluğa neden olur (Linheimer & ark., 1991).

Yüksek östrojen düzeylerine bağlı olarak tiroid bağlayıcı globulin düzeyinde artış olur, bu da gebeliğin ilk yarısında T4 ve T3 düzeyinde artışa neden olurken serbest T4 hafif azalır. İlk trimesterde serum tiroid stimulan hormonu (TSH) konsantrasyonları azalır. TSH üretimi ilk trimesterden sonra uyarılır. TSH'deki artış, iyot eksikliğini gösterebilir. Bu nedenle dünya sağlık örgütü, gebelik döneminde iyot alımının artırılmasını önermektedir (Monahan & ark., 2015). Gebelikte iyot düzeyi korunmalıdır. Böylece hamileliğin artan talebini karşılamak için yeterli miktarda tiroid hormonu üretimi sağlanır. Benzer şekilde fetüsün uygun şekilde büyümesini sağlamak için kalsiyum ihtiyacı da yüksektir. Kalsiyum ihtiyacı gebeliğin 12. haftasında iki katına çıkar. 1,25-dihidroksivitamin D artar, kalsitonin değişmez. Böylece gelişmekte olan fetüs için kalsiyum sağlanmış olur. Maternal dolaşımdaki serum kalsiyum seviyeleri, bağırsak emilimindeki değişiklikler yoluyla paratiroid hormonu ve kalsitonin tarafından korunur (Rasmussen & Nielsen, 1988).

Adrenal bez mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenler üretir. Rennin anjiyotensin aldosteron sisteminin

uyarılması, aldosteron düzeyinde birinci ve üçüncü trimesterde sırasıyla 3 kat ve 10 kat artışa neden olur (Elsheikh & ark., 2001). Adrenal korteks, asetat ya da kolestroiden kortizol sentezler. Gebelikte bağlayıcı globülin konsantrasyonundaki artış yüzünden toplam plazma kortizol düzeyi ile birlikte adrenokortikotropik hormon miktarında da artış olur. Kortizol, kortikosteroid bağlayıcı globulin ve adrenokortikotropik hormon seviyeleri de artar (Yorke & ark., 2017). Kortizol, lipogenezi ve yağ depolamayı destekler. Kortizol aynı zamanda kan şekerinin yükselmesine neden olan hiperglisemik bir hormondur (Hughes & ark., 2016).

Gebelik her üç trimesterde de çeşitli fizyolojik, biyokimyasal ve fiziksel değişikliklerin eşlik ettiği bir durumdur. Meydana gelen değişiklikler kadının vücudundaki tüm organ sistemlerini etkilemektedir. Bu süreç fertilizasyonla başlamakta ve tüm gebelik boyunca devam etmektedir. Gebeliğe uyumun sağlanması ise anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal karmaşık mekanizmalar sonucunda gerçekleşmektedir.

KAYNAKÇA

Berseth CL, Abrams SA. (1998). *Osteopenia of Prematurity*. In Tausch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. Seventh edition. Philadelphia: WB Saunders, 970-975.

Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, et al. (1999). Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*.181:430-34.

Brown MA, Whitworth JA. (1992) The kidney in hypertensive pregnancies-victim and villain. *Am J Kidney Dis*. 20:427-42.

Butte NF.(2000). Carbohydrates and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 71:1256-261.

Buyru F. (2001). Uterusta Gebelik için Oluşan Değişimler, Hormonal Uyarılara Yanıt. *Perinatoloji Dergisi*. 9: 1-5.

Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, Johnson A, Osorio F, Goldberg C, Moore LG, Dahms T, Schrier RW. (1998). Temporal relationship between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int*. 54:2056-2063.

Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE. (1995). Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: A longitudinal study. *Am J Clin. Nutr*. 61: 514 –523.

Davison JM, Dunlop W. (1980). Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int*. 18:152-161.

Edward R.Ashwood, George J. Knight. *Clinical Chemistry of Pregnancy*. In Carl A. Burtis, Edward R.Ashwood, David E. Bruns. (2006). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, Philadelphia: Elsevier Saunders. 2153-2161

Elsheikh A, Creatsas G, Mastorakos G, Milingos S, Loutradis D, Michalas S. (2001). The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 264:182-85.

Hamamcı N, Cengizlier J, Bellekçi E. (1992). Gebede Postural Değişiklikler. *Yeni Tıp Derg.* 9: 13-17.

Harrast SD, Kalkwarf HJ. (1998). Effects of gestational age, maternal diabetes and intrauterine growth retardation on markers of fetal bone turnover in amniotic fluid. *Calcif Tissue Int.* 62:205–208.

Hughes RC, Rowan J, Florkowski CM. (2016). Is there a role for HbA1c in pregnancy? *Curr Diab Rep.*16:5.

Linheimer MD, Barron WM, Davison JM. (1991). Osmotic and volume control of vasopressin release in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 17:105-11.

Martha M. Tellez-Rojo, Mauricio Hernandez-Avilla, Hector Lamadrid-Figueroa, et al. (2004). Impact of Bone Lead and Bone Resorption on Plasma and Whole Blood Lead Levels During Pregnancy. *American Journal of Epidemiology.* 160: 668-678.

Monahan M, Boelaert K, Jolly K, Chan S, Barton P, Roberts TE. (2015). Costs and benefits of iodine supplementation for pregnant women in a mildly to moderately iodine-deficient population: a modeling analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3:715-22.

Pillay S, Piercy CN, Tolppanen H, Mebazaa A. (2016). Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 27:89-94.

Prager D, Braunstein G. (1995). Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 24:1-14.

Raisz LG. (1999). Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clinical Chem.* 45:1353–1358.

Rasmussen PE, Nielsen FR. (1988). Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 27:249-59.

Sharma, P., Singh, A., Mahopatra, T. K., Kumar, P., & Shrestha, S. (2018). Physical physiological and biochemical changes during pregnancy. *Santosh University Journal of Health Sciences*, 4(2), 58-62.

Schrier RW. (1988). Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephritic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Med*. 319:1065-72.

Sibai B, Dekker G, Kupfermanc M. (2005). *Pre-eclampsia*. *Lancet*. 365:785-99.

Tanentsapf I, Heitmann BL, Adegboye AR. (2011). Systematic review of clinical trials on dietary interventions to prevent excessive weight gain during pregnancy among normal weight, overweight and obese women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 11:2-12.

Ward AK, Adams JE, Mughal MZ. (2005). Bone status during adolescence, pregnancy and lactation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 17: 435-439.

Wisser J, Florio I, Neff M, et al. (2005). Changes in bone density and metabolism in pregnancy *Acta Obstet Gynecol Scand*. 84: 349-354.

Whittaker PG, Macphail S, Lind T. (1996). Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 88:33-39.

Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, Kantanka OS. (2017). Screening for Cushing Syndrome at the Primary Care Level: What Every General Practitioner Must Know. *Int J Endocrinol*. 1-7.

BÖLÜM V

Sirkadiyen Ritim, Kronoterapi ve Kanser

Esmâ ÖZMEN¹
Durmuş AYAN²

Giriş

Günlük hayatımızda maruz kaldığımız başlıca ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual ritimler olmak üzere dört tip ritim vardır. Günde birden fazla döngüsü olan ritimlere ultradiyen ritimler, bir günden fazla süren, haftalar ya da aylar süren ritimlere infradiyen ritimler, yaklaşık bir yıllık ritimler ise Sirkannual ritimler olarak adlandırılmaktadır. Latince kökenli sirkadiyen, circa=yaklaşık ve dies=gün kelimelerinden oluşmaktadır ve diğer ritimlerden farklı olarak bir gün sürer (Kocar & Elçioğlu, 2022;

¹ Araş. Gör, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyokimya AD

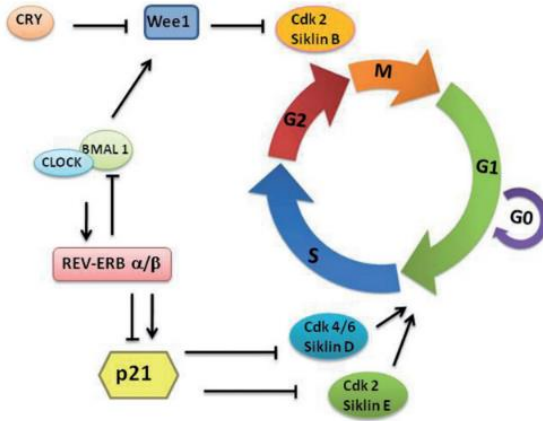
² Doç. Dr, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyokimya AD

Özbayer, 2011). Daha net açıklamak gerekirse hem biyokimyasal hem fizyolojik hem de davranışsal ritimlerin 24 saatlik zaman dilimi içerisinde tekrar etmesi, sirkadiyen ritim terimi olarak ifade edilir.

Sirkadiyen ritmi üretme ve düzenlemeden sirkadiyen zamanlama sistemi sorumludur. Ayrıca uyku-uyanıklık döngüsü, büyüme hormonu, kortizol ve melatonin gibi bazı hormonların salgılanması, vücut ısısı değişimine karşı düzenlemeden de sirkadiyen zamanlama sistemi sorumludur. Bu sistem hipotalamusun suprikiyazmatik çekirdeğinde bulunan temel sistemdir, ancak karaciğer, pankreas, bağırsaklar, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer periferel dokularda (Periferel saat), vücut hücrelerinde ve beynin diğer kısımlarında da sirkadiyen zamanlama sistemi bulunmaktadır (Kartlaşmış vd., 2017; Poggiogalle vd., 2018; Zhang vd., 2015). En belirleyici ve en iyi bilinen sirkadiyen ritim insanda uyku uyanıklık döngüsüdür (Akıncı & Orhan, 2016). Ancak moleküler düzeyde de düzenleme vardır. Birçok canlı organizmada gerçekleşen 24 saatlik çevresel faktörlere cevabı, fizyolojik ve davranışsal olayların kontrolünü sirkadiyen ritim, moleküler seviyede transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüleri ile sağlar. Burada transkripsiyon-translasyon ile kontrolde görevli çekirdek saat genleri “circadian locomotor output cycles kaput” (CLOCK), “brain and muscle arly hydrocarbon receptor nuclear antigen 1” (BMAL1), “Period” (Per 1, 2, ve 3), “Cryptochrome” (Cry 1 ve Cry 2) ve bu genlerin transkripsiyon ürünleri ile gerçekleştirir (Ko & Takahashi, 2006; Lowrey & Takahashi, 2004). Sirkadiyen ritimdeki olumsuz değişimler sirkadiyen ritim genlerinde değişikliklere yol açabilir, yani bu genlerin düzenlenmesinde ve hücre çoğalmasında görevli olan protein salınımında bozulmalara Sirkadiyen ritimdeki değişiklikler sebep olmaktadır.

Sirkadiyen ritim ile ilgili birtakım mekanizmalar tümör baskılanması, hücre döngüsü ve DNA hasarlanmasına yanıt açısından önemli olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla Sirkadiyen ritimdeki değişiklikler ile tümör oluşumu, kanserin ilerlemesi gibi birçok patolojik durum meydana gelmektedir (Savvidis & Koutsilieris, 2012).

Moleküler ritimler hem bir proteinin ekspresyonu hem de inhibisyonunda etkin olarak rol almaktadır. Ancak bu mekanizmalar oldukça hassas bir şekilde düzenlenmiştir. Sirkadiyen saatler ve hücre döngüsü her ne kadar farklı mekanizmalar olarak görülse de her iki döngü birbiri ile yakından ilişkilidir. Sirkadiyen saat mutasyonlarının oluşması hücre döngüsünde etkili proteinlerin ekspresyon düzeyleri değiştirmektedir. Gap1, DNA sentezi (S), Gap2, G0 ve mitoz aşamalarından oluşan hücre döngüsü Şekil-2’de gösterildiği gibi sirkadiyen ritim genleri ile ilişkili çoklu bağlantılar ile düzenlenmektedir (Gery vd., 2006; Hunt & Sassone-Corsi, 2007; Ishida, 2007; Özbayer & Değirmenci, 2011).



Şekil 1. Hücre döngüsü aşamaları ve sirkadiyen saat genleri arasındaki bağlantı noktaları (Özbayer & Değirmenci, 2011)

Sirkadiyen ritim özellikle ışık, melatonin, sıcaklık gibi dış faktörlerden etkilenmekte ve değişime uğramaktadır. Modern yaşamın insanlara gösterdiği vardiyalı çalışma saatleri, gece çalışma ve uzun mesailer, uzun mesafeli uçak seyahatleri sonucu jet lag, gece yeme sendromu ve uykusuzluk problemleri içsel ritimde değişiklik yaratabilir (Aydoğdu & Akbulut, 2020; Başak & BALCI, 2021; Feng & Lazar, 2012; SÖZLÜ & ŞANLIER, 2017). ÇKJGenel olarak sirkadiyen ritimdeki ve sirkadiyen ritim genlerindeki

değişiklikler sonucunda insülin direnci, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, sindirim sistemi hastalıkları, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların görülme riski artmaktadır (Aydoğdu & Akbulut, 2020; Başak & BALCI, 2021; Feng & Lazar, 2012; SÖZLÜ & ŞANLIER, 2017). Tüm bu hastalıklar arasında kanser dikkat çekmektedir. Özellikle meme, kolorektal, karaciğer ve akciğer kanserlerinin sirkadiyen ritim ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu kanserler dışında over kanserli hastalarda sirkadiyen ritim değişiklikleri bulunmuş ve bunun genellikle tümör artışı ve/veya genel durumun kötüleşmesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Lévi, 2001). Pankreas kanseri, tedavisi en zor kanserlerden birisi olup, sağ kalım oranı diğer kanserlere göre oldukça düşüktür. Sirkadiyen ritim genlerinin hücresel düzenlemede önemli olduğundan pankreas kanserinde bu genlerin değişimine odaklanılmıştır. Bu kanserde sirkadiyen ilişkili birkaç genin ekspresyonunun azaldığı ve pankreatik tümörlerde sirkadiyen ritmin bozulduğu belirlenmiştir (Keskin, 2020; Pogue-Geile vd., 2006). Kanser türleri ile sirkadiyen ritim arasındaki ilişkinin moleküler, genetik ve biyokimyasal olarak incelenmesi tedaviye yönelik yeni stratejilerin oluşturulmasına temel oluşturacaktır.

SİRKADİYEN RİTİM VE MEME KANSERİ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser olmasının yanı sıra dünya genelinde de en yaygın görülen kanser türlerinden biridir. Hatta her dört kanser vakasından biri meme kanseridir (Blondeaux vd., 2023). Sirkadiyen saat genlerinin ifadesi ve düzenlenmesi, meme bezi gelişimi ve farklılaşması gibi çeşitli süreçler için önemlidir (Li vd., 2013). Fareler üzerinde yapılan çalışmalar, çekirdek saat genlerinin, meme bezinin gelişimi ve farklılaşması sırasında farklı mRNA ekspresyon düzeyleri sergilediğini göstermiştir (Oh vd., 2010). Bu, saat genlerinin ekspresyonunun sabit olmadığını, ancak meme bezi gelişiminin farklı aşamalarında değiştiğini göstermektedir. İnsan epitel hücrelerinde araştırmacılar, emzirme döneminde ritmik salınımlar

gösteren test edilen 14.070 genden 1.029 gen tanımladılar. Bu genlerin bazılarının sabahları daha yüksek ekspresyon seviyelerine sahip olduğu bazılarının ise akşamları daha yüksek ekspresyon seviyelerine sahip oldukları gözlenmiş. Bu, bu genlerin ekspresyonunun, muhtemelen vücudun sirkadiyen ritminden etkilenen 24 saatlik bir döngüde değiştiğini gösterir. Yani saat genlerinin ekspresyon seviyeleri sabit değildir, meme dokusunun gelişim aşaması ve hücre dışı mikro çevre gibi farklı faktörlere bağlı olarak değişebilir. Bu, saat gen ekspresyonunun düzenlenmesinin hem meme dokusundaki içsel faktörlerden hem de çevredeki dış faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Saat gen ekspresyonundaki değişkenliğin normal meme biyolojisi üzerinde etkileri olabilir ve potansiyel olarak kanserli durumların gelişimine katkıda bulunabilir. Saat genlerinin göğüs biyolojisindeki çeşitli süreçlerin düzenlenmesinde önemli rolü göz önüne alındığında, saat gen ekspresyonundaki bozulmaların veya anormalliklerin zararlı etkileri olabileceği varsayılmaktadır. Saat genlerindeki bozulmalar, göğüs dokusunun normal işleyişinde bozulmalara yol açabilir ve potansiyel olarak gelişimini, farklılaşmasını ve genel homeostazını etkileyebilir. Ayrıca, saat gen ekspresyonundaki değişiklikler de göğüs kanserinin gelişimine veya ilerlemesine katkıda bulunabilir ve saat genlerinin göğüs biyolojisindeki rolünü anlamamanın önemini vurgulamaktadır (Blakeman vd., 2016; Li vd., 2013).

SİRKADİYEN RİTİM VE KOLOREKTAL KANSER

Kolorektal kanser, en yaygın sindirim sistemi kanserlerinden biri olup kolon veya rektumda başlayan kanser çeşididir. Dünya genelinde dördüncü en ölümcül kanser olan önemli bir küresel sağlık sorunudur.

Karsinogenez, metabolizma, proliferasyon, DNA hasarı ve onarımı, apoptoz gibi hücresel süreçlerin bozulmuş kontrolüne bağlı olarak meydana gelir. Hücre, doku, organ ve vücut fiziolojisi, saat gen mekanizması aracılığıyla çalışan biyolojik saatlerin yönlendirdiği periyodik dalgalanmalarla karakterizedir (Mazzocchi vd., 2014). Moleküler saat mekanizmalarının ve hücresel

mediyatörlerin işlev bozukluğu tümörjenezde rol oynar ve kanser hastalarında saat genlerinin ekspresyonunun değiştiği bilinmektedir. Yani kanser hastalarında, biyolojik saatlerin düzgün çalışmadığını gösteren genellikle saat genlerinin anormal bir ifadesi söz konusudur. Sirkadiyen ritimin değişmesinde pek çok faktörün rolü vardır. Özellikle yapılmış epidemiyolojik çalışmalar, sirkadiyen bozulmanın, yani bedensel temporal organizasyonun değişmesinin bir kanser risk faktörü olduğunu ve vardiyalı çalışanlarda kolorektal neoplastik hastalık insidansının arttığını göstermiştir. Uyku-uyanıklık döngülerini ve diğer fizyolojik süreçleri içeren vücudun doğal 24 saatlik ritminin bozulması kanser için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Zaten vardiyalı çalışanlarda kolorektal kanser insidansının yüksek olması ve kolorektal kanserin Sirkadiyen saatteki bozulmalarla yakından bağlantılı olduğunu göstermektedir (Bishehsari vd., 2020; Papantoniou vd., 2018; Shi vd., 2020). Klinik araştırmalar, sirkadiyen ritmin bozulmasının kolorektal kanser ilerlemesini hızlandırdığını göstermiştir (Innominato vd., 2009; Lévi vd., 2014). Hatta bir çalışmada sirkadiyen ritim kaybının, kolorektal kanser başlangıcını güçlendirdiği de gözlenmiştir. Kolorektal kanser dokularında bazı sirkadiyen saat genlerinin anormal ekspresyonlara sahip olduğu ve özellikle Period (Per) genes ,Cryptochrome (Cry), brain and muscle ARNT-like-1 ARNT1 (BMAL1) ve circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK) dahil olmak üzere saat genlerinin kolorektal kanser ilerlemesini etkileyebileceği öne sürülmüştür. Bu genlerin sirkadiyen ritmi düzenlemede ve vücudun iç saatini korumada rol oynayan genler olduğu bilinmektedir. Yani bu spesifik saat genlerinin kolorektal kanserinin vücutta nasıl geliştiği ve ilerlediği konusunda rol oynayabilir (Stokes vd., 2021).

SİRKADİYEN RİTİM VE KARACİĞER KANSERİ

Karaciğer, moleküllerin parçalanması ve sentezi, zararlı maddelerin detoksifikasyonu ve kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli metabolik süreçlerde görevli, vücutta genel denge ve stabilitenin korunmasında (homeostaz) rol oynayan önemli bir organdır. (Mukherji vd., 2019) Tüm bu

fonksiyonlarının yanı sıra 24 saatlik bir döngüyü takip eden ve çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenleyen biyolojik süreçler olan sirkadiyen ritimlerden etkilenir.(Ayan & Cagatay, 2023) Özellikle hepatik metabolizma ile ilgili olarak karaciğer homeostazı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Karaciğerde görevli moleküllerin %50'sinden fazlası sirkadiyen bir ritim sergiler ve seviyeleri gün boyunca değişkenlik gösterir (Ayan & Cagatay, 2023; Mukherji vd., 2019). Sirkadiyen ritimler yine spesifik genler tarafından düzenlenir. Karaciğer merkezi ve periferik saatlerden etkilenirken, sirkadiyen ritim sergileyen moleküllerin yaklaşık%10'u özerk olarak ifade edilir. Yani bu moleküllerin % 10'unun yalnızca vücuttaki diğer saatlerden gelen sinyallere bağlı olmadığı, daha ziyade karaciğerdeki iç mekanizmalar tarafından düzenlendiği anlamına gelir. Karaciğer saati ve metabolizma arasındaki ilişki ve etkileşim, sirkadiyen fosforilasyon adı verilen bir süreçle düzenlenir. Fosforilasyon ile MAPK (mitojenle aktive protein kinaz) ve mTOR (rapamisin memeli hedefi) yolları dahil olmak üzere çoklu sinyal yollarının aktivasyon ve inhibisyonu gerçekleştirilir (Cai vd., 2021; Mukherji vd., 2019). Karaciğerde sirkadiyen fosforilasyonda da önemli bir organdır ve hücre büyümesinde, çoğalmasında rol alan çeşitli yolakların düzenlenmesinde görev alır. Sirkadiyen saatin genetik faktörler veya çevresel etkiler yoluyla bozulması metabolik hastalıklara yol açabilir veya karaciğer patolojilerini kötüleştirir. Bu, saat sisteminin hepatik metabolizmayı düzenlemede ve genel karaciğer sağlığını korumadaki önemli rolünü vurgular (Costa vd., 2023).

Karaciğer kanseri, 2010 yılında küresel olarak en sık görülen altıncı kanser türü olarak bildirilmiştir. Hem erkekler hem de kadınlar için kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni olarak dikkat çekmektedir. Hatta erkeklerde kanser ölümlerinin en yaygın ikinci nedenidir. En yaygın primer karaciğer kanseri hepatositlerde başlayan Hepatoselüler karsinomdur (HCC). HCC oluşumuna yol açan pek çok faktör olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler arasında özellikle sirkadiyen saatin bozulması, obezite ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) HCC gelişimine

katkıda bulunan potansiyel faktörler olduğu bildirilmiştir. Düzensiz uyku düzenleri veya gece vardiyası çalışması gibi sirkadiyen saatin bozulması, kanser de dahil olmak üzere çeşitli sağlık durumlarının riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. NAFLD ve obezite, gece vardiyasında çalışanlar veya uyku dispnesi olan kişiler gibi uyku düzenlerinde bozulmalar olan bireylerde sıklıkla görülen bir durumdur. Uyku zamanlamasındaki bu bozulma genellikle “sosyal jet lag” olarak adlandırılır. Sosyal jet lag, kanser de dahil olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklar için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Sirkadiyen ritmin karaciğer kanserine etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için hepatoselüler karsinom (HCC) fare modelinde çalışılmıştır. Sirkadiyen bozulmanın, sempatik sinir sistemindeki işlev bozukluğu ve kolestaz (safra akışının bozulduğu bir durum) yoluyla kurucu aldosteron reseptörünü (CAR) aktive ettiği bulunmuştur (Cave vd., 2016). Sirkadiyen bozulma sonucu olarak CAR'nin aşırı eksprese olduğu ve bu aşırı ifadenin karaciğer tümörlerinin gelişimini teşvik ederek NAFLD'den NASH'ye (alkolsüz steatohepatit) ve nihayetinde HCC'ye ilerlemeye yol açabileceği bildirilmiştir (Cave vd., 2016).

Önceki yapılmış çalışmalarda sirkadiyen disfonksiyonun pro-tümörjenik etkisinin olduğu da bildirilmiştir. Farelerde, deneysel olarak indüklenen kronik jet gecikmesinin (insanlarda sosyal jet gecikmesine benzer), dietilnitrozamin (DEN) adı verilen kanserojen bir maddeye maruz kaldığında tümör oluşumu sıklığını arttırdığı bulunmuştur (Mohamad vd., 2022). Bu etki kısmen c-MYC onkogeninin (kanser gelişimi ile ilişkili bir gen) artan ekspresyonuna ve tümör baskılayıcı p53'ün ekspresyonunun azalmasına bağlandı. Farelerde kronik jet gecikmesinin, kolanjiyokarsinomlar, sarkomlar, karışık tümörler ve daha büyük tümörler dahil olmak üzere çeşitli hepatik tümör tiplerini tetiklediği de gösterilmiştir. Karaciğer kanseri gelişiminde sirkadiyen ritimlerin etkin rol aldığı raporlanması üzerine karaciğer kanseri gelişimini önlemede de sirkadiyen ritimlerin çok önemli olabileceğini göstermektedir. Dietilnitrosaminin (DEN) farelerde sirkadiyen ritimleri bozma yeteneği, kanserojen etkilerinin bir kısmına karaciğerin günlük

döngüsündeki değişikliklerin aracılık ettiğini göstermektedir (Mohamad vd., 2022).

KANSER TEDAVİSİNDE SİRKADİYEN RİTİM YAKLAŞIMI

Kanser tedavi süreçlerinde sirkadiyen ritmin kullanılması noktasına geldiğimiz zaman, sirkadiyen ritme göre yapılacak olan kanser tedavisinin daha etkin olduğunu söyleyebiliriz. Tedavinin sirkadiyen ritme göre belirlenmesinden yola çıkarak "kronoterapi" kavramı ortaya atılmıştır. Kronoterapi kelime anlamı olarak tedavinin günün belirli saatlerinde yapılması anlamına gelmektedir (Cardinali vd., 2021). Tedavinin zamanı yani sirkadiyen saat oldukça önemlidir. Benzer şekilde kemoterapi tedavi planını sirkadiyen saate göre ayarlamak mümkündür (Amiama-Roig vd., 2022; Lee vd., 2021). Bu tedavi "kronokematerapi" olarak bilinmektedir (Sancar & Van Gelder, 2021). Sirkadiyen ritim özellikle DNA hasar kontrol noktaları, programlanmış hücre ölümü olan apoptozis ve DNA tamir noktalarını üzerine etkilidir. DNA hasarlarını tamir etmek için 5 farklı mekanizma bulunmaktadır. Bunlar direk tamir, baz eksizyon (kesip-çıkarma), nükleotid kesip-çıkarma, çift zincir kırıklıkları onarımı ve çarpaz bağlantı onarımıdır. Nükleotid kesip çıkarma tamir mekanizmasında özellikle hasarlı bulunan bölge kesilip çıkarılmakta ve bu işlemten dolayı boşta kalan bölge DNA polimeraz isimli enzim tarafından doldurulmaktadır. Nükleotid kesip çıkarma tamir mekanizması sirkadiyen ritme göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu mekanizma gündüzleri daha aktif olarak çalışırken geceleri daha az aktivite göstermektedir (Beggs & Yang, 2019). Gece ve gündüz arasında DNA tamir mekanizmasında yaşanan bu farklılığın kanser tedavisi uygulanırken göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Kemoteröpatik ajanların çalışma mekanizması tümör hücre DNA'larının hasarlanması yönündedir. Ancak tam tersine tümör hücresi yukarıda bahsedilen mekanizma sayesinde DNA'sını onarma yönünde hareket edecek ve tedavinin etkinliğini azaltacaktır. Bu bilgiler ışığında kemoteröpatik ajanların, hasar onarım

mekanizmalarının daha az çalıştığı zaman diliminde uygulanması tedavi etkinliği açısından yarar sağlayacaktır. Bunun yanı sıra DNA kontrol noktasındaki proteinlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde yine sirkadiyen ritim etkinlik göstermektedir. Sirkadiyen ritimde meydana gelen bozulmalara, hücre DNA hasarı olarak cevap vermektedir. P53 geni tümör baskılanmasında hem de programlanmış hücre ölümü olan apoptozisin düzenlenmesinde rol almaktadır. Bu gen de meydana gelen mutasyonlar kanser oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Hu vd., 2021). Sirkadiyen ritmi düzenleyen genlerden bir tanesi Cry1/2 genleriydi. Yapılan araştırmalar hem Cry1/2 hem de P53 mutasyonu bulunan tümörlerin sadece p53 mutasyonu olan tümörlere göre kemoteröpatik ilaçlara daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Buradan yola çıkarak tedavi protokollerine ayrıca Cry1/2 gen baskılayıcı tedavinin eklenmesi kemoterapi etkinliğini arttıracaktır. Bunun dışında önemli bir sirkadiyen saat geni olan Per1’de insan kanser hücrelerinde büyüme ve DNA hasar kontrolünde rol alırken, Per2 geni DNA hasar yolaklarını kontrol ederek tümör baskılanmasında görev almaktadır. Dolayısıyla bu sirkadiyen saat genlerinde yaşanan mutasyonlar kanser oluşumuna katkıda bulunacaktır (Valafar vd., 2021).

İnsan kanserlerinde en çok iki onkogenin mekanik olarak sirkadiyen ritim ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Bunlar myc ve ras onkogenleridir (Serchov vd., 2016; Ung vd., 2021). Myc normal koşullar altında hücre büyümesini kontrol etmektedir. Birçok kanser türünde myc geninde bulunan mutasyon yüzünden hücre büyümesi kontrol altına alınamamaktadır. Myc geni özellikle sirkadiyen ritim genlerinden Bmal1 ve Clock genleri ile bağlantılıdır (Ung vd., 2021). Bmal1 ve Clock genleri myc’nin transkripsiyonel regülasyonunda β -catenin ekspresyonunu inhibe ederek myc ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu inhibisyon Cry genleri tarafından ortadan kaldırılmaktadır. Bu sayede β -catenin ekspresyonunu artarak myc ekspresyonu artmaktadır. KRAS ve RAS ailesinin ilişkili üyeleri insan kanserlerinin %50’sinde mutasyona uğramıştır. Bu nedenle RAS ekspresyonu ve mutasyonu sirkadiyen saat bozulması ile modüle ediliyorsa, saat gen mutasyonlarının veya

kronik vardiya çalışmasının RAS sinyalini etkilemesi beklenir (Hayashi vd., 2001; Serchov vd., 2016). Dolayısıyla sirkadiyen saat bozulmasının potensiyel mutajenik etkisinden bahsedilebilir. Ras geninin aşırı ekspresyonu sirkadiyen periyodun uzamasına yol açmaktadır. Gen mutasyonları ve sirkadiyen saat arasında bildiğimizden daha fazla ilişki olduğu söylenmektedir. Ancak bildiğimiz sirkadiyen saat eşit derecede küresel hücrel fonksiyonlara sahip onkogen ve tümör baskılayıcıların sinyalleri ile kesişmektedir (Feng & Lazar, 2012; Ishida, 2007).

SONUÇ

Sirkadiyen saat gen ve gen ürünleri metabolizma ve biyolojik süreçlerin kontrolünde özellikle fizyolojik yollarda kritik öneme sahiptir. Normal koşullarda ve karsinogeneizde saat gen makinesinin kontrol ettiği mekanizmaların daha iyi anlaşılması hastalığın önlenmesi ve tedavisinde çok önemlidir. Bu mekanizmaları anlamak, malign tümörlerden muzdarip hastalar için daha etkili terapötik stratejiler geliştirilebilir. Sonuçta, bu bilgi kanserli bireyler için daha iyi sonuçlara ve daha iyi yaşam kalitesine yol açabilir.

KAYNAKÇA

Akıncı, E., & Orhan, F. Ö. (2016). Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8(2), 178-189.

Amiama-Roig, A., Verdugo-Sivianes, E. M., Carnero, A., & Blanco, J.-R. (2022). Chronotherapy: Circadian Rhythms and Their Influence in Cancer Therapy. *Cancers*, 14(20), 5071. <https://doi.org/10.3390/cancers14205071>

Ayan, D., & Cagatay, A. (2023). Bioinformatic analysis of genetic changes CLOCK, BMAL1, CRY1, CRY2, PER1, PER2, PER3, and NPAS2 proteins in HCC patients. *Hepatology Forum*, 4(3), 108-117. <https://doi.org/10.14744/hf.2023.2023.0009>

Aydoğdu, G. S., & Akbulut, G. (2020). Aralıklı Açlık Diyetleri ve Düşük Karbonhidratlı Diyetlerin Obezite Tedavisindeki Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 48(1), 98-106.

Başak, Ö., & BALCI, Ç. (2021). Sirkadiyen Ritmin Sağlıktaki Rolü. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 4(2), 64-75.

Beggs, R., & Yang, E. S. (2019). Targeting DNA repair in precision medicine. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 115, 135-155. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2018.10.005>

Bishehsari, F., Engen, P. A., Voigt, R. M., Swanson, G., Shaikh, M., Wilber, S., Naqib, A., Green, S. J., Shetuni, B., & Forsyth, C. B. (2020). Abnormal eating patterns cause circadian disruption and promote alcohol-associated colon carcinogenesis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 9(2), 219-237.

Blakeman, V., Williams, J. L., Meng, Q.-J., & Streuli, C. H. (2016). Circadian clocks and breast cancer. *Breast Cancer Research*, 18(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0743-z>

Blondeaux, E., Arecco, L., Punie, K., Graffeo, R., Toss, A., De Angelis, C., Trevisan, L., Buzzatti, G., Linn, S. C., Dubsky, P., Cruellas, M., Partridge, A. H., Balmaña, J., Paluch-Shimon, S., & Lambertini, M. (2023). Germline TP53 pathogenic variants and breast cancer: A narrative review. *Cancer Treatment Reviews*, *114*, 102522. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102522>

Cai, S., Wu, L., Yuan, S., Liu, G., Wang, Y., Fang, L., & Xu, D. (2021). Carvacrol alleviates liver fibrosis by inhibiting TRPM7 and modulating the MAPK signaling pathway. *European Journal of Pharmacology*, *898*, 173982. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173982>

Cardinali, D. P., Brown, G. M., & Pandi-Perumal, S. R. (2021). Chronotherapy. *Handbook of Clinical Neurology*, *179*, 357-370. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819975-6.00023-6>

Cave, M. C., Clair, H. B., Hardesty, J. E., Falkner, K. C., Feng, W., Clark, B. J., Sidey, J., Shi, H., Aqel, B. A., McClain, C. J., & Prough, R. A. (2016). Nuclear receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1859*(9), 1083-1099. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2016.03.002>

Costa, R., Mangini, C., Domenie, E. D., Zarantonello, L., & Montagnese, S. (2023). Circadian rhythms and the liver. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, *43*(3), 534-545. <https://doi.org/10.1111/liv.15501>

Feng, D., & Lazar, M. A. (2012). Clocks, metabolism, and the epigenome. *Molecular cell*, *47*(2), 158-167.

Gery, S., Komatsu, N., Baldjyan, L., Yu, A., Koo, D., & Koeffler, H. P. (2006). The circadian gene *per1* plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells. *Molecular cell*, *22*(3), 375-382.

Hayashi, Y., Sanada, K., & Fukada, Y. (2001). Circadian and photic regulation of MAP kinase by Ras- and protein phosphatase-

dependent pathways in the chick pineal gland. *FEBS Letters*, 491(1-2), 71-75. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)02153-6](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)02153-6)

Hu, J., Cao, J., Topatana, W., Juengpanich, S., Li, S., Zhang, B., Shen, J., Cai, L., Cai, X., & Chen, M. (2021). Targeting mutant p53 for cancer therapy: Direct and indirect strategies. *Journal of Hematology & Oncology*, 14(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01169-0>

Hunt, T., & Sassone-Corsi, P. (2007). Riding tandem: Circadian clocks and the cell cycle. *Cell*, 129(3), 461-464.

Innominato, P. F., Focan, C., Gorlia, T., Moreau, T., Garufi, C., Waterhouse, J., Giacchetti, S., Coudert, B., Iacobelli, S., & Genet, D. (2009). Circadian rhythm in rest and activity: A biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer research*, 69(11), 4700-4707.

Ishida, N. (2007). Circadian clock, cancer and lipid metabolism. *Neuroscience research*, 57(4), 483-490.

Kartlaşmış, K., Kökbaş, U., Sanna, B., Alparslan, M. M., & Kayrın, L. (2017). Sirkadiyen Saatin Epigenetikle İlişkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(1), 51-51. <https://doi.org/10.17827/aktd.280521>

Keskin, U. (2020). *Paraşine gömülü pankreas kanseri doku örneklerinde sirkadiyen ritim genlerinin ekspresyonlarının araştırılması*. <http://acikerisim.akdeniz.edu.tr/handle/123456789/6593>

Ko, C. H., & Takahashi, J. S. (2006). Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human molecular genetics*, 15(suppl_2), R271-R277.

Kocar, F., & Elçioğlu, H. K. (2022). SİRKADİYEN RİTİM VE SİRKADİYEN RİTMİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 15(2), Article 2.

Lee, Y., Field, J. M., & Sehgal, A. (2021). Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. *Journal of Biological*

Rhythms, 36(6), 503-531.
<https://doi.org/10.1177/07487304211044301>

Lévi, F. (2001). Circadian chronotherapy for human cancers. *The lancet oncology*, 2(5), 307-315.

Lévi, F., Dugué, P.-A., Innominato, P., Karaboué, A., Dispersyn, G., Parganiha, A., Giacchetti, S., Moreau, T., Focan, C., Waterhouse, J., Spiegel, D., & on behalf of the ARTBC Chronotherapy Group. (2014). Wrist actimetry circadian rhythm as a robust predictor of colorectal cancer patients survival. *Chronobiology International*, 31(8), 891-900.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2014.924523>

Li, S., Ao, X., & Wu, H. (2013). The role of circadian rhythm in breast cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, 25(4), 442.

Lowrey, P. L., & Takahashi, J. S. (2004). MAMMALIAN CIRCADIAN BIOLOGY: Elucidating Genome-Wide Levels of Temporal Organization. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 5(1), 407-441.
<https://doi.org/10.1146/annurev.genom.5.061903.175925>

Mazzoccoli, G., Vinciguerra, M., Papa, G., & Piepoli, A. (2014). Circadian clock circuitry in colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(15), 4197.

Mohamad, M. I., Desoky, I. A., Ahmed Zaki, K., Sadek, D. R., Kamal Kassim, S., & Abdel-Wahab Mohamed, D. (2022). Pterostilbene ameliorates the disrupted Adars expression and improves liver fibrosis in DEN-induced liver injury in Wistar rats: A novel potential effect. *Gene*, 813, 146124.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146124>

Mukherji, A., Bailey, S. M., Staels, B., & Baumert, T. F. (2019). The Circadian Clock and Liver Function in Health and Disease. *Journal of hepatology*, 71(1), 200-211.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.020>

Oh, E.-Y., Yang, X., Friedman, A., Ansell, C. M., Du-Quiton, J., Quiton, D. F., Wood, P. A., & Hrushesky, W. J. M. (2010). Circadian transcription profile of mouse breast cancer under light-dark and dark-dark conditions. *Cancer Genomics & Proteomics*, 7(6), 311-322.

Özbayer, C. (2011). Circadian clock, cell cycle and cancer. *Dicle Medical Journal / Dicle tıp Dergisi*, 38(4), 514-518. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2011.04.0080>

Özbayer, C., & Değirmenci, İ. (2011). Sirkadiyen saat, hücre döngüsü ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi*, 38(4), 514-518.

Papantoniou, K., Devore, E. E., Massa, J., Strohmaier, S., Vetter, C., Yang, L., Shi, Y., Giovannucci, E., Speizer, F., & Schernhammer, E. S. (2018). Rotating night shift work and colorectal cancer risk in the nurses' health studies. *International Journal of Cancer*, 143(11), 2709-2717. <https://doi.org/10.1002/ijc.31655>

Poggiogalle, E., Jamshed, H., & Peterson, C. M. (2018). Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*, 84, 11-27.

Pogue-Geile, K. L., Lyons-Weiler, J., & Whitcomb, D. C. (2006). Molecular overlap of fly circadian rhythms and human pancreatic cancer. *Cancer letters*, 243(1), 55-57.

Sancar, A., & Van Gelder, R. N. (2021). Clocks, cancer, and chronochemotherapy. *Science (New York, N.Y.)*, 371(6524), eabb0738. <https://doi.org/10.1126/science.abb0738>

Savvidis, C., & Koutsilieris, M. (2012). Circadian Rhythm Disruption in Cancer Biology. *Molecular Medicine*, 18(9), 1249-1260. <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00077>

Serchov, T., Jilg, A., Wolf, C. T., Radtke, I., Stehle, J. H., & Heumann, R. (2016). Ras Activity Oscillates in the Mouse Suprachiasmatic Nucleus and Modulates Circadian Clock

Dynamics. *Molecular Neurobiology*, 53(3), 1843-1855. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9135-0>

Shi, Y., Liu, L., Hamada, T., Nowak, J. A., Giannakis, M., Ma, Y., Song, M., Nevo, D., Kosumi, K., & Gu, M. (2020). Night-shift work duration and risk of colorectal cancer according to IRS1 and IRS2 expression. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 29(1), 133-140.

SÖZLÜ, S., & ŞANLIER, N. (2017). Sirkadiyen ritim, sağlık ve beslenme ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2). <https://avesis.gazi.edu.tr/yayin/c8379d46-f07c-4029-a6e3-da34c0bbd070/sirkadiyen-ritim-saglik-ve-beslenme-iliskisi>

Stokes, K., Nunes, M., Trombley, C., Flóres, D. E., Wu, G., Taleb, Z., Alkhateeb, A., Banskota, S., Harris, C., & Love, O. P. (2021). The circadian clock gene, *bmal1*, regulates intestinal stem cell signaling and represses tumor initiation. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 12(5), 1847-1872.

Ung, W., Vivarelli, S., Falzone, L., Libra, M., & Bonavida, B. (2021). Regulation of the c-myc Oncogene by the Circadian Clock and Oncogenesis. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 26(4), 55-66. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2022042689>

Valafar, B., Zaravinos, A., & Bonavida, B. (2021). Cross Talk between the Circadian Clock Proteins and TP53 in Cancer and Therapeutic Significance. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 26(4), 19-36. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2022042860>

Zhang, R.-Y., Mou, L.-J., Li, X.-M., Li, X.-W., & Qin, Y. (2015). Temporally relationship between renal local clock system and circadian rhythm of the water electrolyte excretion. *Zhongguo yi xue ke xue Yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 37(6), 698-704.

BÖLÜM VI

Kanserde Paraoksonaz Gen İfadesi: Karmaşık Bağlantıların Çözülmesi

Durmuş AYAN¹

Giriş

Paraoksonaz (PON), organofosfatların detoksifikasyonundaki rolüyle bilinen, en kapsamlı şekilde çalışılan üyesi olan PON1'in bulunduğu bir enzim ailesidir. PON geni insan kromozomu 7 üzerinde bulunur. PON antioksidan savunmada rol oynayan ve lipid metabolizması ile ilişkili bir enzimdir. PON, üç izoform içeren bir enzim sınıfıdır; PON1, PON2 ve PON3. PON1 öncelikle kan dolaşımında bulunur ve organofosfatlar da dahil olmak üzere bazı toksik bileşikleri hidrolize etme ve detoksifiye etme yeteneği ile bilinir. Ayrıca PON1 antioksidan aktivite sergileyerek

¹ Doç. Dr, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyokimya AD

hücrelerin reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu oksidatif strese karşı korunmasına yardımcı olur.(Zuin & ark., 2022; Wen & ark., 2015; Mahrooz & Mackness 2020; Ayan ark., 2019) PON2, ailenin en yaşlı üyesi olarak tanımlanmaktadır.(Bacchetti, Ferretti & Sahebkar 2019)

Geleneksel enzimatik fonksiyonlarının ötesinde, yeni ortaya çıkan araştırmalar PON gen ekspresyonu ile çeşitli kanser türleri arasındaki ilgi çekici bağlantıları ortaya çıkarmaktadır. (Mahrooz & Mackness 2020; Bacchetti, Ferretti & Sahebkar 2019) Bu yazı, kanser bağlamında PON gen ekspresyonuna ilişkin mevcut anlayışı derinlemesine incelemeyi, kanser tanısı, prognozu ve terapötik müdahaleler için karmaşıklıkları ve potansiyel sonuçları ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Paraoksonaz Enzimleri: Detoksifikasyonun Koruyucuları

PON enzimleri öncelikle toksik organofosfatları hidrolize etme yetenekleriyle tanınır ve detoksifikasyon süreçlerinde çok önemli bir rol sergiler.(Mortazavi & ark., 2019) Ek olarak PON'ların antioksidan savunma mekanizmalarında da yer alması hücrel homeostazise çok yönlü katkılarını vurgulamaktadır.(Camps & ark., 2023)

Paraoksonaz ve Kanser: Karmaşık Bir İlişki

Son çalışmalar PON gen ekspresyonu ile kanser arasında incelikli bir etkileşimi ortaya çıkarmaktadır. Bazı araştırmalar antioksidan özellikleri nedeniyle PON1'in belirli kanserlere karşı koruyucu bir rol üstlendiğini öne sürerken, aynı zamanda PON1'in belirli kanser türlerinin ilerlemesinde rol oynadığını gösterilmektedir. PON'un farklı bağlamlarda koruyucu ve tümör oluşumuna neden olan etkileri arasındaki karmaşık dengeyi anlamak, PON'un kanser biyolojisindeki rolünü çözmek için önemlidir. Oksidatif stres, ROS üretimi ile vücudun onları detoksifiye etme veya ortaya çıkan hasarı onarma yeteneği arasındaki dengesizliği ifade eder. ROS, hücrelere ve dokulara zarar

verebilecek oldukça reaktif moleküllerdir. Birkaç çalışma oksidatif stresin kanser de dahil olmak üzere çeşitli insan hastalıklarının gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu, artan oksidatif stresin kanserin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği anlamına gelir. PON1 aktivitesi düşük olduğunda, vücut, zararlı serbest radikallerin üretimi ile vücudun onları nötralize etme yeteneği arasındaki dengesizliği ifade eden artan oksidatif stres yaşayabilir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, PON1 ve kanser arasındaki ayrımı özel olarak araştırmıştır. Bu çalışmaların bazıları, çeşitli kanser türlerinde kanser hastalarının PON1'in düşük ekspresyonu ve aktivitesi sergilediğini bildirmiştir. PON1, PONase (paraoksonaz aktivitesi), AReASE (aril esteraz aktivitesi) ve Lacase (laktonaz aktivitesi) dahil olmak üzere farklı enzimatik aktivitelere sahiptir. PON1'in bu enzimatik fonksiyonlarının azalmış ekspresyonu ve aktivitesi kanser hastalarında gözlenmiştir. Düşük PON1 ekspresyonu ve aktivitesinin bildirildiği kanser türleri arasında gastrointestinal kanser, meme kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri, Hodgkin olmayan lenfoma ve merkezi sinir sistemi tümörleri bulunmaktadır. Bu nedenle, düşük PON1 aktivitesine sahip bireyler, kanser ve diğer sağlık koşulları söz konusu olduğunda daha kötü bir prognoza sahip olabilir. Ding ve ark. serum PON1 seviyelerinin mikrovasküler invazyon için bir biyobelirteç görevi görebileceğini öne sürmektedirler. Mikrovasküler invazyon, kanser hücrelerinin bir tümörü çevreleyen küçük kan damarlarına yayılmasını ifade etmektedir. Araştırmacılar, hepatokarsinom hücrelerinde PON1 ekspresyonu (seviyeleri) ile vasküler invazyon derecesi arasında ters bir ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. (Ding & ark., 2020) Daha basit bir ifadeyle, daha yüksek PON1 seviyeleri daha düşük bir vasküler invazyon derecesi ile ilişkilendirilmektedir, bu da PON1'in kanser hücrelerinin yayılmasını engellemede rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, serum PON1 seviyelerinin ölçülmesinin, hepatokarsinomlu hastalarda mikrovasküler invazyonun derecesini değerlendirmek için potansiyel olarak bir tanı aracı olarak kullanılabilceğini anlamına gelebilmektedir. (Medina-Díaz & ark., 2022)

Q192R & L55M, PON1 geninin spesifik varyasyonlarıdır. Bu varyasyonlar, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) olarak bilinir, bu da gendeki belirli bir konumda tek bir nükleotidde (DNA'nın yapı taşı) bir değişiklik olduğu anlamına gelmektedir. Polimorfizm, bir popülasyon içinde bir genin çoklu formlarının veya varyasyonlarının varlığını ifade eder. Bu durumda, bireylerde var olan PON1 geninin farklı versiyonlarını olduğu gerçeğini akla getirmektedir. Bu polimorfizm, mesane kanseri, böbrek kanseri, prostat kanseri ve lenfoma dahil olmak üzere çeşitli kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, Zhag ve arkadaşları tarafından yürütülen bir meta-analiz çalışması, PON1-192R varyantına sahip bireylerin aslında beyin kanseri ve göğüs kanseri gelişme riskinin daha düşük olduğunu ifade etmektedir.(Zhang & ark., 2015) PON1 geninin bu özel varyasyonunun bu kanser türlerine karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceği anlamına gelmektedir.(Medina-Díaz & ark., 2022)

Araştırmacılar, PON1 geninin bu spesifik varyasyonlarının çeşitli kanser türlerinin gelişimi ile bağlantılı olup olmadığını araştırmaya devam etmektedir. Bu gen varyasyonlarına sahip bireylerin, bu varyasyonları olmayanlara kıyasla daha yüksek veya daha düşük kanser geliştirme riskine sahip olup çalışmaların araştırma konusu olmaktadır. Elde edilen veriler L55M gen varyasyonuna sahip bireylerin, bu varyasyonu olmayanlara kıyasla daha yüksek riske sahip olduğunu vurgulamaktadır. PON1-Q192R aleline sahip bireylerin, bu alele sahip olmayanlara kıyasla kanser, özellikle meme kanseri gelişme riskinin daha düşük olabileceğini yapılan güncel bir çalışma ile öne sürülmektedir.(Farmohammadi & ark., 2020)

PON1 geninin PON1 L55M adı verilen başka bir varyasyonu da incelenmiştir. Bu varyasyonda renal karsinom, over kanseri, prostat kanseri ve meme kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.(Karimian, 2023; Pan & ark., 2019) Liu ve arkadaşları tarafından yürütülen bir meta-analiz çalışması PON1 L55M polimorfizminin hematolojik tümörler (kan kanserleri) ve meme kanseri ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Bu çalışmanın yazarları, PON1 geninin bu özel varyasyonunun, hematolojik tümörler ve meme kanseri geliştirmeye duyarlı bireyleri tanımlamak için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir. (Liu & ark., 2019) Biyobelirteç, bir hastalığı veya durumu tahmin etmek veya teşhis etmek için kullanılacak ölçülebilir bir göstergedir. Hücreler, hücre ölümü programının düzenlenmesi ve apoptoz direncinin bozulması gibi bir dizi farklı mekanizmalar ile neoplastik dönüşüme uğramaktadır. Neoplastik dönüşüm, normal hücrelerin kanserli hale geldiği süreci ifade etmektedir. Apoptoz, vücuttaki hücre büyümesi ve ölüm dengesini korumaya yardımcı olan programlanmış bir hücre ölümü sürecidir. Hasarlı veya gereksiz hücreleri ortadan kaldıran doğal bir mekanizmadır. (Bacchetti, Ferretti & Sahebkar, 2019; Medina-Díaz & ark., 2022) Kanser hücrelerinde, hücre ölümünün bu düzenlemesi bozulur ve kontrolsüz hücre büyümesine ve hayatta kalmasına yol açar. PON2 ve PON3 enzimlerinin kanser hücrelerinin sağkalımında rol oynadığını destekleyen kanıtlar vardır, bu da bu enzimlerin antioksidan ve anti-apoptotik aktivitesine atfedilebilir. Bu enzimler aynı zamanda antioksidan aktiviteye sahiptir, bu da ROS'lara neden olduğu hasardan korumaya yardımcı olabilecekleri anlamına gelmektedir. ROS, DNA hasarına neden olabilecek ve kanser gelişimini teşvik edebilen moleküllerdir. Ek olarak, PON2 ve PON3 anti-apoptotik aktiviteye sahiptir, yani programlanmış hücre ölümü sürecini önleyebilirler veya engelleyebilirler. Hem antioksidan hem de anti-apoptotik aktiviteye sahip olarak, bu enzimler kanser hücrelerinin hayatta kalmasına ve büyümesine katkıda bulunabilir. Ayrıca kanser hücrelerinin kemoterapötik direnci ile PON2 ve PON3 arasında bir ilişki olduğu da öne sürülmüştür. Kemoterapi, kanser hücrelerini öldürmek için ilaçlar kullanan kanser için yaygın bir tedavidir. Bununla birlikte, bazı kanser hücreleri kemoterapiye direnç geliştirebilir ve bu da tedaviyi daha az etkili hale getirebilir. PON2 ve PON3'ün kemoterapiye karşı bu dirençte rol oynadığı bulunmuştur. Bu enzimlerin kanser hücrelerinin hayatta kalmasına ve kemoterapi ilaçlarının varlığında bile büyümeye devam etmesine yardımcı olabileceğine ve tedavi başarısızlığına yol açabileceğine

inanılmaktadır. Özetle PON2 ve PON3 enzimlerinin, muhtemelen antioksidan ve anti-apoptotik aktiviteleri nedeniyle kanser hücrelerinin hayatta kalmasında rol oynadığı bulunmuştur. Bu enzimler ayrıca kemoterapötik dirence ve kanser hücrelerinin hayatta kalmasına katkıda bulunabileceği tartışma konusu olmuştur.(Bacchetti, Ferretti & Sahebkar 2019; Medina-Díaz & ark., 2022)

Bunların dışında mesane kanseri, kolorektal kanser, akciğer kanseri, pankreas kanseri gibi kanser türlerinde PON1 aktiviteleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.(Gümüş & ark., 2017; Vecka & ark., 2012; Demirel & ark., 2021)

Biyobelirteç Potansiyeli

Bir önceki bölümde belirtildiği gibi PON gen ekspresyonunun kanser için potansiyel bir biyobelirteç olarak araştırılması ümit vericidir. Çeşitli kanserlerde PON ekspresyon modellerinde değişiklikler gözlemlenmiş olup, PON seviyelerinin tanısal veya prognostik göstergeler olarak kullanılma olasılığını arttırmaktadır. Bununla birlikte, PON bazlı biyobelirteçlerin özgüllüğü ve duyarlılığı, klinik faydalarını belirlemek için daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. PON antioksidan özellikleriyle bilinir ve aktivitesi oksidatif stresin düzenlenmesiyle yakından bağlantılıdır. (Korkmaz & ark., 2015) Artan oksidatif stresin sıklıkla gözlemlendiği kanserde, PON aktivitesindeki değişiklikler, hücrelerin redoks durumu için bir biyobelirteç görevi görebilir.(Arenas & ark., 2018) PON seviyelerindeki değişiklikler oksidatif hasarın boyutunu yansıtabilir ve bazı kanserlerin riskinin veya ilerlemesinin göstergesi olabilir.(Arenas & ark., 2018) Çalışmalar, çeşitli kanser doku türlerinde PON ekspresyonunda değişiklikler olduğunu bildirmiştir. PON1 ve PON2 gibi PON izoformlarının ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler farklı kanser türleriyle ilişkilendirilmiştir. Tümör dokularında PON ekspresyonunun izlenmesi, enzimin tümör oluşumu bağlamındaki spesifik rolü hakkında fikir verebilir ve kansere özgü bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.(Devarajan, Shih & Reddy 2014) PON

dolaşımında HDL parçacıklarıyla ilişkili olarak bulunur. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında kanser hastalarında serum PON aktivite seviyelerinde değişiklikler gözlenmiştir. Kan örneklerinde PON aktivitesinin ölçülmesi, kanser tespiti ve izlenmesinde invaziv olmayan bir yaklaşım olarak hizmet edebilir. PON genindeki genetik varyasyonlar, enzim aktivitesindeki farklılıklarla ilişkilendirilmiştir. Örneğin PON1 genindeki bazı polimorfizmler kansere yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. Bireylerin PON polimorfizmleri açısından genetik profilinin çıkarılması, belirli kanser türleri için daha yüksek risk altındaki bireylerin belirlenmesine yardımcı olabilmektedir. Kanser tedavisi sırasında PON seviyelerindeki veya aktivitesindeki değişiklikler, terapötik yanıt için dinamik bir biyobelirteç görevi görebilir.(Okuturlar & ark., 2018) Tedavi süresince PON değişikliklerinin izlenmesi, tedavinin etkinliği hakkında değerli bilgiler sağlayabilir ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin yönlendirilmesine yardımcı olabilir. Kanserin başlamasında ve ilerlemesinde oksidatif stresin rolü göz önüne alındığında, PON'un kanser riski için bir biyobelirteç olarak öngörü değeri olabilir. Ailesinde kanser öyküsü veya diğer risk faktörleri bulunan bireylerde PON düzeylerinin değerlendirilmesi, erken teşhis ve müdahaleye katkı sağlayabilir. (Mahrooz & Mackness 2020)

Sonuç olarak, PON'un kanserdeki biyobelirteç potansiyeli, oksidatif stres, tümör dokularındaki değişen ekspresyon, serum aktivite seviyeleri, genetik polimorfizmler, tedaviye yanıt verme ve kanser riskini öngörme değeri ile olan ilişkisinde yatmaktadır. PON'un kanser biyobelirteç panellerine entegre edilmesi, teşhis ve prognostik araçların doğruluğunu ve özgüllüğünü artırabilir, sonuçta hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Bununla birlikte, standartlaştırılmış protokoller oluşturmak ve PON'un bir kanser biyolojik belirteci olarak klinik kullanımını doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Para-Antikanser Etkilerinin Altında Kalan Mekanizmalar

PON'un bu para-anti-kanser etkilerinin altında yatan mekanizmalar hem enzimatik hem de enzimatik olmayan aktiviteleri içeren karmaşık ve çok yönlüdür.

Antioksidan Özellikleri:

PON, para-anti-kanser etkilerine önemli ölçüde katkıda bulunan güçlü antioksidan özellikler sergiler. ROS, DNA hasarına neden olarak ve iltihaplanmayı teşvik ederek kanserin başlatılmasında ve ilerlemesinde rol oynar. PON, ROS'u nötralize edebilir ve hücreleri oksidatif strese karşı koruyabilir. PON, hücresel bileşenlerde oksidatif hasarı önleyerek kanser gelişme riskinin azaltılmasına yardımcı olabilir.(Levy, Reichert & Bydlowski 2019)

Lipid Peroksidasyonunun İnhibisyonu:

PON'un, serbest radikallerin hücresel membranlara zarar verdiği bir süreç olan lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Lipid peroksidasyonu, reaktif aldehytlerin ve kanser oluşumuna katkıda bulunan diğer toksik yan ürünlerin oluşumuna yol açabilir. PON, lipid peroksidasyonunu baskılayarak bu zararlı bileşiklerin oluşumunu engelleyebilir ve genel kanser riskini azaltabilir.(Mazzuferi & ark., 2021)

İnflamatuar Yolların İnhibisyonu:

Kronik inflamasyon, kanser gelişiminde köklü bir faktördür ve PON'un anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. Enzim, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) sinyal yolu dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar yolları modüle edebilir. İnflamasyonu inhibe ederek PON, tümörün başlamasına ve büyümesine daha az elverişli bir ortam yaratabilir.(Simone & ark., 2016)

Kanserojenlerin Detoksifikasyonu:

PON, belirli çevresel karsinojenleri ve ksenobiyotikleri detoksifiye etme yeteneğine sahiptir. Aromatik aminler ve esterler

gibi prokarsinojenleri hidrolize edebilir ve etkisiz hale getirebilir, böylece kansere neden olma potansiyellerini azaltabilir. Enzimin detoksifikasyon yetenekleri, para-anti-kanser etkilerini uyguladığı anahtar bir mekanizma olabilir.(Oztürk & ark., 2009)

İmmünomodülasyon:

PON'un bağışıklık sisteminin modülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bağışıklık hücrelerinin aktivitesini ve sitokin üretimini etkileyerek vücudun kanser hücrelerini tanıma ve yok etme yeteneğini potansiyel olarak artırabilir. Güçlü bir bağışıklık tepkisine katkıda bulunarak PON, kanser hücrelerinin bağışıklık gözetiminden kaçmasını önlemede rol oynayabilir.(Mackness & Mackness 2015)

HDL Parçacıkları ile Etkileşim:

PON, kandaki HDL parçacıklarıyla ilişkilidir. Bu ilişkinin enzimin stabilitesini ve aktivitesini arttırdığı düşünülmektedir. Genellikle "iyi kolesterol" olarak adlandırılan HDL, daha düşük kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir. PON ve HDL arasındaki etkileşim, her iki varlığın para-anti-kanser etkilerini güçlendirebilir, ancak ilgili mekanizmaların tam olarak araştırılması daha fazla araştırmayı gerektirmektedir.(Mackness & Mackness 2015)

Sonuç olarak, PON'un para-anti-kanser etkileri muhtemelen onun antioksidan özelliklerinin, lipit peroksidasyonunun inhibisyonunun, antiinflamatuvar aktivitenin, karsinojenlerin detoksifikasyonunun, immünomodülasyonun ve HDL partikülleri ile etkileşimlerin bir kombinasyonuna atfedilmektedir. Bu mekanizmaların anlaşılması, terapötik müdahaleler için yeni yollar açabilir ve kanseri önleme ve tedavide PON'un potansiyelinden yararlanmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesini sağlayabilir. Ancak bu mekanizmaların inceliklerini ve bunların farklı kanser türlerindeki spesifik rollerini tam olarak aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmek önemlidir.(Alim & Beydemir 2016)

Terapötik Etkiler

Kanserde PON gen ekspresyonunun değişmesi, terapötik müdahaleler için yeni yollar açmaktadır. PON aktivitesinin veya ekspresyon seviyelerinin modüle edilmesi, vücudun kansere karşı savunma mekanizmalarını güçlendirmeye yönelik bir strateji olarak veya mevcut tedavi yöntemlerini tamamlayıcı bir adjuvan tedavi olarak araştırılabilir. Bununla birlikte, PON'un kansere katılımının karmaşık doğası, hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde dikkatli bir şekilde düşünülmesini gerektirir. (Liu & ark., 2019) Araştırmacıların bir kısmı PON1'in antioksidan özelliklerinin oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarına karşı koruma sağlayabileceğini öne sürerken, diğerleri inflamasyon ve bağışıklık tepkisi yolları ile etkileşimleri öne sürmektedir. Bu mekanizmaların çözülmesi, kanser tedavisi ve önlenmesine yönelik potansiyel terapötik hedefleri ortaya çıkarabilir. PON ve kanser üzerine yapılan araştırmaların çoğu onun biyobelirteç potansiyelini anlamaya odaklanmış olsa da PON'un kanser bağlamında terapötik etkilere sahip olabileceğini gösteren yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır. (Medina-Díaz & ark., 2022) Bu etkiler çeşitlidir ve enzimin, kanser gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan süreçleri modüle etme yeteneğini içermektedir. PON'un antioksidan özellikleriyle bilinir. ROS nötralle ederek ve oksidatif stresi önleyerek PON, hücrelerin DNA hasarından, mutasyonlardan ve kanserin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilecek diğer oksidatif hakaretlerden korunmasına yardımcı olabilir. PON aktivitesinin modülasyonu yoluyla antioksidan savunma mekanizmasının güçlendirilmesi, kanserde terapötik bir strateji olarak araştırılabilir. (Medina-Díaz & ark., 2022) Kronik inflamasyon, kanserin ayırt edici özelliğidir ve PON'un antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu rapor edilmiştir. PON, NF-κB sinyal yolu gibi inflamatuvar yolları modüle ederek, tümör büyümesine daha az yardımcı olan anti-inflamatuvar bir mikro ortam yaratılmasına katkıda bulunabilir. PON aktivitesinin manipülasyonu yoluyla inflamasyonun hedeflenmesi, kanser tedavisinde terapötik başka bir yolu temsil edebilir. PON, belirli çevresel karsinojenleri ve

ksenobiyotikleri hidrolize etme ve detoksifiye etme yeteneğine sahiptir.(Bacchetti, Ferretti & Sahebkar 2019) Terapötik bağlamda, PON aktivitesinin veya ekspresyonunun artırılması, vücudun potansiyel kanserojenleri metabolize etme ve ortadan kaldırma yeteneğini artırabilir, böylece kanser gelişme riskini azaltabilir. Apoptoz veya programlanmış hücre ölümü, hasarlı veya istenmeyen hücrelerin yok edilmesine yardımcı olan doğal bir süreçtir. PON'un kanser hücrelerinde apoptozu teşvik etmede rol oynadığı gösterilmiştir. Apoptotik yolları etkileyerek PON, terapötik amaçlar için kullanılabilir kanser hücrelerinin hayatta kalmasının ve çoğalmasının azaltılmasına katkıda bulunabilir. PON'un immün yanıtları modüle ettiği gösterilmiştir. Buna bağışıklık hücrelerinin aktivitesinin ve sitokin üretiminin etkilenmesi de dahildir. PON'un bağışıklık modüle edici etkilerinin artırılması, vücudun bağışıklık sistemini kanser hücrelerini daha iyi tanıması ve yok etmesi için uyarmanın bir yolu olarak araştırılabilir. PON'un kombinasyon tedavilerinde de rolü olabilir. PON modülasyonunun kemoterapi veya immünoterapi gibi diğer yerleşik kanser tedavileriyle birleştirilmesi potansiyel olarak genel terapötik etkinliği artırabilir. Bu sinerjik yaklaşım, kanser tedavisi için daha kapsamlı ve etkili bir strateji sağlayabilir. Bazı kemoterapötik ajanlar gibi bazı kanser tedavilerinin kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olabilir. HDL ile ilişkili PON'un kardiyovasküler hastalıklara karşı korumada rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, PON aktivitesinin sürdürülmesi veya artırılması, kanser tedavisi sırasında kardiyoprotektif etkiler sunabilir.(Thompson & ark., 2022)

PON'un kanserdeki bu terapötik etkileri umut verici olsa da alanın hala erken aşamada olduğunu ve PON'un terapötik bir ajan olarak kullanılmasının potansiyel uygulamalarını ve sınırlamalarını tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmek önemlidir. Ek olarak, herhangi bir terapötik müdahalenin klinik ortamlarda güvenlik ve etkinlik açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekecektir.

Sonuç

PON gen ekspresyonu ile kanser arasındaki karmaşık ilişki, kanser biyolojisi ve klinik uygulama açısından sonuçları olan ilgi çekici bir araştırma alanıdır. Çok fazla ilerleme kaydedilmiş olsa da PON'un kansere katılımının karmaşık ve bağlama bağlı doğası, araştırmaların devamını gerektirmektedir. PON'un kanserdeki rolünün moleküler inceliklerini çözmek, yalnızca kanser biyolojisi konusundaki anlayışımızı geliştirmekle kalmayacak, aynı zamanda kansere karşı devam eden savaşta yeni teşhis ve tedavi stratejilerinin yolunu da açabilecek.

Kaynakça

Alim, Z & Beydemir Ş. (2016). Some Anticancer Agents Act on Human Serum Paraoxonase-1 to Reduce Its Activity. *Chemical Biology & Drug Design* 88 (2): 188-96. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12746>.

Arenas, M., E. Rodríguez, A. Sahebkar, S. Sabater, D. Rizo, O. Pallisé, M. Hernández, F. Riu, J. Camps, & J. Joven. (2018). Paraoxonase-1 Activity in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 127 (Temmuz): 6-14. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.04.005>.

Ayan, D, Şeneş M, Çaycı AB, Söylemez S, Eren N, Altuntaş Y, & Yener Öztürk F. (2019). Evaluation of Paraoxonase, Arylesterase, and Homocysteine Thiolactonase Activities in Patients with Diabetes and Incipient Diabetes Nephropathy. *Journal of Medical Biochemistry* 38 (4): 481-88. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0014>.

Bacchetti, T, Ferretti G, & Sahebkar A. (2019). The Role of Paraoxonase in Cancer. *Seminars in Cancer Biology* 56 (Haziran): 72-86. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.11.013>.

Camps, J, Iftimie S, Arenas M, Castañé H, Jiménez-Franco A, Castro A, & Joven J. (2023). Paraoxonase-1: How a Xenobiotic Detoxifying Enzyme Has Become an Actor in the Pathophysiology of Infectious Diseases and Cancer. *Chemico-Biological Interactions* 380 (Ağustos): 110553. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110553>.

Demirel, T, Yaylim I, Ergen HA, Gunay MK, Tekant Y, & Isbir T. (2021). Association of paraoxonase (PON1) polymorphisms and activity with colorectal cancer predisposition. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 35 (1): 224-30. <https://doi.org/10.1080/13102818.2020.1867006>.

Devarajan, A, Shih D, & Reddy ST. (2014). Inflammation, Infection, Cancer and All That...The Role of Paraoxonases.

Advances in experimental medicine and biology 824: 33-41.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-07320-0_5.

Ding, G. Y., Zhu, X. D., Ji, Y., Shi, G. M., Shen, Y. H., Zhou, J., Fan, J., Sun, H. C., & Huang, C. (2020). Serum PON1 as a biomarker for the estimation of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Annals of translational medicine*, 8(5), 204. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.01.44>

Farmohammadi, A, Momeni A, Bahmani B, Ghorbani H, & Ramzanpour R. (2020). Association of PON1-L55M Genetic Variation and Breast Cancer Risk: A Case-Control Trial. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 21 (1): 255-58. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.255>.

Gümüş, K, Altunkol A, Demir M, Çiftçi M, Savas M, Utanğaç MM, & Yeni E. (2017). Paraoxonase and Arylesterase Activity in Bladder Cancer. *Turkish Journal of Urology* 43 (2): 147-51. <https://doi.org/10.5152/tud.2017.89411>.

Karimian, M. (2023). A Common Genetic Variation in Paraoxonase 1 and Risk of Breast Cancer: A Literature Review, Meta-Analysis, and in Silico Analysis. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 42 (1): 1-16. <https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2107216>.

Korkmaz, H, Tabur S, Özkaya M, Aksoy N, Yildiz H, & Akarsu E. (2015). Paraoxonase and Arylesterase Activities in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 75 (3): 259-64. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.1003597>.

Levy, D, Reichert CO, & Bydlowski SP. (2019). Paraoxonases Activities and Polymorphisms in Elderly and Old-Age Diseases: An Overview. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 8 (5): 118. <https://doi.org/10.3390/antiox8050118>.

Liu, P, Wang Q, Cui Y, & Wang J. (2019). A Meta-Analysis of the Relationship between Paraoxonase 1 Polymorphisms and

Cancer. *Free Radical Research* 53 (11-12): 1045-50. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1645956>.

Mackness, M, & Mackness B. (2015). Human Paraoxonase-1 (PON1): Gene Structure and Expression, Promiscuous Activities and Multiple Physiological Roles. *Gene* 567 (1): 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.088>.

Mahrooz, A, & Mackness M. (2020). Epigenetics of Paraoxonases. *Current Opinion in Lipidology* 31 (4): 200-205. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000687>.

Mazzuferi, G, Bacchetti T, Islam MO, & Ferretti G. (2021). High Density Lipoproteins and Oxidative Stress in Breast Cancer. *Lipids in Health and Disease* 20 (1): 143. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01562-1>.

Medina-D, Martha I, Ponce-Ruíz N, Rojas-García AE, Zambrano-Zargoza JF, Bernal-Hernández YY, González-Arias CA, Barrón-Vivanco BS, & Herrera-Moreno JF. (2022). The Relationship between Cancer and Paraoxonase 1. *Antioxidants* 11 (4): 697. <https://doi.org/10.3390/antiox11040697>.

Mortazavi, N, Asadikaram G, Ebadzadeh MR, Kamalati A, Pakmanesh H, Dadgar R, Moazed V, Paydar P, Fallah H, & Abolhassani M. (2019). Organochlorine and Organophosphorus Pesticides and Bladder Cancer: A Case-Control Study. *Journal of Cellular Biochemistry* 120 (9): 14847-59. <https://doi.org/10.1002/jcb.28746>.

Okuturlar, Y, Gunaldi M, Kocoglu H, Hursitoglu M, Gedikbasi A, Acarer D, Harmankaya O, & Kumbasar A. (2018). Serum Paraoxonase and Arylesterase Can Be Useful Markers to Predict Neoadjuvant Chemotherapy Requirement in Patients with Breast Cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 14 (Supplement): S362-67. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.235355>.

Oztürk, O, Kağnici OF, Oztürk T, Durak H, Tüzüner BM, Kisakesen HI, Cakalir C, & Isbir T. (2009). 192R Allele of

Paraoxanase 1 (PON1) Gene as a New Marker for Susceptibility to Bladder Cancer. *Anticancer Research* 29 (10): 4041-46.

Pan, X, Huang L, Li M, Mo D, Liang Y, Liu Z, Huang Z, Huang L, Liu J, & Zhu B. (2019). The Association between PON1 (Q192R and L55M) Gene Polymorphisms and Risk of Cancer: A Meta-Analysis Based on 43 Studies. *BioMed Research International* 2019: 5897505. <https://doi.org/10.1155/2019/5897505>.

Simone, V, D'Avenia M, Argentiero A, Felici C, Rizzo FM, De Pergola G, & Silvestris F. (2016). Obesity and Breast Cancer: Molecular Interconnections and Potential Clinical Applications. *The Oncologist* 21 (4): 404-17. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0351>.

Thompson, EW, Demissei BG, Smith AM, Brahmabhatt P, Wang J, Clark A, DeMichele A, & ark. (2022). Paraoxanase-1 Activity in Breast Cancer Patients Treated With Doxorubicin With or Without Trastuzumab. *JACC. Basic to Translational Science* 7 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.10.010>.

Vecka, M, Jachymová M, Vávřová L, Kodydková J, Macášek J, Urbánek M, Krechler T, Slabý A, Dusková J, & Muravská A. (2012). Paraoxanase-1 (PON 1) Status in Pancreatic Cancer: Relation to Clinical Parameters. *Folia Biol (Praha)* . 2012;58(6):231-7

Wen, Y, Huang Z, Zhang X, Gao B, & He Y. (2015). Correlation between PON1 Gene Polymorphisms and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 8 (11): 20343-48.

Zhang, M, Xiong H, Fang L, Lu W, Wu X, Huang Z-S, Wang Y-Q, Cai Z-M, & Wu S. (2015). Paraoxanase 1 (PON1) Q192R Gene Polymorphism and Cancer Risk: A Meta-Analysis Based on 30 Publications. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 16 (10): 4457-63. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.10.4457>.

Zuin, M, Trentini A, Marsillach J, D'Amuri A, Bosi C, Roncon L, Passaro A, Zuliani G, Mackness M, & Cervellati C. (2022). Paraoxonase-1 (PON-1) Arylesterase Activity Levels in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Disease Markers* 2022: 4264314. <https://doi.org/10.1155/2022/4264314>.

BÖLÜM VII

EPHX2 Geni ve Çözünür Epoksit Hidrolaz Enzimi

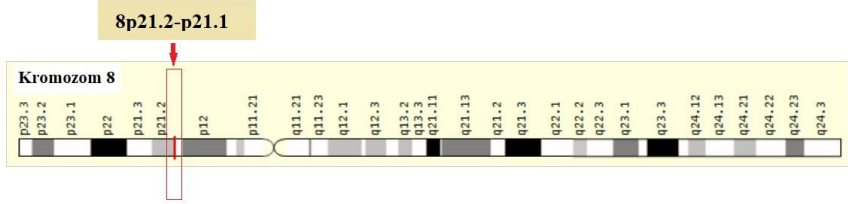
Esmâ ÖZMEN¹

Giriş

EPHX2 geni insanlarda 8. kromozom (8p21.2) üzerinde lokalizedir ve birden fazla ekzon ve intron içerir (Şekil 1). EPHX2 geni, yağ asitlerinin metabolizmasında ve biyoaktif lipit aracılarının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan çözünür epoksit hidrolaz (çEH) enzimini kodlar. Yağ asitlerinin metabolizmasında, özellikle epoksieikosatrienoik asitlerin (EET'ler) dihidroksieikosatrienoik asitlere (DHET'ler) dönüştürülmesinde çok önemli bir rol oynar. EET'ler, kan basıncının düzenlenmesi, iltihaplanma ve ağrı algısı dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde kritik öneme sahip sinyal molekülleridir.

¹ Araş. Gör, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya AD

EPHX2 Sitogenetik Bant

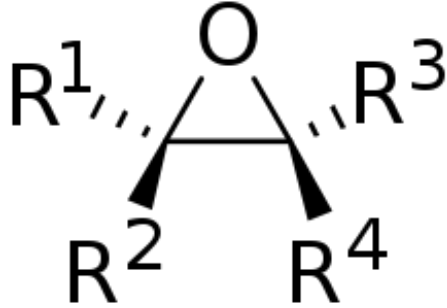


Şekil 1. EPHX2 Sitogenetik Bant

EPHX2 Geni ve Çözünür Epoksit Hidrolaz (çEH) Enzimi

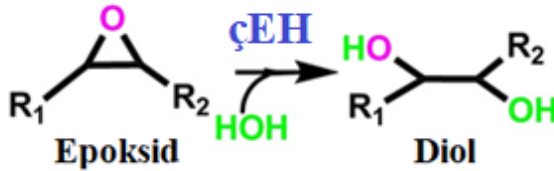
EPHX2, genin sırasıyla kodlayan ve kodlamayan bölgeleri olan birden fazla ekzon ve introndan oluşur. Eksonlar protein sentezi için gerekli bilgiyi içerirken, intronlar kopyalanır ancak daha sonra RNA işlenmesi sırasında birleştirilir. *EPHX2*, sitokrom p450 yolağında rol alan önemli metabolitlerin metabolizasyonunda görevli çEH enzimlerini kodlar. Bu nedenle *EPHX2*'deki moleküler düzeydeki değişikliklerin çEH enzim düzeyini ve enzim aktivitesini (mutasyonlar, epigenetik değişiklikler) etkilediğini belirtilen çalışmalar mevcuttur. çEH'nin birincil substratı, araşidonik asidin sitokrom P450 (CYP450) epoksijenazlar tarafından metabolizmasından türetilen bir epoksi yağ asidi olan epoksieikosatrienoik asittir (EET). EET'ler, yağ asidi zinciri boyunca belirli karbon pozisyonlarında bir epoksit grubunun (bir oksijen köprüsü) varlığıyla karakterize edilir. EET'ler araşidonik asitten (AA) CYP enzimleri katalizi ile 5,6-EET, 8,9-EET, 11,12-EET ve 14,15-EET olmak üzere dört EET izomeri de meydana gelmektedir (Bosma vd., 2022; Falck vd., 1983; Miller vd., 2001; Mooradian, 2009; Park vd., 2008; Sharoyko vd., 2007). EET'ler etkili bir vazodilatatördür ve endotel türevi hiperpolarize edici faktör olarak bilinmektedir. Bu moleküller vasküler tonusun düzenlenmesi ve kan basıncının düşürülmesi gibi biyolojik işlevler gösterir. Ek olarak, anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir ve trombosit agregasyonunu inhibe eder, fibrolizisi artırır. Eikosanoitlerin tüm bu biyofonksiyonele özellikleri pek çok hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Özellikle inflamatuvar, renal ve kardiyovasküler

hastalıkların (Imig, 2012) yanı sıra preeklemsi (Sari vd., 2018), tip 1 ve tip 2 diyabette de (Tunaru vd., 2018). rol oynayabileceği bildirilmiştir . EET'lerin kesin yapısı, epoksit grubunun spesifik konumuna bağlı olarak değişebilir. Epoksitler üç atomlu ve üç halkalı en küçük eterlerdir (Şekil 2) (“Epoxide”, 2023).



Şekil 2. Epoksit molekülünün genel yapısı (“Epoxide”, 2023)

Epoksit hidrolaz (EH-EC 3.3.2.7-11) enzimleri tarafından yapılarına su katılması tepkimesiyle, ilgili diollerine dönüştürülürler (Şekil 3). çEH, EET'lerin hidrolizini katalize ederek bunları DHET'lere dönüştürür. Böylece epoksitlerin sudaki çözünürlükleri artar ve idrar ile atılımını kolaylaştırır (Decker vd., 2009). Bu reaksiyon sonucunda aynı zamanda vazodilasyon, hiperpolarizasyon, trombosit agregasyonu gibi organizma için pek çok yararlı özellikleri de azalmaktadır (Gautheron & Jéru, 2020; Wang vd., 2020).



Şekil 3. Epoksit hidrolaz enzimlerinin katalizledikleri tepkime

çEH enzimi N ve C-terminal kısmından oluşmaktadır. Enzimin C-terminal kısmı, epoksit hidrolaz aktivitesinden sorumlu alfa/beta hidroksilaz domaini içermektedir ve bu domain EET'leri DHET'lere yıkımında kritik role sahiptir. Bunun yanı sıra çEH'nin N-terminal kısmının fosfataz aktivitesi gösterdiği ancak bu etkiyi hangi substrat ya da substratlar üzerinden gösterdiği bilinmemektedir (Kramer & Proschak, 2017).

Anti-enflamasyon, anti-trombosit agregasyonu, vazodilatasyon ve anti-fibrotik özellikler dahil olmak üzere birçok faydalı fonksiyonları olan EET'lerin metabolize edilmesinden çEH'nin sorumlu olduğu düşünülürse bu enzimin aktivite düzeyleri EET'lerin etkilerinin düzenlenmesinde hayati öneme sahiptir. çEH'nin hidrolaz aktivitesinden sorumlu domaini alfa/beta hidroksilazdır ve bu domainde meydana gelebilecek bazı SNP/mutasyon'lar, çEH'nin aktivitesinde farklılıklara yol açabilir. Bu durum, EET'lerin anti-insülin salınımı ve hassasiyet, inflamasyon, trombosit agregasyonu üzerine olan çeşitli fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilir. Günümüzde EET'lerin hastalıklar ile olan ilişkisini inceleyen pek çok çalışma vardır. Ayrıca EET'lerin hastalıkları tedavi ve takibinde etkili olabileceğine inanılmakta, farmakolojik olarak da çEH inhibitörleri üzerine faz çalışmaları olduğu bilinmektedir. İlerleyen zamanlarda CYP450 yolu EET metabolizması yönünden pek çok hastalık için tedavi noktası olacağı öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

Bosma, K. J., Kaiser, C. E., Kimple, M. E., & Gannon, M. (2022). Effects of arachidonic acid and its metabolites on functional beta-cell mass. *Metabolites*, 12(4), 342.

Decker, M., Arand, M., & Cronin, A. (2009). Mammalian epoxide hydrolases in xenobiotic metabolism and signalling. *Archives of toxicology*, 83, 297-318.

Epoxide. (2023). İçinde *Wikipedia*. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Epoxide&oldid=1153934477>

Falck, J. R., Manna, S., Moltz, J., Chacos, N., & Capdevila, J. (1983). Epoxyeicosatrienoic acids stimulate glucagon and insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Biochemical and biophysical research communications*, 114(2), 743-749.

Gautheron, J., & Jéru, I. (2020). The multifaceted role of epoxide hydrolases in human health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 13.

Imig, J. D. (2012). Epoxides and Soluble Epoxide Hydrolase in Cardiovascular Physiology. *Physiological Reviews*, 92(1), 101-130. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2011>

Kramer, J., & Proschak, E. (2017). Phosphatase activity of soluble epoxide hydrolase. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 133, 88-92.

Miller, A. W., Dimitropoulou, C., Han, G., White, R. E., Busija, D. W., & Carrier, G. O. (2001). Epoxyeicosatrienoic acid-induced relaxation is impaired in insulin resistance. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 281(4), H1524-H1531.

Mooradian, A. D. (2009). Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(3), 150-159.

Park, Y., Capobianco, S., Gao, X., Falck, J. R., Dellsperger, K. C., & Zhang, C. (2008). Role of EDHF in type 2 diabetes-induced endothelial dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 295(5), H1982-H1988.

Sari, I., Pınarbaşı, H., & Yıldız, Ç. (2018). Epoxyeicosatrienoic acid metabolism in preeclampsia. *Cumhuriyet Medical Journal*, 40(4), 454-460.

Sharoyko, V. V., Zaitseva, I. I., Leibiger, B., Efendić, S., Berggren, P.-O., & Zaitsev, S. V. (2007). Arachidonic acid signaling is involved in the mechanism of imidazoline-induced KATP channel-independent stimulation of insulin secretion. *Cellular and molecular life sciences*, 64(22), 2985-2993.

Tunaru, S., Bonnavion, R., Brandenburger, I., Preussner, J., Thomas, D., Scholich, K., & Offermanns, S. (2018). 20-HETE promotes glucose-stimulated insulin secretion in an autocrine manner through FFAR1. *Nature communications*, 9(1), 1-11.

Wang, Y., Yang, J., Wang, W., Sanidad, K. Z., Cinelli, M. A., Wan, D., Hwang, S. H., Kim, D., Lee, K. S. S., Xiao, H., Hammock, B. D., & Zhang, G. (2020). Soluble epoxide hydrolase is an endogenous regulator of obesity-induced intestinal barrier dysfunction and bacterial translocation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(15), 8431-8436. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916189117>

BÖLÜM VIII

Deubikuitinazlar ve Klinik Önemi

Sevtap BAKIR
Dilara ÜLGER ÖZBEK
Deniz BAKIR

Giriş

Deubikuitinazlar (DUBs), ubikuitini substrat proteinlerine veya diğer ubikuitin molekülüne bağlayan, bağları tanıyan ve hidrolize eden enzimlerdir. Deubikuitinazlar (DUBs), ubikuitin proteozom sisteminin (UPS) temel bileşenleridir. DUBs'un temel rolü, ubikuitinin substratlardan spesifik olarak uzaklaştırılmasıdır. DUBs çok sayıda düzenleyici proteinin aktivasyonuna/deaktivasyonuna, geri dönüşümüne ve lokalizasyonuna katkıda bulunur ve dolayısıyla çeşitli hücresel süreçlerde önemli roller oynar. Ubikuitin-protein konjugatları oldukça dinamik yapılardır. Bir dizi enzim, ubikuitinin substratlara konjugasyonunu yönlendirirken, aynı zamanda işlemi tersine

döndürebilen çok sayıda DUBs da vardır. Anlaşıldığı üzere DUBs ubikuitin sisteminin önemli düzenleyicileridir. Bu enzimler, aktif olmayan ubikuitin öncüllerinin işlenmesinden, ubikuitin-protein konjugatlarının düzeltilmesinden, ubikuitinin hücrel eklenmelerden çıkarılmasından ve proteozomun ubikuitin zincirlerinden uzak tutulmasından sorumludur (Alexander Y Amerik & Hochstrasser, 2004). Ubikuitin-proteozom yolu ökaryotik hücrelerde protein yıkımını sağlayan yollardan biridir. Ubikuitin bir polipeptit olup 76 amino asit içerir. Ubikuitin bir proteinin lizin yan zincirlerinin amino grubuna bağlanarak o proteini yıkım için işaretler. Daha sonra bu ubikuitine başka ubikuitinler eklenir. İşaretlenmiş protein bir proteaz kompleksi olan proteazlarca ATP enerjisi kullanılarak yıkılır. Ubikuitinler tekrar kullanılmak üzere serbest kalır. Proteinin ubikuitinasyonu, proteinlerin en güçlü post translasyonel modifikasyonlarından biridir, çünkü çok sayıda hücrel süreci düzenler. Basit mono-ubikuitinasyon olayları, çoklu-ubikuitinasyonlarla bir arada bulunur. DUBs, hücreler içindeki kontrollü hücre altı lokalizasyonundan gelişimsel ve dokuya özgü ekspresyona kadar çeşitli mekanizmalar yoluyla düzenlenir (Bello et al., 2022). Değişen DUBs aktivitesi, kanser dahil çok sayıda patolojiyle ilişkilidir. Bu nedenle DUBs hedefe yönelik ilaç geliştirme için yeni adayları temsil eder. DUBs enzimlerinin hücrede fonksiyonlarını uyguladığı mekanizma karmaşık olabilir; bazı durumlarda bu sadece deubikuitinasyon değil, aynı zamanda ubikuitinasyon moleküllerini geri dönüştürerek, ubikuitinasyon sürecinin yeniden aktivitesiyle ve inhibitörlerinin ayrıştırılmasıyla ubikuitinasyon da destekleyebilir. Bu bölümde, bazı DUB enzimlerinde bulunan moleküler mekanizmaları gelişmelere odaklanacağız. Ayrıca DUBs yapısı, işlevi ve hastalıklarla ilişkisi yapılan çalışmalardan yararlanılarak incelenecektir.

Ubikuitinler

Ubikuitin, ökaryotik hücrelerde bir dizi olayı düzenleyen, yapısal olarak korunmuş proteinler ailesinin kurucu üyesidir. Hücre içinde yaygın olarak bulunan ubikuitin, 76 aminoasitten (aa) oluşan

bir proteindir. Virüsler ve çeşitli nedenlerle hatalı katlanmış proteinlerin, proteozomlara yıkılmak üzere gönderilmesinden ubiquitinler sorumludur (Yöntem M, 2018). Ubikuitin diğer hücrel proteinlere kovalent bağlanarak işlevlerini yerine getirir ve stabiliteyi değiştirirler. Bunu da hedeflerinde ki proteinin yerini ve aktivitesini değiştirerek gerçekleştirirler.

Ubikuitinin substratlarına konjugasyonu üç adımdan oluşmaktadır. İlk adım, ubiquitin aktive edici enzim (E1) tarafından katalize edilen bir başlangıç adımıdır. Ubikuitinin bir konjuge edici enzime (E2) kovalent olarak bağlandığı bir ara adımdır. Son adım ubiquitin-protein ligazları yani tanıyıcı enzim (E3). Ubikuitin bu enzimlerle hedef proteine kovalent olarak bağlanır. E3'lerin 'yerleştirme proteinleri' olarak işlev gördüğü, spesifik olarak substrat proteinlerini ve spesifik E2'leri bağladığı ve ubiquitinini daha sonra doğrudan E2'lerden substratlara aktarıldığı öne sürülmüştür (Scheffner, Nuber, & Huibregtse, 1995).

Birçok kısa ömürlü ökaryotik proteinin ubiquitin ile konjugasyonu, bunların yıkılması için zorunlu bir adımdır. Ubikuitin, ubiquitinini karboksil terminali ile alıcı proteinlerin lizin ϵ -amino grupları arasında kovalent (izopeptit) bir bağ ile proteinlere geri dönüşümlü olarak bağlanır. Ubikuitinin C terminalinin, diğer proteinlerle izopeptit bağları oluşturabilmesi için önce aktive edilmesi gerekir. Bunun içinde, ubiquitin E1 tarafından adenillenerek aktive edilir (Pickart & Eddins, 2004). Üçlü kompleksin ubiquitin-AMP ara maddesi daha sonra enzimin bir sülfhidril grubu tarafından parçalanarak, E1-ubikuitin tiyoesteri elde edilir. Aktive edilmiş ubiquitin daha sonra transtiyolasyon yoluyla çok sayıda farklı ubiquitin konjuge edici enzimden (Ubc veya E2) birine aktarılır. E2 proteinleri, tek başına veya bir ubiquitin-protein ligaz olan E3 ile birlikte substrat çoğalmasını katalize eder. E3 proteinlerinin ubiquitinini substrat transferinde daha doğrudan mekanik bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Proteolitik substratlar için, bir ubiquitin zincirinin protein üzerinde birleşmesi genellikle gözlemlenir; bu, mono-ubikuitinasyona göre bozulmayı hızlandırır. Ubikuitinlenmiş proteinlerden, ubiquitinini

uzaklaştırılması, ubikuitin giderici enzimler tarafından ya da 26S proteozom adı verilen karmaşık bir multikatalitik proteinaz tarafından yıkım ile sağlanır. Proteozom, hedeflenen substratları kısa peptitlere parçalar, ancak ubikuitin moleküllerini geri dönüştürür (Pickart, 2001). Ubikuitinin bir substrata bağlanması, ubikuitinlenmiş proteinin proteozom gitmesi, bağlı substratın açılması ve deubikuitinlenmesi ile polipeptidin kısa parçalara ayrılması sağlanır. Proteinin ubikuitinasyon ve deubikuitinasyonunun her ikisine de büyük enzim aileleri aracılık eder. Bu aileler birbiriyle ilişkilidir ancak fonksiyonel olarak farklı grupları oluştururlar. Bu çeşitlilik, hem ubikuitin sisteminin yüksek substrat spesifikliğinin hem de hizmet ettiği düzenleyici mekanizmaların temelini oluşturur (Hochstrasser, 1996).

Ubikuitin-proteozom yolağı

Proteozom 26S, yaklaşık 60 protein alt biriminden oluşan bir komplekstir. Yapısal olarak her iki ucu kapalı büyük bir silindiri andırır. Her iki ucunda merkezi bir çekirdek ve düzenleyici parçası vardır. Alt birimlerin proteaz aktivitesi, ubikuitin bağlı proteinleri tanıma ve bağlama, ubikuitinin uzaklaştırılması ve hidroliz edilmesi gibi görevleri vardır (Harvey., 2012). Proteozom tarafından tanınan substratların çoğunda bir poliubikuitin zinciri vardır. Mono-ubikuitinasyon, hücrel bir hedefleme veya lokalizasyon sinyali olarak hizmet edebilir. Ubikuitin molekülü içeren, en az dört izopeptit bağlantılı zincirler, proteozoma verimli bağlanma için gereklidir. Proteozomun Ökaryotiklerde ki en önemli rolü, çoklu ubikuitin gruplarından oluşan zincire kovalent bağlanarak, proteinleri proteoliz etmektir. Bakterilerde, proteozomun basit türleri bulunurken, ubikuitin sistemi mevcut değildir. Bu, proteozomun en azından bazı ubikuitinlenmemiş proteinleri proteoliz etme yeteneğine sahip olduğunu gösterir. Bu organizmalarda proteozom, hasar görmüş veya yanlış katlanmış proteinleri parçalayarak ısı şoku tepkisine katılır. Hem prokaryot hem de ökaryotların saflaştırılmış çekirdekleri, in vitro olarak bir dizi ubikuitinlenmemiş katlanmamış proteini hidrolize edebilir

(Glickman & Ciechanover, 2002). Hedef protein yıkıldıktan sonra ubiquitin salınır ve tekrar kullanılır. Serbest kalan amino asitler ise amino asit havuzunda toplanır (Smith, Marks, & Lieberman, 2007).

Deubikinasyon veya deubikinleştirici enzimler

Deubikuitinazlar (DUBs), çeşitli protein substratlarından ubiquitin veya ubiquitin benzeri proteinleri uzaklaştıran insan proteaz ailesinin bir sınıfıdır (Komander, Clague, & Urbé, 2009). DUBs ubiquitin molekülünün C terminalinde bulunan izopeptit bağını seçici olarak keser (Alexander Yu Amerik, Swaminathan, Krantz, Wilkinson, & Hochstrasser, 1997). Bu süreç boyunca DUBs, bozunmayı ve dolayısıyla çok sayıda kritik moleküler hedefin ekspresyonunu ve aktivitesini düzenler ve sonuç olarak DUBs, poliubikuitin kısımlarının veya proteinler üzerindeki zincirlerin işlenmesi veya çıkarılması dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçleri ve fonksiyonları düzenler, böylece hedeflenen proteinin kaderini, ya proteozom yoluyla bozunma ya da diferansiyel hücre içi lokalizasyon açısından değiştirir (Baek, 2003; Wilkinson, 1997).

Ubikuitinin proteinlere bağlanması, birçok hücresel düzenleyici mekanizmada rol alır. Bunlar embriyonik gelişim, hücre döngüsü, büyüme kontrolü ve nörodejenerasyonun önlenmesi dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik süreçlerdir. Bu düzenleyici mekanizmalarda, ubiquitin en çok protein bozundurma sürecinde aktif rol alır. Poliubikuitin bağlanması, birçok hücre içi proteinin proteozom tarafından parçalanmasını hedefler. Ubikuitin-protein konjugatları oldukça dinamik yapılardır. Bir dizi enzim, ubiquitinin substratlara konjugasyonunu sağlarken, DUBs süreci tersine çevirebilen enzim sistemleridir. Bu enzimler, aktif olmayan ubiquitin öncüllerinin işlenmesinden, ubiquitin-protein konjugatlarının düzeltilmesinden, ubiquitin hücresel eklentilerden çıkarılmasından ve 26S proteozomun inhibitör ubiquitin zincirlerinden uzak tutulmasından sorumludur (Alexander Y Amerik & Hochstrasser, 2004).

Deubikuitinaz ailesi

DUBs ailesi, dört sistein proteazdan oluşan beş alt gruba ayrılırken, yapısal çeşitlilik anlamında insan genomu tarafından 95'e yakın DUBs kodlanmaktadır (Nijman et al., 2005). Bu beş alt gruptan ilki, ubikuitin spesifik proteazları (USPs) oluştururken sırasıyla diğerleri, ubikuitin C-terminal hidrolazlar (UCHs), yumurtalık tümörü proteazları (OTUs), Machado-Joseph alanı proteazları (MJD) ve bir çinko metalo-izopeptidaz ve Herpes virüsü tegument USPs (JAB1/MPN/MOV34 metaloproteazlar/JAMM) (Fortelny et al., 2014; Fraile, Quesada, Rodríguez, Freije, & López-Otín, 2012).

DUBs ana alanı, ubikuitinin bağlandığı alanıdır (UBD) (Komander et al., 2009). UBD; bir ubikuitin etkileşimli motif, bir çinko parmak ubikuitin spesifik proteaz alanı (ZnF-UBP) ve bir ubikuitinle ilişkili alandan (UBA) oluşur (Hurley, Lee, & Prag, 2006). Çoğu araştırma, ZnF-UBP'nin, DUBs bireysel proteinleri ve/veya yapısal şekilleri özgül olarak hedefleme yeteneğini kazandırdığını, böylece bireysel DUBs için hedef özgüllüğü sağladığını bildirmektedir (Komander et al., 2009).

Deubikuitinaz görevleri

Deubikuitinazların görevleri, işlevsel üç ana kısımdan oluşur. İlk olarak, ubikuitin, birden fazla ubikuitin molekülünün veya ribozomal proteinlerin doğrusal bir füzyonu olarak birkaç genden kopyalanabilir. Serbest ubikuitinin üretilmesi/salınması DUB aktivitesi gerektirir. İkincisi, poli-ubikuitinlenmiş zincirlerin çıkarılmasıdır. DUBs, ubikuitin zincirlerini translayon sonrası değiştirilmiş proteinlerden çıkarabilir, bu da ubikuitin sinyallerinin tersine çevrilmesine veya proteozomal veya lizozomal bozunmadan kurtarılarak protein sabitliğini sağlar. Bununla birlikte, parçalayıcı enzim olan DUB faaliyetleri ubikuitini geri dönüştürebilir ve böylece ubikuitin dengesine katkıda bulunur. Son olarak DUBs, ubikuitinlenmiş proteinlerden ubikuitin zincirlerinin tamamen çıkarılmasında görev alır (Komander et al., 2009).

Deubikuitinazların düzenleyici mekanizmaları

DUBs enzimleri üzerine yapılan araştırmalar, bu enzimlerin birkaç farklı ailede sınıflandırılmasına rağmen, üyeleri arasındaki yapısal farklılıkların fonksiyonel çeşitliliklerine neden olduğunu göstermektedir. Kristal yapılarına dayanarak DUB düzenlemesinin moleküler mekanizmasını moleküler düzeyde açıklamak için çeşitli örnekler mevcuttur (Li & Reverter, 2021). Çeşitli çalışmalar, doğru hedef deubikinasyonu sağlamak için DUB aktivitesinin düzenlenebileceği farklı mekanizmalardan oluşan bir topluluğu ortaya çıkarmıştır. DUBs, post-translasyonel modifikasyon, kofaktör birleşimi, daha büyük komplekslere işbirliği, lokalizasyon ve transkripsiyonel düzeyde düzenlenir. Bu çeşitlilik muhtemelen farklı uyaranlara yanıt olarak deubikinasyonu diğer sinyal yollarıyla sıkı bir şekilde koordine etme ihtiyacını gösteriyor. Genel bir kanı, bu mekanizmaların bir veya birkaçı tarafından DUB etkinliğinin ve özgüllüğünün hem konformasyonel hem de geçici olarak kısıtlandığını bildirmektedir (Heideker & Wertz, 2015).

USP1'in aktivitesi ve stabilitesi, WD40 tekrar proteini UAF1 (WDR48) ile olan ilişkisine bağlıdır (Cohn et al., 2007). Bağlanmanın kendisi *in vitro* olarak Ser313'te USP1 fosforilasyonunu gerektirir ve USP1-UAF1 kompleksinin defosforilasyonu üzerine USP1 aktivitesi kaybolur (Villamil et al., 2012). İlginç bir şekilde, aynı bölgedeki fosforilasyon hücre döngüsüne bağlı bir şekilde de meydana gelir ve mitoz sırasında USP1 stabilize edilebilir. WD-tekrar proteinleri, protein komplekslerinin birleştirilmesinde rol oynar ve bazı ubikuitin ligazları, substrat tanıma için WD-tekrar proteinlerini kullanır (Cotto Rios, Jones, & Huang, 2011).

Çoklu DUBs'ların WD tekrar proteinleri ile etkileşime girdiği bildirilmiştir (Sowa, Bennett, Gygi, & Harper, 2009). Bu nedenle, WD-tekrar proteinleri tarafından DUB aktivitesinin düzenlenmesi, DUB aktivitesinin ve substrat spesifliğinin sağlanmasında yaygın bir mekanizma olabilir. Örneğin UAF1, USP1, USP12 ve USP46 ile yakından ilişkili farklı kompleksler

oluşturur. USP1'inkinden daha az olsa da onların aktivitesini uyarır (Joo et al., 2011). Ayrıca USP12 ve USP46, WDR20 ile ilişkilidir. Şaşırtıcı bir şekilde WDR20, USP12–UAF1 aktivitesini daha da artırır. İn vitro ve in vivo veriler, USP12'nin her iki WD-tekrar proteinine aynı anda bağlanabileceğini göstermektedir (Kee et al., 2010).

Tümör baskılayıcı UCH DUB BAP1 (meme kanseri erken başlangıç 1-ilişkili protein 1), aynı zamanda BAP1 substratları olan çeşitli epigenetik düzenleyicilerle kendi kendini düzenleyen bir kompleks oluşturur. Bu kompleksin bileşenleri, BAP1 tarafından deubikuitinasyona tabi tutulur ve sabitlenir. Tam BAP1 katalitik aktivitesi, BAP1'in bu kompleks içindeki proteinlerle birleşmesiyle gerçekleşir (Abdel-Wahab & Dey, 2013).

USP7, hem p53 tümör baskılayıcı protein için bir ubikuitin ligazı olan MDM2 geni hem de bir MDM2 substratı olan p53 ile etkileşime giren bir TRAF (TNF reseptörüyle ilişkili faktör) alanı içerir. Hem MDM2 hem de p53, USP7 substratıdır. Proteinler, USP7 TRAF alanına bağlanmak için rekabet eder ve MDM2 veya p53'ün deubikuitinasyonu, üç proteinin göreceli bolluğu ve yerleşmesi ile düzenlenebilir (Sheng et al., 2006). USP7'ye ek olarak birçok DUB, fosfatazların yanı sıra E3 ligazları ile çiftler halinde mevcuttur [53,57,58]. Bazı durumlarda bunların hem E3 hem de E3 hedeflerini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. USP7'ye benzer şekilde, bu tür DUBs, E3'ü stabilize ederek E3 hedefinin her yerde bulunmasını doğrudan veya dolaylı olarak modüle eder, ancak bazıları muhtemelen diğer DUB substratlarını deubikuitine etmek için E3 ile etkileşime giren proteinleri de seçebilir (Sowa et al., 2009).

İN vitro ve in vivo DUB aktivitesi arasındaki farklar, enzim düzenlenmesine önemli bir bakış açısı sağlar. Örneğin OTUD5/DUBA, Lys63 ile modifiye edilmiş substratları in vivo olarak işler, ancak Escherichia coli hücrelerinden yüksek oranda saflaştırılmış enzim preparasyonlarında aktif değildir. Görünen tutarsızlık, OTUD5 katalitik alanı içindeki Ser177'deki ökaryot spesifik fosforilasyon olayından kaynaklanmaktadır. Fosfat, Arg74

de dahil olmak üzere ubikuitinin C terminali ile kapsamlı temaslar oluşturur ve ubikuitini kataliz için yeterli şekilde konumlandırır (Huang et al., 2012).

Deubikuitinaz inhibitörleri ve agonistleri

Her ne kadar pek çok kanıt DUBs enzimlerinin hastalıkta önemli bir rol oynadığını gösterse de, izlenebilir bir germ hattı kusuru olmadığı sürece insanlarda hastalık gelişiminin veya ilerlemesinin etiyojisini belirlemek çok zordur. Sonuçta, klinik denemeler de dahil olmak üzere *in vivo* çalışmalar için DUB inhibitörlerinin ve agonistlerinin geliştirilmesi, aktif rol oynayanlar ve diğerleri arasında ayırım yapacaktır (Heideker & Wertz, 2015).

İlk küçük molekülü DUB inhibitörleri, akademik ve endüstriyel çalışmalar sonucunda USP ve UCHL sınıfının üyelerine karşı keşfedildi. Bunlar USP1, USP7, USP9X, USP14, UCHL1 ve UCHL5'i içerir (Lill & Wertz, 2014). Çoğu zaman bu bileşikler birden fazla DUBs hedefler. Ayrıca seçici görünenler, tam uzunlukta DUBs'lara karşı test edilmemiştir. Hücre içi aktiviteyi görüntüleyen kapsamlı bir tam uzunlukta DUB setini içeren bir seçicilik tahlili hala araştırılmaktadır. Bu bağlamdaki zorluklar, tam uzunlukta proteinlerin elde edilmesindeki zorlukların yanı sıra *in vitro* DUB aktivitesi için gereken ek faktörlerin potansiyel olarak eksik anlaşılmasıydı. Her biri kendine özgü zorlukları olan bir DUB alt kümesine odaklanan çoklu tamamlayıcı seçicilik deneyleri, istenen tam veya tamamlanmaya yakın bir görünüş sağlayabilir. Ek olarak, DUBs ve belirli hedefler arasındaki etkileşimi hedef alan analizler, yalnızca ilgili DUB aktivitesini inhibe eden (veya destekleyen) moleküllerin geliştirilmesinde oldukça faydalı olabilir. Bildiğimiz kadarıyla bu tür analizler henüz yayınlanmamıştır (Heideker & Wertz, 2015).

Bununla birlikte, mevcut DUB inhibitörleri, klinik öncesi modellerde DUBs patolojik fonksiyonlarının incelenmesine hali hazırda yardımcı olmaktadır (Chen et al., 2011). Fazlasıyla DUBs inhibitörü geliştirilme aşamasındadır. Kinaz inhibitörlerinin,

büyüme faktörü sinyaline ilişkin anlayışımızı nasıl hızlandırdığına benzer şekilde, bunların mevcudiyeti, özellikle seçici bileşikler elde edilebiliyorsa, muhtemelen DUB fonksiyonunun anlaşılmasına önemli ölçüde yardımcı olacaktır. Belirli DUBs seçici inhibisyonunun zorlayıcı olduğu ortaya çıkarsa, bunun yerine 'Shokat kinazlara' benzer kimyasal genetik yaklaşımların dikkate alınması faydalı olabilir (Bishop et al., 2000). Yakın zamanda geliştirilen DUB'a özgü ubikuitin varyantları bu yönde atılmış bir adımdır (Ernst et al., 2013).

Daha geniş seçicilik, klinikte oldukça spesifik bileşiklere karşı daha faydalı olabilir. Şu anda klinik başarı için bir DUB inhibitörünün nasıl hedeflenmesi gerektiği açık değildir. Ayrıca yalnızca bir DUB için seçici bileşiklerin elde edilip edilemeyeceği de belirsizdir. Bu sorulara yalnızca zaman ve bileşik-DUB etkileşimlerinin sürekli aydınlatılması cevap verecektir. Bileşik aktivitesinin tam olarak anlaşılması ve istenen bileşik özelliklerinin iyileştirilmesi açısından iyileştirilmiş seçicilik analizleri de bu açıdan önemli olacaktır. DUB fonksiyonunun eski haline getirilmesi veya telafi edilmesi gerektiği durumlarda, inaktive edilmiş bir DUBs nedenlerini veya etkilenen patolojik yollarını hedef alan moleküllerin geliştirilmesi gerekecektir (Heideker & Wertz, 2015).

Deubikuitinazların klinik enzimolojisi

Çok sayıda deubikuitinasyon enzimi, yalnızca normal hücrelerin fizyolojik aktivitelerinde rol oynamakla kalmayıp, aynı zamanda tümör oluşumunun ve diğer patolojilerin ortaya çıkması ve gelişmesiyle de ilgili olabilir. DUBs birçok sinyal yolunda yer alan proteinlerin stabilizasyonu, lokalizasyon ve aktiviteleri üzerinde etkilidir. DUBs enzimleri için hedef proteinler arasında enzimler, transkripsiyon faktörleri, sinyal transdüksiyon molekülleri, immün yanıt proteinleri, viral proteinler, epigenetik faktörler ve ayrıca bilinen onkogenlerin veya tümör baskılayıcı genlerin ürünleri de dahil olmak üzere hücre homeostazının diğer birçok düzenleyicisi bulunur (He et al., 2016). Bu nedenle, DUBsi molekülleri hedef olarak kullanan hastalık tedavi stratejileri geniş bir geliştirme

değerine ve umut verici klinik uygulama beklentilerine sahiptir (Jacomin, Taillebourg, & Fauvarque, 2018).

Birçok çalışma DUB lerin hastalıklarla ilişkisini vurgulanmıştır. Ubikuitin aracılı işlemlerin hücre çoğalmasında işlevsel olduğu belirgindir. Farmakolojik müdahale için bir hedef olarak ubikuitin-proteazom yolağı önemli olduğundan, bu süreçlerin düzenleyicileri olarak deubikuitinasyon enzimlerinin rolünü dikkate almalıyız. Birçok çalışma, DUBs Wnt/ β -katenin sinyallemesinin, TGF- β (büyüme faktörünü dönüştüren), Akt (Protein Kinaz B), NF- κ B (nükleer faktör kappa B) düzenlenmesinde göstermiştir) ve diğer kanserle ilgili yollarda rol oynadığını bildirilmiştir (Nguyen et al., 2019).

Deubikuitinazlar ve Kanser

Ubikuitin aracılı olayların hücre çoğalmasında kritik rol aldığı giderek daha belirgin hale geliyor. Farmakolojik müdahale için bir hedef olan ubikuitin-proteozom yolağı dikkat çektiğinden, bu süreçlerin düzenleyicileri olarak DUBs enzimlerinin rolünü dikkate almalıyız. Kanserde mutasyona uğrayan DUBs, onkogen ve tümör baskılayıcı rollere sahiptir. Kanserle ilişkinin altında yatan moleküler mekanizmalar açıklanmaktadır. Birkaç spesifik, hücre geçiren inhibitör mevcut olmasına rağmen, bir sınıf olarak DUBs fazlasıyla ilaçlanabilir hedeflerdir; bu tür modülasyonun teröpatik olarak yararlı etkilere sahip olabileceği bölgelerin daha iyi anlaşılmasını önemli kılmaktadır (Luo, Solimini, & Elledge, 2009).

DUBs enzimlerinin doğrudan mutasyonel değişikliklerinin neden olduğu kanser türleri bulunmuştur. Modüle edilmiş DUB ekspresyonuna sahip az sayıda fare modeli, bunların kanser biyolojisindeki rollerine ilişkin in vivo bilgimizi sınırlamaktadır. Ek olarak, DUBs kanserle ilgili bir dizi yola dahil olması, DUBs genetik veya epigenetik düzenlemesinin insan kanserinin önemli bir özelliği olabileceğini düşündürmektedir. Çoğu DUBs kalpain sınıfı sistein proteazlarından olduğu göz önüne alındığında, seçilmiş kanserlerde bu DUBs hedeflemek için spesifik inhibitörlerin üretilebilmesi

mümkündür. Deubikuitinasyonunun malignitedeki rolünü tam olarak anlamak için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Hussain, Zhang, & Galardy, 2009).

Deubikuitinazlar ve Kalp Hastalıkları

Kalp hastalıklarında, ubikuitinlenmiş proteinlerin birikmesi, proteozom aktivitesi ve UPS'de E2 ve E3 enzimlerinin ekspresyonu gibi değişikliklerin olduğu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar, E3 ligazlarının miyokardiyal hipertrofinin düzenlenmesinde anahtar bir rol oynadığını öne sürmektedir (Mearini, Schlossarek, Willis, & Carrier, 2008). Bununla birlikte, miyokard enfarktüsü (MI) ve kronik kalp yetmezliğini (KKY) takiben ubikuitinasyon ve deubikuitinasyon enzimleri ile ilgili patolojik değişiklikler nadiren incelenmiştir. Yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi veya protein kalite kontrol sisteminin edinilmiş işlev bozukluğu olarak kardiyomiyopatilerde proteostazın kusurlu kontrolünün rol oynadığı konusunda bir fikir birliği vardır. MAFBX ve MURF1, kapsamlı olarak araştırılan kasa özgü E3 ligazlardır. MURF1, miyositlerde protein kinaz C aracılı sinyalleme inhibisyonu yoluyla hipertrofik ve anti-hipertrofik sinyalleme arasındaki dengeyi korusa da, MAFBX, kalp hipertrofini inhibe eder, iskemik hasarı önler ve kalsinörin A'nın poliubikuitinasyonu ve bozunması yoluyla kardiyomiyositlerin apoptozunu düzenler (Zaglia et al., 2014). İskemik kalp yetmezliği olanlarda b iki E3 ligazının mRNA ekspresyon seviyelerinin azaldığı bulundu (Klaeske et al., 2021).

Deubikuitinazlar ve Diğer Hastalıklar

DUBs nörolojik bozukluklar, otoimmünite, inflamasyon ve mikrobiyal enfeksiyonlar dahil olmak üzere çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ancak DUB'un nörolojik bozukluklara nasıl bir katkıda bulunduğu mekanizması hala belirsizdir. Örneğin Ataksin-3'ün insanlarda mutasyona uğradığı ve ataksida önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir, ancak mekanizma anlaşılammıştır (do Carmo Costa & Paulson, 2012). UCH-L1 için S18Y alelinin sporadik Parkinson hastalığına karşı koruma sağlayıp sağlamadığı

veya bunun için bir risk faktörü olup olmadığı konusunda çeşitli çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir (Miyake et al., 2012). Kromozom 21'de bulunan yüksek USP16'nın Down sendromu fenotiplerinde kısmen rol oynadığı gösterilmiştir (Adorno et al., 2013). Birçok bakteri (*Burkholderia mallei*, salmonella) ve virüsler (SARS korona virüs PLpro, herpes virüsü), konakçı hücre mekanizmasını kullanır ve birden fazla konakçı Ubl'yi ve ubikuitini hedef alan çok işlevli proteazları eksprese eder, böylece konakçı hücrelerin enfeksiyon ve patogeneze bir avantaja sahip olurlar (Edelmann & Kessler, 2008). Bu çok işlevli enzimler yapısal olarak insan DUB'dan farklıdır. Bu kalite, patojenik DUBs'a yönelik seçici inhibitörleri tasarlamak ve geliştirmek için kullanılabilir (Wilkinson, 1997). Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif koliti (UC) içeren inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), genetik duyarlılık, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik, mukozal immün bozukluk ve çevresel faktörleri içeren karmaşık, çok faktörlü bir patogeneze sahiptir. Son çalışmalar, ubikuitinasyon ve deubikuitinasyon ile inflamatuvar barsak hastalığının oluşumu ve gelişimi arasındaki ilişkileri bildirmiştir. Son çalışmalar, ubikuitinasyon deubikuitinasyon arasındaki ilişkilerin değişmesiyle, IBD gibi çeşitli hastalıklara yol açtığını bildirmiştir (Zou et al., 2021).

Sonuç

Deubikuitinasyon enzimleri ubikuitin-proteozom sisteminin temel bileşenleridir. DUBs temel rolü, ubikuitinin substratlardan spesifik olarak uzaklaştırılmasıdır. Hedefe özgü DUB'lar sıklıkla ubikuitin zincir tipleri arasında ayırım yapamazken, bağlantıya özgü DUB'lar belirli bağlantıları hedeflemek için çeşitli stratejiler kullanır. DUB bolluğu, lokalizasyonu ve katalitik aktivite, hücresel DUB fonksiyonunu ayarlamak için karmaşık mekanizmalar tarafından düzenlenir. Birçok DUB tek başına hareket etmez, protein komplekslerinin veya büyük molekülerin parçası olarak hareket eder.

Deubikuitinazlar ayrıca birçok hastalığın patolojisi ile ilişkilidir ve son yıllarda bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların

ıřıđında insanda deubikuitinaz tayininin klinik uygulamalarda yer alabileceđi dűřünlmektedir. DUBs hastalıklarla iliřkilendirilmiřtir. Farmakolojik műdahale için bir hedef olarak ubikuitin-proteozom yolađı önemli olduđundan, bu sűrelerin dűzenleyicileri olarak deubikuitinasyon enzimlerinin rolűnű dikkate almalıyız. DUBs, Parkinson, Down sendromu, kalp-damar hastalıkları, kanser tűrleri, bađırsak hastalıkları, solunum yolu hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar ve viral enfeksiyonlar olmak űzere birçok patofizyolojik sűrete aktif rol almaktadır. Ayrıca DUBs inhibitörleri bu tűr hastalıkların tedavisine veya ilerlemesinin durdurulmasına yönelik ilaç geliřtirmede önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

Abdel-Wahab, O., & Dey, A. (2013). The ASXL–BAP1 axis: new factors in myelopoiesis, cancer and epigenetics. *Leukemia*, 27(1), 10-15.

Adorno, M., Sikandar, S., Mitra, S. S., Kuo, A., Nicolis di Robilant, B., Haro-Acosta, V., . . . Qian, D. (2013). Usp16 contributes to somatic stem-cell defects in Down's syndrome. *Nature*, 501(7467), 380-384.

Amerik, A. Y., & Hochstrasser, M. (2004). Mechanism and function of deubiquitinating enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1695(1-3), 189-207.

Amerik, A. Y., Swaminathan, S., Krantz, B. A., Wilkinson, K. D., & Hochstrasser, M. (1997). In vivo disassembly of free polyubiquitin chains by yeast Ubp14 modulates rates of protein degradation by the proteasome. *The EMBO journal*, 16(16), 4826-4838.

Baek, K.-H. (2003). Conjugation and deconjugation of ubiquitin regulating the destiny of proteins. *Experimental and molecular medicine*, 35(1), 1-7.

Bello, A. I., Goswami, R., Brown, S. L., Costanzo, K., Shores, T., Allan, S., . . . Mohan, R. D. (2022). Deubiquitinases in neurodegeneration. *Cells*, 11(3), 556.

Bishop, A. C., Ubersax, J. A., Petsch, D. T., Matheos, D. P., Gray, N. S., Blethrow, J., . . . Rose, M. D. (2000). A chemical switch for inhibitor-sensitive alleles of any protein kinase. *Nature*, 407(6802), 395-401.

Chen, J., Dexheimer, T. S., Ai, Y., Liang, Q., Villamil, M. A., Inglese, J., . . . Zhuang, Z. (2011). Selective and cell-active inhibitors of the USP1/UBP1 deubiquitinase complex reverse cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells. *Chemistry & biology*, 18(11), 1390-1400.

Cohn, M. A., Kowal, P., Yang, K., Haas, W., Huang, T. T., Gygi, S. P., & D'Andrea, A. D. (2007). A UAF1-containing multisubunit protein complex regulates the Fanconi anemia pathway. *Molecular cell*, 28(5), 786-797.

Cotto Rios, X. M., Jones, M. J., & Huang, T. T. (2011). Insights into phosphorylation-dependent mechanisms regulating USP1 protein stability during the cell cycle. *Cell Cycle*, 10(23), 4009-4016.

do Carmo Costa, M., & Paulson, H. L. (2012). Toward understanding Machado–Joseph disease. *Progress in neurobiology*, 97(2), 239-257.

Edelmann, M. J., & Kessler, B. M. (2008). Ubiquitin and ubiquitin-like specific proteases targeted by infectious pathogens: Emerging patterns and molecular principles. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1782(12), 809-816.

Ernst, A., Avvakumov, G., Tong, J., Fan, Y., Zhao, Y., Alberts, P., . . . Nuclei, D. (2013). A strategy for modulation of enzymes in the ubiquitin system. *Science*, 339(6119), 590-595.

Fortelny, N., Cox, J. H., Kappelhoff, R., Starr, A. E., Lange, P. F., Pavlidis, P., & Overall, C. M. (2014). Network analyses reveal pervasive functional regulation between proteases in the human protease web. *PLoS biology*, 12(5), e1001869.

Fraile, J., Quesada, V., Rodríguez, D., Freije, J., & López-Otín, C. (2012). Deubiquitinases in cancer: new functions and therapeutic options. *Oncogene*, 31(19), 2373-2388.

Glickman, M. H., & Ciechanover, A. (2002). The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiological reviews*.

Harvey., R. A. (2012). *Cell and Molecular Biology: Nobel Tip Kitapevi*.

He, M., Zhou, Z., Shah, A. A., Zou, H., Tao, J., Chen, Q., & Wan, Y. (2016). The emerging role of deubiquitinating enzymes in genomic integrity, diseases, and therapeutics. *Cell & bioscience*, 6(1), 1-15.

Heideker, J., & Wertz, I. E. (2015). DUBs, the regulation of cell identity and disease. *Biochemical Journal*, 465(1), 1-26.

Hochstrasser, M. (1996). Ubiquitin-dependent protein degradation. *Annual review of genetics*, 30(1), 405-439.

Huang, O. W., Ma, X., Yin, J., Flinders, J., Maurer, T., Kayagaki, N., . . . Dixit, V. M. (2012). Phosphorylation-dependent activity of the deubiquitinase DUBA. *Nature structural & molecular biology*, 19(2), 171-175.

Hurley, J. H., Lee, S., & Prag, G. (2006). Ubiquitin-binding domains. *Biochemical Journal*, 399(3), 361-372.

Hussain, S., Zhang, Y., & Galardy, P. (2009). DUBs and cancer: the role of deubiquitinating enzymes as oncogenes, non-oncogenes and tumor suppressors. *Cell Cycle*, 8(11), 1688-1697.

Jacomin, A.-C., Taillebourg, E., & Fauvarque, M.-O. (2018). Deubiquitinating enzymes related to autophagy: new therapeutic opportunities? *Cells*, 7(8), 112.

Joo, H.-Y., Jones, A., Yang, C., Zhai, L., Smith, A. D., Zhang, Z., . . . Wang, Y. (2011). Regulation of histone H2A and H2B deubiquitination and *Xenopus* development by USP12 and USP46. *Journal of Biological Chemistry*, 286(9), 7190-7201.

Kee, Y., Yang, K., Cohn, M. A., Haas, W., Gygi, S. P., & D'Andrea, A. D. (2010). WDR20 regulates activity of the USP12·UAF1 deubiquitinating enzyme complex. *Journal of Biological Chemistry*, 285(15), 11252-11257.

Klaeske, K., Dix, M., Adams, V., Jawad, K., Eifert, S., Etz, C., . . . Dieterlen, M.-T. (2021). Differential Regulation of Myocardial E3 Ligases and Deubiquitinases in Ischemic Heart Failure. *Life*, 11(12), 1430.

Komander, D., Clague, M. J., & Urbé, S. (2009). Breaking the chains: structure and function of the deubiquitinases. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(8), 550-563.

Li, Y., & Reverter, D. (2021). Molecular mechanisms of DUBs regulation in signaling and disease. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 986.

Lill, J. R., & Wertz, I. E. (2014). Toward understanding ubiquitin-modifying enzymes: from pharmacological targeting to proteomics. *Trends in pharmacological sciences*, 35(4), 187-207.

Luo, J., Solimini, N. L., & Elledge, S. J. (2009). Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell*, 136(5), 823-837.

Mearini, G., Schlossarek, S., Willis, M. S., & Carrier, L. (2008). The ubiquitin–proteasome system in cardiac dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1782(12), 749-763.

Miyake, Y., Tanaka, K., Fukushima, W., Kiyohara, C., Sasaki, S., Tsuboi, Y., . . . Kawamura, N. (2012). UCHL1 S18Y variant is a risk factor for Parkinson's disease in Japan. *BMC neurology*, 12, 1-8.

Nguyen, H. H., Kim, T., Nguyen, T., Hahn, M.-J., Yun, S.-I., & Kim, K. K. (2019). A selective inhibitor of ubiquitin-specific protease 4 suppresses colorectal cancer progression by regulating β -catenin signaling. *Cellular Physiology & Biochemistry (Cell Physiol Biochem Press GmbH & Co. KG)*, 53(1).

Nijman, S. M., Luna-Vargas, M. P., Velds, A., Brummelkamp, T. R., Dirac, A. M., Sixma, T. K., & Bernards, R. (2005). A genomic and functional inventory of deubiquitinating enzymes. *Cell*, 123(5), 773-786.

Pickart, C. M. (2001). Mechanisms underlying ubiquitination. *Annual review of biochemistry*, 70(1), 503-533.

Pickart, C. M., & Eddins, M. J. (2004). Ubiquitin: structures, functions, mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1695(1-3), 55-72.

Scheffner, M., Nuber, U., & Huibregtse, J. M. (1995). Protein ubiquitination involving an E1–E2–E3 enzyme ubiquitin thioester cascade. *Nature*, 373(6509), 81-83.

Sheng, Y., Saridakis, V., Sarkari, F., Duan, S., Wu, T., Arrowsmith, C. H., & Frappier, L. (2006). Molecular recognition of p53 and MDM2 by USP7/HAUSP. *Nature structural & molecular biology*, 13(3), 285-291.

Smith, C., Marks, A., & Lieberman, M. (2007). Mark's Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım. 2. baskı. *Çeviri editörleri, Đnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Yayınları.*

Sowa, M. E., Bennett, E. J., Gygi, S. P., & Harper, J. W. (2009). Defining the human deubiquitinating enzyme interaction landscape. *Cell*, 138(2), 389-403.

Villamil, M. A., Liang, Q., Chen, J., Choi, Y. S., Hou, S., Lee, K. H., & Zhuang, Z. (2012). Serine phosphorylation is critical for the activation of ubiquitin-specific protease 1 and its interaction with WD40-repeat protein UAF1. *Biochemistry*, 51(45), 9112-9123.

Wilkinson, K. D. (1997). Regulation of ubiquitin-dependent processes by deubiquitinating enzymes. *The FASEB Journal*, 11(14), 1245-1256.

Yöntem M, Ü. M. (2018). *Biyokimya: İstanbul tıp kitapevi.*

Zaglia, T., Milan, G., Ruhs, A., Franzoso, M., Bertaggia, E., Pianca, N., . . . Sacerdoti, D. (2014). Atrogin-1 deficiency promotes cardiomyopathy and premature death via impaired autophagy. *The Journal of clinical investigation*, 124(6), 2410-2424.

Zou, M., Zeng, Q.-S., Nie, J., Yang, J.-H., Luo, Z.-Y., & Gan, H.-T. (2021). The Role of E3 Ubiquitin Ligases and Deubiquitinases

in Inflammatory Bowel Disease: Friend or Foe? *Frontiers in Immunology*, 12. doi:10.3389/fimmu.2021.769167

BÖLÜM IX

Kardiyovasküler Hastalıklarda Adipokinlerin Rolü

Irem ARSLANTURK¹
Huseyin Fatih GUL²

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH), dünya genelinde morbiditenin ve yaşam kalitesi kaybının başlıca nedenlerinden biridir. Koroner arter hastalığının patogenezi olan dislipidemi gelişiminde; proinflamatuvar süreçlerin artması ve buna bağlı olarak ateroskleroz gelişimi yatmaktadır (Joksic & ark., 2015). Obezite kan basıncı, insülin direnci, lipit metabolizması ve sistemik inflamasyonu şiddetlendirerek vasküler komplikasyonlara neden olan ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca obezite aterosklerotik süreçlerde doğrudan bir rol oynar, çünkü adipokinler damar duvarındaki endotel hücrelerinin, vasküler düz kas

¹ Arş. Gör., Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D.

² Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D.

hücrelerinin ve makrofajların işlevini etkilemektedir (Zylla & ark., 2018). Obezitenin beyaz yağ dokusunda (WAT) bir kronik inflamasyon durumunu teşvik ettiği ve bunun da insülin direncine yol açtığı açıktır.

Yağ dokuları metabolizma, bağışıklık ve inflamasyonda önemli rol oynayan adipokinleri salgılar (Park & ark., 2017). Adipokinler çeşitli fonksiyonlarda yer alır, enerji ve iştah modülasyonu, lipit ve glukoz metabolizması, insülin fonksiyonu, endotel hücre fonksiyonu, inflamasyon, kan basıncı, homeostaz, ateroskleroz, metabolik sendrom gibi birçok farklı süreci etkileyebilir (Farkhondeh & ark., 2020). Adipokinlerin ekspresyonundaki değişiklik, muhtemelen obezitede kronik düşük dereceli inflamasyonun nedenidir. Adipokinlerin inflamatuvar sistem üzerindeki etkileri klinik ve deneysel çalışmalarda bildirilmiştir ve bu aktif peptidler veya proteinler kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi obezite ile ilişkili hastalıkların patogenezini etkileyen bir faktör olabilir (Farkhondeh & ark., 2020).

Sonuç olarak KVH küresel bir sağlık yüküdür ve değişen yaşam tarzı nedeniyle prevalansı önemli ölçüde artmaktadır. Kronik yağlanma, dislipidemi, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklara yol açan metabolik dengesizlik ile ilişkilidir. Adipoz doku, birçok adipositokin salgılayan bir endokrin organ olarak görev yapar. Bazı Adipokinlerin doku düzeyindeki değişimleri, vasküler inflamasyona ve aterojeze neden olan dolaşımdaki inflamatuvar biyomoleküllerle doğrudan ya da dolaylı ilişkili olduğu bildirilmektedir (Sarvottam & Yadav, 2014). Bu yüzden adipokinlerin rollerinin anlaşılması, kardiyovasküler risk belirteçleri arasına girme potansiyellerini gün yüzüne çıkartabileceği gibi onları özellikle KVH'nin güçlü prediktörleri haline getirebilir. Bu şekilde hastalığın mortalite ve morbiditesine etkin faydalar sağlayabilirler. Bu bölümde KVH'daki rolleri sıkça araştırılan bazı adipokin yapılı moleküller hakkında detaylı bilgiler literatür eşliğinde kaleme alınmıştır.

Kardiyovasküler Hastalık

Tanım:

Kardiyovasküler hastalık (KVH), genellikle koroner arterlerde gelişen ateroskleroz nedeniyle miyokardiyal kan akışının azalmasıyla sonuçlanan MI ve inme olarak kendini gösteren bir dizi hastalık ve durum olarak tanımlanmaktadır (Nitsa & ark., 2018; Liu & ark., 2019). KVH'ler içinde; konjenital kalp hastalıkları, periferik damar hastalıkları (klaudikasyon veya ekstremitte iskemisi), serebrovasküler hastalık (SVH)'lar (inme veya geçici iskemik atak), konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalıkları (anjina pektoris, miyokard enfarktüs [MI]), romatizmal kalp hastalıkları, hipertansif hastalıklar ve aritmiler gibi kalbin ve damarların tüm hastalıklar sıralanabilir.

Epidemiyoloji:

Kardiyovasküler hastalık, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerin biri olarak kabul edilmektedir. Dünya çapında, 7.4 milyonu Koroner Arter Hastalığa ve 6.7 milyonu inmeye bağlı olmak üzere 17.7 milyon insanın KVH'den öldüğü tahmin edilmektedir ve bu toplam sayı tüm küresel ölümlerin % 31'ini temsil etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 92.1 milyon yetişkin KVH'den birini en az bir kez yaşamıştır. Bu verilere göre; 2030 yılına kadar, ABD yetişkin nüfusunun % 43.9'unun KVH'lerden birine sahip olacağı tahmin edilmektedir (Jamee & ark.,2019).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'nun, 2019 yılındaki verilerine göre; ülkemizde aynı yıl içinde toplam ölüm sayısı 435.941'dir. Ölümler nedenlerine göre incelendiğinde, 2019 yılında % 36.8 ile dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer almıştır (Türkiye İstatistik Kurumu, 2019). Dolaşım sistemi hastalıkları kaynaklı ölümlerin de % 39.1' ini iskemik kalp hastalıkları, % 25.7' sini ise diğer kalp hastalıkları oluşturmaktadır.

Etiyoloji ve Risk Faktörleri:

Obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, cinsiyet, yaş, LDL kolesterol, diyabet sedanter yaşam tarzı ve aile hikayesi KVH gelişimi için iyi bilinen risk faktörleridir. Bu faktörler yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için kullanılabilir ancak MI gibi akut veya ölümcül bir atağı tahmin edememektedir. Bu faktörlerden bazıları, 10 yıllık kardiyovasküler yan etki geliştirme riskini hesaplayan bir algoritma olan Framingham Risk Skorunda kullanılmıştır. Düşük riskli bireylerin puanı % 10' dan az iken, orta risk % 10-20' de gösterilmektedir ve puan % 20' nin üzerinde olduğunda yüksek risk görülmektedir (Ghantous & ark., 2020). Ayrıca, deneysel çalışmalar obezite ile sistemik hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Farkhondeh & ark., 2020). Obezite ayrıca atriyal fibrilasyon ile ilişkilidir. Aslında bu aritmi, obez kişilerde en sık görülen aritmilerden biridir. Framingham çalışmasına dayanan bir rapor, KVH risk faktörleri ve geçici MI veya kalp yetmezliği oluşumu için ayarlama yapıldıktan sonra şiddetine bakılmaksızın obezitenin varlığı, atriyal fibrilasyon riskini % 40 oranında artırmıştır (Thanassoulis & ark., 2010). Tüm bunların dışında son yıllarda homosistein, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve lipoprotein-a yüksekliği gibi yeni risk faktörleri de tanımlanmaktadır. Özellikle yüksek plazma homosistein düzeyleri, oksidatif stres, enflamasyon ve endotelyal disfonksiyonu tetikleyen bağımsız bir ateroskleroz risk faktörü olarak suçlanmaktadır.

Ateroskleroz Patogenezi:

Kardiyovasküler hastalıkların altında yatan ana durum aterosklerozdur. Ateroskleroz, günümüzde bir lipit depolama hastalığı olarak kabul edilmemektedir, ancak daha iyi, vasküler duvarın düşük dereceli inflamasyonu olarak adlandırılabilir. Endotelyal hasar cevabının bir sonucu olarak lipitlerin birikmesi ve ardından T hücrelerinin ve makrofajların birikmesi ile karakterizedir. Bu süreçte, reaktif oksijen türleri, vasküler duvarda biriken düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çoklu doymamış yağ

asitleri gibi lipidlerin oksidasyonuna neden olmaları, hücrenel bileşenlere doğrudan zarar verebilmeleri ve birkaç pro-aterojenik transkripsiyonel faktör aktive ederek enflamasyonu daha da artırabildiklerinden çok önemli bir rol oynarlar. Zamanla aterosklerotik lezyonlar oluşur, bu lezyonlar birkaç sitokinin etkisiyle yırtılabilir ve vasküler lümenin tıkanmasına neden olabilir. Rüptür alanına bağlı olarak bunlar, yakınlardaki herhangi bir organın akut miyokardiyal enfeksiyonları veya inme veya akut iskemisi olarak ortaya çıkabilmektedir (Nitsa & ark., 2018).

Kardiyak Biyobelirteçler:

Kardiyak biyobelirteçler; kalp hastalıklarının tanısında, gelişme risklerinin belirlenmesinde, hastalığın takibinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli rol oynayan testlerdir. Kardiyovasküler olaylarla ilişkili kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz miyokard izoformu (CK-MB), CRP, kardiyak troponinler I ve T (cTnI ve cTnT), B-tipi natriüretik peptidler (BNP ve NT-proBNP) ve D-dimer gibi birçok klinik biyobelirteç bulunmaktadır. C-reaktif protein ateroskleroz gibi inflamasyon durumlarında yükselen bir örüntü tanıma molekülüdür. CRP düzeyleri kardiyovasküler morbiditeyi öngörür ve yüksek düzeyleri gelecekteki kardiyovasküler risklerle doğrudan ilişkilidir. Kreatin kinaz enziminin kas dokuda başka izoformunun bulunması sebebi ile CK ve CK-MB enzim aktivetelerindeki yükselişlerin birlikte değerlendirilmesi, KVH tanısında klinik kullanım bulsa da, günümüzde kalp dokusu için yüksek duyarlılığa sahip kardiyak troponinler (hs-cTnI ve hs-cTnT), akut miyokard enfarktüsü (AMI)'nün teşhisinde ve akut koroner sendromdaki (AKS) risk ve alt tip belirlemede özellikle klinik kullanım alanı bulan önemli biyobelirteçler olarak karşımıza çıkmaktadır. B tipi natriüretik peptidler (BNP ve NT-proBNP), hem akut hem de kronik durumlarda kalp yetmezliğini teşhis etmek için biyobelirteçler olarak kullanılır. D-dimer de tromboz, kardiyovasküler mortalite, akut aort diseksiyonu ve iskemik kalp hastalığının biyobelirtecidir (Ghantous & ark., 2020).

Adipoz Doku ve eşitleri

Adipoz doku, enerjinin birincil depolama yeri olan metabolik olarak dinamik bir organdır, aynı zamanda metabolik homeostazı sürdürmek için parakrin, otokrin, endokrin ve vazokrin şekilde hareket eden çok sayıda maddeyi serbest bırakabilir (Coelho & ark., 2013). Adipoz doku; adipositler, endotelyal hücreler, mast hücreleri, fibroblastlar, çeşitli bağışıklık hücreleri, kök hücreler vb. gibi çeşitli hücre tiplerinden birini içerir. İlginç bir şekilde, bu dokudan 600'den fazla farklı tipte adipokin salgılanır. Adipokinler hormonlar, sitokinler, büyüme faktörleri, vazodilatörler ve önemli sinyal molekülleri dahil olmak üzere çeşitli işlemlere sahip diğer birkaç maddeden oluşur (Farkhondeh & ark., 2020). Adipoz doku; beyaz, kahverengi ve bej adipoz doku olmak üzere üç şekilde sınıflandırılmaktadır (Bernasochi & ark., 2019).

Beyaz Adipoz Doku:

Beyaz yağ dokusu (WAT), besin yoksunluğu dönemlerinde harekete geçirilecek yağ formunda enerji depolamak ve ayrıca ısı yalıtımı ve mekanik koruma sağlamak için inert bir doku olarak kabul edilmiştir. Beyaz adipositler, az sayıda mitokondri içeren tek bir büyük lipid damlacığı (hücre hacminin % 90' ı) içerir. Anatomik olarak WAT, karın içi veya visceral (organların etrafında: mezenterik, perigonadal, omental) ve deri altı gibi farklı depolarda yaygın olarak dağılmaktadır. Beyaz yağ dokusu türevli peptidler arasında leptin, adiponektin, vesfatin ve resistin yanı sıra tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) gibi peptidler bulunmaktadır (Martínez-Sánchez, 2020).

Kahverengi Adipoz Doku:

Yağ dokusu, enerjiyi trigliseritler ve kolesterol şeklinde tek bir büyük lipid damlacığı (uniloküler görünüm) olarak depolarken, kahverengi yağ dokusu (BAT), yağ yakmak için ısı üreten termojenik bir dokudur ve uyarlanabilir termojenizden sorumludur.

Kahverengi adipositler özellikle küçük memelilerde ve insan yenidoğanlarda bulunur ve birkaç küçük lipit damlası (multiloküler görünüm) içerir (Achari & Jain, 2017; Martínez-Sánchez, 2020).

Bej Adipoz Doku:

Yeni tanımlanan bir yağ türü olan bej adipoz dokusu, morfoloji ve işlev olarak kahverengi adipoz dokuya benzemektedir. Ancak gelişimsel olarak beyaz adipoz doku ile daha çok ilişkilidir (Kaisanlahti & Glumoff, 2019). Yetişkin insan kahverengi adipoz dokusu bej yağ olarak da bilinen kemirgen indüklenabilir kahverengi yağına benzemektedir. Yetişkin farelerde, bej yağ hücrelerinin oluşması için çevreden uyarılmaya ihtiyacı vardır. Soğuk uyarım, sempatik sinir sistemi olarak bilinen sinir sisteminin bir bölümünü aktive ederek bej yağ hücrelerinin oluşumuna yol açabilir ve bu uyarımın bej yağ hücrelerinin oluşumunun gerçekleşmesi için sempatik sinir sisteminden gelen sinirlerin yağ dokusunu innerve etmesi gerekir (Chi & ark., 2021).

Kardiyovasküler Hastalıklar ve Adipokinler

Adipokinler; karaciğer, beyin, bağışıklık sistemi ve yağ dokusunun kendisi gibi diğer organlarla iletişim kurabilen dolaşımdaki hormonlar olarak işlev gören yağ dokusu tarafından salgılanan sinyal molekülleridir. Bazı adipokinler, iyi tanı tamamlama yöntemleri olarak kardiyovasküler risk belirteçleri olarak kabul edilmektedir (Fontes & ark., 2018).

Artan obezite prevalansı, birçok kişide yağ dokularındaki işlevsiz değişikliklerin bir sonucu olarak görülebilen kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisini değiştirmektedir. Obezite, aşırı kalori alımına uyum sağlamak için genişleyen ve yapısını ve hücre sel bileşimini önemli ölçüde değiştiren, yağ dokusunun karmaşık bir yeniden şekillenmesine neden olur. Bu obezite ile ilişkili yeniden şekillenmenin, KV sistemini doğrudan ve dolaylı olarak etkileyen adipositten türetilmiş sitokinlerin (adipokinlerin) dengesiz bir üretiminin aracılık ettiği, sistemik bir proinflatuvar

durum oluşturduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Fuster & ark., 2016). Obezite nedensel olarak kardiyovasküler bozuklukların gelişmesiyle bağlantılıdır. Biriken kanıtlar, kardiyovasküler hastalığın, organizma içinde kronik bir inflamatuvar durumu teşvik eden obeziteye bağlı yağ dokusu disfonksiyonunun "ikincil hasarı" olduğunu göstermektedir (Fuster & ark., 2016). Disfonksiyonel yağ dokusu yeniden şekillenmesinin, obezite ile ilişkili sistemik proinflamatuvar duruma katkıda bulunan ve kardiyovasküler (KV) sistemi üzerinde önemli olumsuz etkilere sahip olan dengesiz bir adipokin üretimine yol açtığı artık yaygın olarak kabul edilmektedir. Adipokinler, KV sistemindeki patofizyolojik süreçler üzerindeki doğrudan etkilerine ek olarak, karaciğer, iskelet kası ve kalpte metabolizmayı modüle ederek KVH riskini dolaylı olarak etkileyebilir. Adipokinler ayrıca adipoz doku içindeki mikrodamarlarda ve diğer damarlardaki insülin direncini artırarak endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur ve böylece KVH riskini artırır (Fuster & ark., 2016). KVH'ın etiopatogenezindeki rolleri araştırılan birçok adipokin olmasına rağmen aşağıda KVH çalışmalarında rolleri sıklıkla araştırılan sadece 8 adet adipokin molekülü detaylandırılmıştır.

Leptin:

Leptin, deri altı yağ dokusu da dahil olmak üzere beyaz yağ dokusundaki adipositler tarafından salgılanan ve 167 aminoasitten oluşan 16 kDa ağırlığında bir peptid hormonudur (Farkhondeh & ark., 2020). Spesifik hipotalamik çekirdeklere etki ederek, anoreksijenik faktörleri indükleyerek ve oreksijenik nöropeptitleri baskılayarak besin alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır (Abella & ark., 2014).

Esas olarak adipositler tarafından üretilir ve dolaşımdaki düzeyleri, WAT (beyaz adipoz doku) kütlesi ve vücut kitle indeksi (BKI) ile pozitif korelasyon gösterir. Leptin düzeyleri çoğunlukla vücut yağ miktarına bağlıdır, ancak sentezi aynı zamanda inflamatuvar araçlar tarafından da düzenlenir (Abella & ark., 2014).

Obezite (ob) geninin bir ürünü olarak 1994'te farelerde ve 1995'te insanlarda tanımlanan Leptin, biyolojik etkilerini, diyabet (db) geni tarafından kodlanan ob-rb uzun biçimli izoform reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla uygular. Obezite gen mutasyonu ve Leptin reseptörü (LepR) mutantları sırasıyla ob / ob ve db / db fare modelleri ve fa / fa Zucker fare modelleri obezite hayvan modelleri olarak geliştirilmiştir. Kalp yetmezliği bu hayvanlarda yaygındır ve bu da Leptin'in kardiyovasküler hastalıkla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Leptin veya LepR eksikliği olan kemirgen modellerini kullanan araştırmalarda, Leptin kalp korumada rol oynuyor gibi görünmektedir (Lutz & Woods, 2012).

Leptin, merkezi sinir sistemine (CNS) tokluk sinyallerini kontrol ederek iştahı düzenler ve vaskülatür (hipertansiyon, endotel fonksiyonu, ateroskleroz ve trombopoez gibi) aracılığıyla ikincil tepkiler yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak kardiyovasküler fonksiyonları etkiler (Kang & ark., 2020). Fizyolojik koşullar altında leptin, hipotalamik ve sempatik sinyal verme yoluyla insülin etkisinden bağımsız olarak esas olarak iştahı azaltır, enerji tüketimini artırır ve glukoz homeostazını düzenler. Ayrıca NO'ya bağımlı bir mekanizma ile kardiyak ve vasküler fonksiyonu düzenler (Feijóo-Bandín & ark., 2020).

Leptin direnci, obeziteyi şiddetlendirir ve Leptin düzeylerinde ek bir artışa sebep olur sonuçta "leptin kaynaklı leptin direnci" adı verilen bir kısır döngü oluşturur. Aynı zamanda direncin metabolik sendroma yol açan önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (Farkhondeh & ark., 2020). Leptin direnci, obezite ile ilişkili hiperleptineminin besin alımını azaltmadaki başarısızlığını ve enerji tüketimini artırmayı tanımlamak için kullanılmaktadır (Abella & ark., 2014).

Yapılan bir çalışmada Leptin, insülin direnci parametreleri ve trigliseritler ile anlamlı pozitif korelasyon ve HDL kolesterol ile güçlü negatif korelasyon göstermiştir. Leptin düzeyleri, obeziteden bağımsız olarak metabolik sendrom gelişimini öngörmektedir. Bu ilişki özellikle glukoz intoleransı ve insülin direncinin gelişimi ile

ilgilidir. (Abella & ark., 2014). Quercioli & ark., (2013) vücut ağırlığının azalmasıyla Leptin plazma düzeylerindeki azalmanın, koroner dolaşım fonksiyonundaki iyileşme ile ilişkili olmadığını gözlemlemiştirlerdir.

Obezitede, obez hastalarda adipositlerdeki mRNA ekspresyonu gibi, dolaşımdaki leptin düzeyleri de artar. Bununla birlikte, hiperleptinemiye rağmen, obez bireyler leptine dirençlidir, bu da leptinin iştahı azaltmaması ve enerji tüketimini artırmaması anlamına gelir. Ayrıca Leptin direnci, hipertansiyon ve insülin direncinin gelişmesiyle de ilişkilidir. Leptin direncinden sorumlu olduğu düşünülen mekanizmalardan biri de inflamasyondur (Feijóo-Bandín & ark., 2020).

Leptinin yüksek konsantrasyonu oksidatif stresi ve inflamasyonu ve her şeyden önce kardiyovasküler hastalıkları iyileştirir. Araştırmalar leptinin işlev görmesinin yağ asidi β -oksidasyonunu iyileştirdiğini, toksik lipit birikimini önlediğini ve sonuç olarak oksidatif ve inflamasyon araçlarının ekspresyonunu önlerken, yüksek leptin düzeylerinin anormal lipit birikimine neden olduğunu ortaya koymuştur (Farkhondeh & ark., 2020).

Yüksek leptin konsantrasyonları, güçlü bir vazokonstriktör molekül olan endotelin 1'i uyaran vazokonstriktör etkisine sahiptir. Fizyolojik koşullar altındayken leptin, vazodilatasyonu artıran nitrik oksit salınımını destekler. Bu şekilde leptin, obezite ile ilişkili hipertansiyonun başlamasına neden olur (Farkhondeh & ark., 2020). Leptin eksikliği olan/dirençli kemirgen hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, Leptin'in kalp metabolizması, kasılma, hipertrofi ve apoptozun düzenlenmesine katıldığını göstermiştir; bazı çelişkili sonuçlar genel olarak leptin sinyallemesinin deregülasyonunun kalpte önemli etkileri olabileceğine işaret etmektedir (Feijóo-Bandín & ark., 2020).

Hiperleptinemi, koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız bir risk faktörü ve akut miyokard infarktüsünün (AMI) güçlü bir prediktörü olarak kabul edilir. Miyokardiyal infarktüslü hastalarda, proinflamatuvar belirteçlerle ilişkili olan dolaşımdaki Leptin

düzeylerinde artış vardır, bu da Leptin'in AMI sırasında üretilen inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğunu düşündürür (Feijóo-Bandín & ark., 2020). Koroner arter hastalığı olan hastalarda artan dolaşımdaki Leptin düzeyleri, kısa süreli kardiyak yeniden şekillenme, bozulmuş diyastolik fonksiyon, kardiyak kalp yetmezliği, kardiyak ölüm, akut koroner sendrom ve inme ile ilişkilendirilmiştir. Koroner arter hastalığı olan kadınlarda, dolaşımdaki Leptin düzeylerinin artması kardiyovasküler ölümü ve ölümcül olmayan MI'yı öngörebilir (Feijóo-Bandín & ark., 2020).

Adiponektin:

Adiponektin (APN), 244 aminoasit içeren 30 kDa'lık bir adipokindir ve esas olarak beyaz yağ dokusu tarafından salgılanır, ancak diğer dokular da düşük düzeylerde Adiponektin eksprese eder (Farkhondeh & ark., 2020). Adiponektin, GBP28, apM1, Acrp30 veya AdipoQ olarak da bilinmektedir ve Adiponektin'in etkileri, AdipoR1 ve AdipoR2 adı verilen reseptörleri aracılığıyla kolaylaştırılır (Abella & ark., 2014; Farkhondeh & ark., 2020). Her ikisi de yağ dokusunda ve karaciğerde bulunur; sadece AdipoR1 iskelet kasında da bulunur (Farkhondeh & ark., 2020). Adiponektin sinyalinin AdipoR1 ve AdipoR2 tarafından transdüksiyonu, AMPK (AMP ile aktive olan protein kinaz), PPAR- α (Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör alfa), PPAR- γ (Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama) ve diğer sinyal moleküllerinin aktivasyonunu içerir. Adiponektin, esas olarak farklı moleküler formlarda yağ dokusu tarafından sentezlenir (Abella & ark., 2014).

İnsan APN'si, Adipo Q geni tarafından kodlanır ve esas olarak beyaz adipositlerden kan dolaşımına trimer (67 kDa), heksamer (140 kDa) ve en az 18 monomerden (300 kDa) oluşan yüksek moleküler ağırlıklı (300 kDa) multimer içeren üç farklı izoformda salgılanır (Senesi & ark., 2020). Post-translasyonel modifikasyonlar, özellikle hidroksilasyon ve ardından kollajenöz alanı içinde çok sayıda yüksek oranda korunmuş lizin kalıntısının glikosilasyonu, insülin duyarlılaştırıcı ve kardiyovasküler koruyucu

etkilerine katkıda bulunan ana biyoaktif izoform olan yüksek moleküler ağırlıklı oligomerik Adiponektin'in oluşumu için çok önemlidir (Achari & Jain, 2017).

ApoE knock-out fareler ile karakterize edilen bir ateroskleroz hayvan modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, APN ile endojen tedavinin multimer APN'nin AMPK-GLUT4 ve AMPK-eNOS yollarının aktivasyonu ile bir anti-inflamatuvar hormon olarak hareket ettiği ve NF-kB (Nükleer faktör kabba beta) sinyalini nötralize ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Obez hastalarda gözlenen azalmış APN konsantrasyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan AMPK inaktivasyonu, sadece lipit birikimini değil, aynı zamanda NF-kB'nin neden olduğu kronik inflamasyon durumunu da teşvik eder (Senesi & ark., 2020). Leptin'in aksine, obez bireylerde serum Adiponektin düzeyleri daha düşüktür. Adiponektin'in artan insülin duyarlılığı dahil olmak üzere yağ dokusunda yağ asidi oksidasyonu, karaciğerden glukoz salınımını azaltmak, iskelet kaslarında glukoz alımı ve adipogenezinin yanı sıra glukoz metabolizması ve serbest yağ asitleri oksidasyonunun artması gibi çok çeşitli etkileri bulunur (Farkhondeh & ark., 2020). Birincil APN işlevi enerji homeostazıdır ve "açlık proteini" olarak bilinir. Leptin ve APN, enerji metabolizmasında zıt rollere sahiptir: APN, glukoz alımını artırır ve AMPK sinyalini aktive eden glukoneojenez ve yağ asidi birikimini önler. Obez hastalar, düşük APN konsantrasyonları ile karakterizedir ve Leptin-APN arasındaki değişen oran, BKI, bozulmuş insülin sinyali ve inflamatuvar durum ile ilişkilidir (Senesi & ark., 2020).

Adiponektin, ağırlıklı olarak AMPK ve siklik AMP-protein kinaz A'yı (cAMP-PKA) aktive ederek vasküler endotel hücrelerde, düz kas hücrelerinde, kardiyak miyositlerde ve makrofajlarda inflamasyonu azaltmaktadır. Adiponektin'in antiinflamatuvar aktivitesine, inflamatuvar hücreler üzerindeki doğrudan etkiler veya NF-kB sinyal yolunun baskılanması yoluyla aracılık edilebilir (Recinella & ark., 2020).

Yapılan çalışmalarda obezite, T2DM ve KVH'lar dahil olmak üzere ilgili patolojilerde plazma Adiponektin düzeylerinin

azaldığı görülmektedir. Salgılanması proinflamatuvar sitokinler tarafından inhibe edildiğinden inflamasyonun, insüline dirençli ve obez durumlarda hipoadiponektinemiye katkıda bulunan önemli bir faktör olarak düşünülmektedir (Abella & ark., 2014). Ateroskleroz, vasküler duvar kalınlaşması ve sertleşmesi sürecidir ve koroner kalp hastalığı, iskemik inme ve periferik arter hastalığının birincil nedenidir (Achari & Jain, 2017). Aterosklerozun erken gelişiminde, Adiponektinin monosit-makrofaj göçünü engellediği, böylece monositlerin hasarlı endotel hücrelerine bağlanmasını ve makrofaj köpük hücrelerinin oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Liu & ark., 2019). Çalışmalar Adiponektin eksikliğinin koroner arter hastalığı, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve daha yüksek miyokardiyal infarktüs riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Adiponektin'in aşırı ekspresyonunun aterosklerotik plak oluşumundan koruduğu bildirilirken; eksikliğinin ise ateroskleroz insidansının artmasına neden olduğu raporlanmıştır (Achari & Jain, 2017).

Yakın tarihte yapılmış bir araştırma sonucunda artmış serum Adiponektin düzeyleri, iskemik inme hastalarında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak başlıca olumsuz kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar ve daha yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir, bu da Adiponektin'in iskemik inmenin ilerlemesinde rol oynadığını göstermektedir (Tu & Oiu 2020). Bir başka çalışma ise tip-2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastalarının yüksek KVH riski alt gruplarında adiponektinin değil, Omentin'in vasküler endotel fonksiyonu ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir, yüksek KVH risk durumundaki hastalarda endotel disfonksiyonuna karşı Adiponektin yerine Omentin'in baskın bir rolü olduğunu öne sürmektedir (Hayashi & ark., 2019).

Omentin-1 / İntelektin-1:

Omentin-1, 313 amino asitten oluşan 34 kDa moleküler ağırlığa sahip bir adipokindir (Yin & ark., 2017). İntelektin-1 (ITLN1) olarak da adlandırılan Omentin-1, subkutan yağ dokusundan ziyade esas olarak insan viseral yağ dokusunda ve fare

ince bağırsağında yüksek oranda eksprese edilmektedir (Rao & ark., 2018). Sağlıklı bir bireyde plazma omentin-1 düzeylerinin yaklaşık 370 ± 20 ng/mL olduğu bildirilmektedir. Omentin-1 düzeyleri obez hastalarda, bozulmuş glukoz toleransı olanlarda özellikle T2DM, ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı gibi kardiyovasküler bozuklukları olan hastalarda önemli ölçüde azalmaktadır (Yin & ark., 2017).

Omentin-1'in; insülin duyarlılığının düzenlenmesi, enerji metabolizmasının modülasyonu ve vücut yağının dağılımı üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır (Yin & ark., 2017). Yapılan çalışmalarda Omentin-1, insülin direnci ve obezite ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Birçok kronik inflamatuvar hastalıkta azalmış omentin-1 ekspresyonu bulunmuştur (Zhong & ark., 2011). Yamawaki & ark., (2010), Omentin-1'in vasküler fonksiyonu modüle ettiğini ve sitokin ile uyarılan endotel hücrelerde siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu ve c-jun N-terminal kinaz (JNK) aktivasyonunu azalttığını bildirmişlerdir.

Metabolik sendrom (MetS) ve ateroskleroz (AS) hastalarının dahil olduğu bir çalışmada, MetS ve MetS+AS karşılaştırıldığında omentin-1 düzeyleri MetS+AS'li grupta düşük bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizinde, Omentin-1, karotis intima-media kalınlık düzeyi, sertlik, bel çevresi, vücut kitle indeksi (BKI), sistolik kan basıncı (SBP), hiperglisemi ve HOMA-IR ile negatif ilişkili bulunmuştur (Liu & ark., 2011).

Wang & ark.'nın (2014), yaptığı bir çalışmada koroner kalp hastalığı (KKH) olan grupta Omentin-1'in plazma düzeyinin, kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük; KKH grubunda plazma visfatin düzeyinin ise, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Azalan omentin-1 düzeyleri ve artan visfatin düzeylerinin KKH oluşumu ve gelişiminde rol oynayabileceği bununla birlikte omentin-1 ve visfatinin bağımsız olarak koruyucu ve proinflamatuvar sitokinler olabileceği düşünülmektedir. Omentin-1 ve Chemerin, MI'nın bağımsız prediktörleri gibi görünmektedir. Yapılan bir çalışmada AMI'li hastalar, Omentin-1

düzeylerinde önemli bir düşüşle birlikte serum chemerin ve hsCRP'de eşzamanlı bir artış göstermiştir (Baig & ark., 2020).

Chemerin:

Chemerin, katelisinin öncülleri (antibakteriyel peptitler), sistatinler (sistein proteaz inhibitörleri) ve kininojenlerle yapısal ve evrimsel olarak inflamatuvar hücreden türetilmiş bir kemokindir (Recinella & ark., 2020). Çoğunlukla viseral yağ dokusunda, plasenta ve karaciğerde ve daha az oranda akciğerlerde, kalpte, yumurtalıklarda, böbreklerde ve pankreasta üretilir (İnci & ark., 2016).

Bir kemoatraktan protein olarak, Chemerin ilk olarak ChemR23 olarak da bilinen G-protein-bağlı reseptör (CMKLR1) doğal ligand olarak tanımlandı. Daha sonra, yüksek sekans özdeşliği nedeniyle, chemerin ayrıca başka bir G protein-bağlı reseptör GPR1 ligand olarak kabul edildi. Üçüncü Chemerin reseptörü kemokin CC motifi reseptörü benzeri 2 (CCRL2), bağlanma deneylerine dayalı deneylerde tanımlandı. Chemerin, benzer afinite ile hem CMKLR1 hem de GPR1'e bağlanır, ancak CCRL2'ye afinitesi daha düşüktür (Helfer & Wu, 2018).

CMKLR1 ekspresyonu, farklı organ ve dokularda yaygın olarak bulunur. Makrofajlarda, doğal öldürücü hücrelerde, olgunlaşmamış dendritik hücrelerde ve lökositlerde tespit edilen yüksek düzeyde transkriptler ile adaptif bağışıklık sisteminde eksprese edilir. Ek olarak, kardiyovasküler sistemde (düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve kardiyomiyositler dahil), üreme sisteminde (Leydig hücreleri gibi) ve deride tespit edilmiştir. Bir adipokin olan Chemerin'in bu rolüne uygun olarak, CMKLR1 adipositlerde eksprese edilir ve kahverengi adipoz dokuya (BAT) kıyasla beyazda daha yüksek düzeylerde bulunur. Beyinde, CMKLR1, hipokampusun mikroglialarının yanı sıra hipotalamusun üçüncü ventrikülünü kaplayan tanisit hücrelerinde bulunur (Helfer & Wu, 2018).

Serum Chemerin düzeyleri, TNF- α , IL-6 ve CRP gibi sistemik inflamasyon belirteçleri ile önemli ölçüde ilişkilidir. Obezitede artan Chemerin düzeyleri tespit edilir ve bu düzeyler vücut kitle indeksi (BKI), trigliseritler, yüksek yoğunluklu kolesterol, hipertansiyon, inflamasyon ve karaciğer patolojisinin belirteçleri dahil olmak üzere birçok metabolik sendrom bileşeni ile ilişkilidir (Görkem & ark., 2016).

Bir kemokin olarak chemerin, doku hasarı bölgelerine göç etmek için makrofajların ve dendritik hücrelerin alınmasını teşvik eder. Makrofajlar köpük hücreleri oluşturur ve bu hücreler yine vasküler düz kas hücre göçünü ve proliferasyonunu indükleyen çeşitli inflamatuvar mediatörleri salgılar. Chemerin'in, bu hücrelerde reaktif oksijen türlerinin üretimini, Akt ve ERK'nin (hücre dışı sinyal regüleli kinaz) fosforilasyonunu artırarak vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu ve göçünü indüklediği gözlemlenmiştir. Buna uygun olarak, köpük hücrelerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde yüksek chemerin ve CMKLR1 ekspresyon düzeyleri bulunmuştur ve bu ekspresyon düzeyleri, aterosklerotik lezyonun şiddeti ile önemli ölçüde koreledir (Zylla & ark., 2018). Chemerin, ApoE knock out farelerde aterosklerozun ilerlemesini uyarır ve kardiyovasküler hastalıkların patolojik sürecindeki önemli rolünü doğrular (Liu & ark., 2019).

Daha sonraki çalışmalar, Chemerin'in adipoz dokusunda adipogenez, anjiyogenez ve inflamasyonu etkilemek için reseptörü CMKLR1 üzerinde etki ettiğini ortaya koydu. Lipit metabolizmasının ötesinde, chemerin ayrıca glukoz metabolizmasının düzensizliğini de etkiler. Chemerin'in sistemik lipit ve glukoz metabolizmasındaki önemli rollerini destekleyen biriken klinik veriler, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda lokal veya dolaşımdaki Chemerin düzeylerinin arttığını göstermektedir (Perumalsamy & ark., 2017)

Chemerin'in ateroskleroz gelişimi ile ilgili çeşitli mekanizmalar bulunduğu düşünülmektedir. Chemerin'in bir kemokin olması, makrofajları ve dendritik hücrelerin doku

yaralanma bölgelerine göçünü uyarır ve makrofajlar köpük hücreleri geliştirir, bu da vasküler düz kas oluşumuna neden olan birçok inflamatuvar aracı üretir. Hücre hareketi ve üretimi ve bu hücrelerde reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır (Baig & ark., 2020).

Chemerin ve reseptörü CMKLR1'in her ikisinin de insan endotel hücrelerinde eksprese edildiği gözlemlenmiştir ve Chemerin'in bu hücrelerde NO üretimini azaltarak vasküler gevşemeyi bozabileceğine dair kanıtlar verilmiştir. Azaltılmış NO üretiminin, vasküler adezyon moleküllerinin endotelial ekspresyonunu artırdığı ve damar duvarına lökosit adezyonunu desteklediği bilinmektedir. Her iki süreç de, Chemerin'in endotel hücrelerinde adhezyon molekülü-1 ve E-selektin ekspresyonunu indüklediğini ve lökosit alımını desteklediğini göstermiştir. Bu çalışmalar, Chemerin'in endotelial disfonksiyonu indükleyebileceğini, aterosklerotik süreci başlatan önemli bir patojenik mekanizma olduğunu düşündürmektedir (Zylla & ark., 2018).

Preeklampsi, metabolik sendrom, dilate kardiyomiyopati ve karotis stenozu olan hastalarda da yüksek dolaşımdaki Chemerin düzeyleri bulunmuştur, bu da onun hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve kardiyak disfonksiyon gibi kardiyovasküler hastalıklardaki rolünü gösterir. Yapılan bir çalışma sonucunda Chemerin'in, p38 - MAPK fosforilasyonunu ve NF- κ B - p65 ekspresyonunu teşvik ederek aterosklerozun ilerlemesini uyardığı ileri sürülmüştür (Liu & ark., 2019).

Chemerin'in, adenosin siklik monofosfat (cAMP) birikimini azaltarak ve adipositlerde kalsiyum salınımını uyararak lipid metabolizmasından sorumlu enzimlerin düzenlenmesinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Birçok çalışma, lipid profilinin bileşenlerini kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirmektedir. Özellikle bir lipid peroksidasyon ürünü olan LDL-ox, aterosklerozun erken evrelerinde bulunur. Bu partiküller, ateroskleroza yol açan inflamatuvar süreci başlatan endoteldeki adezyon moleküllerini uyarır (Fontes & ark., 2018).

Spiroglou & ark., (2010), koroner ateroskleroz ile epikardiyal Chemerin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Hart & Greaves, (2010), makrofajların hücre dışı matris proteini fibronektine ve vasküler hücre yapışma molekülü-1'e (VCAM-1) yapışmasını uyararak aterosklerozun ilerlemesinde Chemerin'in bir katkısını bildirmiştir.

Visfatin / PBEF/ NAMPT:

Visfatin 471 amino asitten oluşan 52 kDa'lık bir proteindir. İlk olarak 1994 yılında karaciğer, kemik iliği ve kasta keşfedilmiştir bununla birlikte makrofajlar ve viseral yağ dokusu tarafından da salgılanmaktadır (Abella & ark., 2014). Visfatin; pre-B hücre koloni güçlendirici faktör (PBEF) ve nikotinamid fosforibosiltransferaz (NAMPT) olarak da bilinmektedir (Abella & ark., 2014). Erken B soylu öncü hücrelerden murin pre-B-hücre koloni oluşumundaki arttırıcı rolü nedeniyle, PBEF adı ile belirtilmiştir (Dakroub & ark., 2020).

2001 yılında, PBEF'e benzer bir diziyeye sahip olan bir genin, Haemophilus influenza ve Actinobacillus gibi gram negatif bakterilerin NAD'dan bağımsız büyümesine izin verdiği keşfedilmiştir (Dakroub & ark., 2020). 2002 yılında da PBEF'in NAD biyosentezinde bir ara ürün olan nikotinamid mononükleotidi (NMN) elde etmek için nikotinamid (NAD) ile 5-fosforibosil-1-pirofosfat (PRPP) arasındaki reaksiyonu katalize eden hız sınırlayıcı bir enzim olduğu bulunmuştur (Estienne & ark., 2019). Sonuç olarak PBEF, NAMPT olarak yeniden adlandırılmıştır ve günümüzde bu terimler birbirlerinin yerine kullanılmaktadır. 2005 yılında bir çalışma, NAMPT veya PBEF'in yalnızca viseral yağ tarafından salgılanan bir protein olduğunu bildirmiştir, bundan dolayı visfatin, viseral yağa özgü adipokin anlamına gelmiştir (Dakroub & ark., 2020).

Memelilerde NAMPT, iNAMPT (hücre içi) ve eNAMPT (hücre dışı) formlar olmak üzere iki formda bulunur (Dakroub & ark., 2020). Hücre içi formdaki iNAMPT, NAD biyosentetik enzimi

olarak görev yapar ve mitokondride sirtuin aktivasyonunda önemli bir role sahiptir. Buna karşın eNAMPT'nin işlevi ise tartışmalıdır ve adipositler, hepatositler, miyositler, pankreas hücreleri, nöronlar ve bağışıklık hücreleri gibi hücre tipleri tarafından salınır (Estienne & ark., 2019).

Visfatin'in insülini taklit edici özellikler göstermesi ile ilgili ilk çalışma, Fukuhara & ark., (2005), tarafından yapılmıştır. Sonrasında yapılan çalışmalarla birlikte hala tartışmalı bir konu olmasına rağmen, Visfatin'in insülin benzeri etkiler gösterdiği varsayılmaktadır; Visfatin de lipogenezi artırır, miyosit ve adipositlerin glukoz alımını artırır ve hepatosit glukoz salınımını inhibe eder, sonuçta glukoz ve lipid metabolizmasına katkıda bulunur (Zhang & ark., 2019).

Bunun yanında Visfatin, bir sitokin hormonu ve metabolik (obezite, T2DM) ve immün bozukluklarda rol oynamaktadır (Estienne & ark., 2019). Visfatin sentezi, glukokortikoidler, TNF- α , IL-6 ve büyüme hormonu (GH) gibi faktörlerle düzenlenmektedir. Visfatin'in obez hastalardan alınan lenfositlerde kemotaksisi ve IL-1 β , TNF- α ve IL-6 üretimini indüklediği gösterilmiştir, bu da obezite ile ilişkili inflamatuvar durumda potansiyel katılımı düşündürmektedir (Abella & ark., 2014).

Visfatin ve obezite ile ilgili mevcut çelişkili verilere rağmen, bazı çalışmalar Visfatin'in obezite ile ilişkili hasarlarda olası rollerini bildirmiştir. İnflamasyon aktivasyonunun, adipoz doku inflamasyonu, insülin direnci (IR) ve obezite ile ilişkili metabolik hastalıkların patogeneğinde merkezi bir oyuncu olduğu gösterilmiştir. Daha da önemlisi, inflamasyon aktivasyonunun birçok durumda adipokin kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Visfatin'in, NOD-, LRR- ve pirin alanı içeren protein 3 (NLRP3) - inflamasyon aktivasyonu yoluyla obezite kaynaklı podosit hasarına aracılık etme yeteneği de gösterilmiştir. Ek olarak Visfatin'in, NLRP3 inflamatuvar bağımlı endotelial inflamatuvar yanıt yoluyla, obezitenin erken evrelerinde arteriyel inflamasyona ve endotel

disfonksiyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir (Dakroub & ark., 2020).

Serum Visfatin/NAMPT düzeyleri, IL-6, CRP ve MCP-1 gibi dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerle pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte dolaşımdaki artmış Visfatin/NAMPT düzeyleri ile aterosjenik inflamatuvar hastalıklar arasında pozitif ilişkiler kurmuş ve bu nedenle, metabolik bozukluklarla ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların potansiyel bir biyobelirteci olarak Visfatin'in rolünü desteklemektedir. Metabolik sendromlu ve T2DM'li her iki hasta grubunda da, artmış Visfatin/NAMPT düzeylerinin, bu arterdeki intima-media kalınlığı (IMT) olarak tahmin edilen ileri karotis ateroskleroza ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Romacho & ark., 2013).

Kadoglou & ark., (2010), T2DM'li hastalar için ilerlemiş karotis aterosklerozunun bir belirteci olarak Visfatin/NAMPT dolaşım düzeylerini önermişlerdir. Morbid obez hastalarda, ekokardiyografi ile değerlendirilen epikardiyal yağ kalınlığı, viseral obezite alanı ile koreledir ve artmış Visfatin/NAMPT ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir.

Visfatin/NAMPT, aterosklerotik sürecin ilerlemesinde ilk ve önemli bir adım olan endotel disfonksiyonunun bir belirteci olarak önerilmiştir. Tip 2 diyabetik hastalarda Visfatin/NAMPT düzeyleri ile brakial arter akım aracılı dilatasyon (FMD) ve kreatinin klirensi olarak belirlenen bozulmuş vasküler endotel fonksiyonu arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Romacho & ark., 2013).

Visfatin artmış plazma konsantrasyonları, fazla kilolu/obez hastalarda bildirilen ile Visfatin aynı zamanda T2DM, metabolik sendrom, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ile (alt grubundaki hastalar olduğu kadar) çeşitli metabolik hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır. Visfatin, endotel hücrelerde oksidatif stres ve inflamasyonu indükleyerek vasküler endotel disfonksiyonuna sebep olur, bu durumdan ateroskleroz suçlanır (Sun & ark., 2017).

Çeşitli çalışmalar Visfatin'in kardiyovasküler hastalıkla yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Dahl & ark., (2007), Visfatin'in semptomatik karotis aterosklerotik plaklarında belirgin şekilde arttığını bildirmiştir. Ashraf & ark.'nın (2019), serum Visfatin düzeyinin koroner arter ektazisi (KAE)'nin varlığı ve şiddeti ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada; Visfatin'in KAH hastalarında KAE varlığı için bağımsız bir belirteç olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda Visfatin'in plak stabilizasyonu, ateroskleroz, insülin reseptör aktivasyonu ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu düşünülen proinflamatuvar bir aracı olduğu raporlanmıştır. Akut miyokard infarktüsü hastalarda yüksek Visfatin düzeylerinin tespit edildiği bir çalışmada, Visfatin gibi proinflamatuvar sitokinlerin, ateroskleroz gelişiminin yanı sıra aterosklerotik plağın destabilizasyonunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (Mazaherioun & ark., 2012).

Yapılan başka bir çalışmaya göre Visfatin/NAMPT'ın yukarı regüle edilmesi hem ateroskleroz hem de endotel disfonksiyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir. Ancak, KVH için bir belirteç olmanın ötesinde, artan kanıtlar Visfatin/NAMPT'ın vasküler hasarı doğrudan tetikleyen faktör olarak rolünü desteklemektedir (Romacho & ark., 2013).

Resistin:

Resistin (Retn) 12.5 kDa ağırlığında sistein açısından zengin dimerik bir proteindir ve ADSF (adipoz dokuya özgü salgi faktörü) veya FIZZ3 (inflamatuvar bölge 3'te bulunur) olarak da bilinir (Farkhondeh & ark., 2020).

Fare ve insanda Resistin'in fonksiyonel rolü hakkında tartışmalar vardır. İnsan resistin geni; olgun segmentler, fareler ve insanlar arasında % 59 aa özdeş iken farelerde ve insanlardaki genler, farklı düzenleme, doku dağılımı ve fonksiyon mekanizmalarını gösteren belirgin şekilde farklı promoter bölgelerine sahiptir (Jamaluddin & ark., 2012). Bu yüzden farelerde ve insanlarda resistinin ekspresyon kalıpları önemli ölçüde farklılık

gösterir. Farelerde başlıca Resistin kaynağı beyaz yağ dokusudur, insanlarda ise ağırlıklı olarak periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) ve makrofajlar tarafından eksprese edilir. Bu nedenle, insan adipoz dokusunda, resistin esas olarak adiposit olmayan yerleşik inflamatuvar hücreler tarafından üretilir (Park & ark., 2017).

Farelerde resistinin insülinin uyardığı glukozun hücre içine alımını bozduğu, hepatik glukoz üretimini arttırdığı, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir (Farkhondeh ve ark. 2020). Bazı araştırmacılar, artmış serum resistin düzeylerinin artmış obezite, viseral yağ, insülin direnci ve T2DM ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir, farklı çalışmalarda ise bu tür korelasyonlar gözlemlenmemiştir (Abella & ark., 2014).

İnsülin direnci (IR) ve kronik düşük dereceli inflamasyon (LGI), diğer birçok faktörün yanı sıra aterosklerotik süreçlerin ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalıkların ana risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Resistin'in, beyaz kan hücrelerinde, makrofajlarda, hepatik yıldız hücrelerinde ve yağ dokusunda, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α dahil olmak üzere diğer sitokinlerin ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir böylece hücrel ve doku modellerinde çok sitokinli bir resistin yolunun varlığı varsayılabilir. Kültürlenmiş hücrelerde IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α ekspresyonu üzerinde Resistin'in doğrudan etkisini bildiren önceki bulgularla birlikte, bir multi-sitokin resistin yolunun varlığı ile uyumludur. Bu durum IR / LGI ile ilişkili çeşitli risk faktörleri ve önemli advers kardiyovasküler olaylarla (MACE) ilişkilidir (Menzaghi & ark., 2017).

İnsülin direncinin ötesinde, Resistin dolaşımdaki konsantrasyonları kalp yetmezliğinde ilerlemeyi ve prognozunu tahmin etmektedir. Bundan dolayı Resistin, obezite ve kalp yetmezliği arasındaki bağımsız ilişkileri kısmen açıklayabilir ve resistinin dolaşımdaki konsantrasyonları, obezitede kalp yetmezliği gelişimi için potansiyel biyobelirteç görevi görebilir. Sol ventrikül kütlesi (LVM), kalp yetmezliğine ilerlemenin iyi bilinen bir

belirleyicisi olduğundan, resistinin etkisi kısmen LVM üzerindeki etkilerle açıklanabilir. Resistin ve LVM arasındaki ilişkiler; kardiyomiyositlerde Resistin'in aşırı ekspresyonu farelerde miyokardiyal hipertrofiyi teşvik etmesi gibi mekanizmalarla açıklanabilir. Bununla birlikte, resistin, dolaylı yollarla LVM'deki artışlara da aracılık edebilir (Norman & ark., 2020).

Sol ventrikül kütlesi, Resistin'in renal veya aort fonksiyonu üzerindeki etkisiyle açıklanmaktadır. Ayrıca, genel inflamasyon (dolaşımdaki CRP) tarafından indekslendiği gibi), metabolik sendromlu hipertansif hastalarda aort sertliği ile LVM (ventriküler-vasküler eşleşme) arasındaki ilişkiyi kısmen açıklayabilir. Bu nedenle büyük bir topluluk temelli örnekte dolaşımdaki resistin konsantrasyonları ile LVM arasındaki ilişkilerin CRP'den kaynaklandığı düşünülmektedir. Dolaşımdaki resistin konsantrasyonları, bu nedenle, miyokard üzerinde eninde sonunda kalp yetmezliğine ilerlemeyi öngörebilecek olan resistinin dolaylı etkileri yerine doğrudan bir biyobelirteç olabilir (Norman & ark., 2020). Artan miktarda kanıt Resistin'in koroner ve periferik arter hastalıkları, iskemik inme ve konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Yükselmiş Resistin düzeyleri, asemptomatik bireylerde CRP düzeylerinden bağımsız olarak koroner ateroskleroz için öngörücüdür ve Resistin, koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda koroner arter stentlemesinden sonra yeniden stenozun ve majör kardiyovasküler olayların bir prediktörüdür (Park & ark., 2017).

Resistin'in insanlarda fizyolojik rolünün belirsizliğine karşın obezite ve DM arasındaki köklü bağlantıya ve ayrıca ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Ramirez & ark., 2019). Bu nedenle Resistin, obezite ve kalp yetmezliği arasındaki bağımsız ilişkileri kısmen açıklayabilir ve Resistin dolaşımdaki konsantrasyonları, obezitede kalp yetmezliği gelişimi için potansiyel biyobelirteç görevi görebilir (Norman & ark., 2020).

Resistin, endotel hücrelerini doğrudan etkileyen birkaç etkiye sahip olmasının yanı sıra, artan lokal ve sistemik inflamasyon

ile ilişkilendirilmiştir buna bağlı olarak endotel fonksiyonunun bozulmasına daha fazla katkıda bulunabilir (Ramirez & ark., 2019). İnsan Resistinin'in proinflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin 1-beta (IL-1 β) gibi diğer proinflamatuvar sitokinler ile karmaşık geri besleme etkileşimlerinde yer aldığı gösterilmiştir (Joksic & ark., 2015).

Resistin, proinflamatuvar sitokinlerle ortak birçok özelliğe sahiptir. Diğer sitokinlerin indüklenmesi yoluyla inflamasyonu destekler ve IL-6, TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarıma yanıt olarak Resistin ekspresyonu periferik kan mononükleer hücrelerinde yukarı regüle edilir (Raghuraman & ark., 2016).

Resistin ve endotel fonksiyon bağlantısı hakkında yapılan *invivo* ve *invitro* çalışmalarda bazı mekanizmalar tanımlanmıştır. Resistin'in, domuz ve insan koroner arter endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezini azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonu bozabilen reaktif oksijen türlerinin hücresel düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir. Resistin yerel vazokonstriktör endotelin-1 salınmasını teşvik ederek endotel hücrelerinin damar daralmasını arttırdığı rapor edilmiştir. Resistin ayrıca adezyon molekülleri vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve intrasellular adezyon molekülü-1 ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyerek endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabilir (Ramirez & ark., 2019).

İn vitro deneyler, Resistin'in insan koroner arter endotelial hücrelerinde (HCAECL) nitrik oksit sentaz ekspresyonunun azalmasına yol açtığını, HCAECL'lerin tek tabakalı geçirgenliğini arttırdığını, monosit infiltrasyonunu uyararak plak ilerlemesini hızlandırdığını, endotelini yukarı regüle ettiğini göstermiştir (Joksic & ark., 2015). Ayrıca Resistin'in insan aort endotelial hücrelerinde VCAM-1 ve ICAM-1 moleküllerinin ekspresyonunu artırarak ateroskleroz gelişiminde farklı bir fizyolojik süreç olan insan aortunda düz kas hücresi çoğalmasını uyardığı saptanmıştır (Farkhondeh & ark., 2020).

İnsanlarda yüksek resistin düzeyleri otoimmün hastalıklar ve inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. Resistin, patolojik bir konsantrasyonda, endotelial hücre aktivasyonu, monosit-endotelial hücre yapışması ve vasküler düz kas hücresi (VSMC) proliferasyonu ve göçünü içeren vasküler hücre fonksiyon bozukluğunu destekler (Raghuraman & ark., 2016).

Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4):

Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4); spesifik olarak retinole bağlanan, A vitamininin taşınmasında rol oynayan karaciğer ve beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan bir adipokindir. Beyaz yağ dokusu tarafından RBP-4 salınımının insülin direncini indüklediği öne sürülmüştür (Rosell & ark., 2012).

Artan RBP-4 düzeyleri; obezite, insülin direnci, polikistik over sendromu ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere çeşitli metabolik durumlarla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, RBP-4'ün hepatositlerde glukoneogenezde yer alan enzimlerin ekspresyonunu indüklediğine ve iskelet kasındaki insülin sinyal yollarını bozduğu düşünülmektedir (Görkem & ark., 2016). RBP-4'ün etkilerine retinoik asit reseptörleri, retinoik asit-X reseptörleri veya Megalin/gp320 gibi reseptörler aracılık edebilir. Ayrıca, cAMP aracılı yollar, PPAR γ ve PPAR α 'nın, BAT'ta RBP-4 gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı bulunmuştur (Rosell & ark., 2012).

Yapılan çalışmalarda RBP-4, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Lambadiari & ark., (2014), RBP-4'ün KAH'ın güçlü bir öngörücüsü olduğunu ve düzeylerinin bağımsız olarak KAH şiddeti ile ilişkilendirmiştir. Kadoglou & ark.'nın (2014), yaptığı çalışmada karotis aterosklerozu olan hastalarda RBP-4 serum düzeyleri önemli ölçüde yükselmiş ve ateroskleroz şiddeti ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bir başka çalışmanın sonuçları da A vitamininin taşıma kompleksinin, aterosklerozun yerleşik bir parametresi olan intima media kalınlığı ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (Bobbert & ark., 2010)

Nesfatin-1:

Nesfatin-1 tokluk indüksiyonu ve enerji homeostazında yer alan N-terminal 82-amino asit peptit nükleobindin-2 (NUCB-2)'den türetilmiş bir adipokindir (Recinella & ark., 2020). Nükleobindin-2 prohormonu, proteolitik süreçlerin bir sonucu olarak üç bileşene ayrılır. N-terminal parçası nesfatin-1'i (1-82 aa), C-terminali parçası ise nesfatin-2 (85-163 aa) ve nesfatin-3'ü (166-396 aa) oluşturur (Tekin & ark., 2019).

Nesfatin-1 nöronlar (hipotalamik paraventriküler çekirdek, supraoptik çekirdek, arkuat çekirdek, lateral hipotalamik alan ve omurilik) ve periferik dokular (pankreas, karaciğer, deri altı ve viseral yağ dokuları, kahverengi yağ dokusu ve iskelet kasları) tarafından salgılanır (Tekin & ark., 2019). Merkezi ve periferik nesfatin-1 enjeksiyonları, kemirgenlerde besin alımını engeller ve beyinde nesfatin-1 eksikliği iştahın, vücut yağının ve ağırlığının artmasına neden olur. Nesfatin-1 ile indüklenen beslenme inhibisyonu, oreksijenik nöronların inhibisyonu aracılığıyla aracılık edilebilir (Recinella & ark., 2020). Nesfatin-1'in beyine enjeksiyonunun anoreksijenik etkileriyle birlikte mide boşalmasını ve mide hareketliliğini azaltır. Nesfatin-1 üçüncü serebral ventriküle enjekte edildiğinde, farelerde periferik glukoz alımını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği gözlemlendi. Ayrıca, sempatik sinir aktivitesini aktive ederek vücut ısısını uyardığına ve kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynadığına dair kanıtlar vardır (Tekin & ark., 2019).

Nesfatin-1'in merkezi düzeydeki dağılımı, kardiyovasküler fonksiyonlarda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Nesfatin-1'in beyin omurilik içine enjeksiyonu arteriyel kan basıncını artırır. Paraventriküler çekirdekte oksitosin ile lokalize olan Nesfatin-1, depolarizasyon yaparak oksitosin salınımını uyarır. Nesfatin-1'in oksitosin yoluyla melanokortin yolunu aktive ettiği de bilinmektedir. Bu nedenle, hipertansif etkinin ya merkezi oksitosin ya da melanokortin yollarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Tekin & ark., 2019).

Mevcut birkaç çalışma, bu peptidin insülin benzeri etkiler ortaya çıkararak murin ve insan kardiyomiyositlerinin enerji metabolizmasını etkilediğini göstermektedir. Fare kalbinde Nesfatin-1, cGMP, PKG ve ERK1/2 aracılığıyla doğrudan kasılma ve gevşemeyi baskılar ve kondisyon sonrası koruma göstererek iskemi/reperfüzyon hasarını sınırlar. Nesfatin-1 eylemlerinin, bilinmeyen bir G-protein bağlı reseptörü içerdiği öne sürülmüştür (Ramesh & ark., 2017). Fare kalplerinde nesfatin-1 ve öncüsü NUCB2'nin mRNA'sı tespit edilen çalışmada, iskemi/reperfüzyon(I/R) hasarı altında kalp dokusunda Nesfatin-1 düzeylerinin düştüğü ortaya konmuştur. Nesfatin-1'in I/R hasarına karşı enfarktüs boyutunda önemli bir azalmaya neden olduğu ve iskemik kasılma sonrası fonksiyonel iyileşmeyi indüklediği sonucuna ulaşılmıştır (Angelone & ark., 2013).

KAYNAKÇA

Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res.* 2014;2014:343746. doi: 10.1155/2014/343746.

Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1321. doi:10.3390/ijms18061321

Angelone T, Filice E, Pasqua T, et al. Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide: identification, functional characterization, and protection against ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(3):495-509. doi:10.1007/s00018-012-1138-7

Ashraf H, Soltani D, Sobh-Rakhshankhah A, et al. Visfatin as marker of isolated coronary artery ectasia and its severity. *Cytokine.* 2019;113:216-220. doi:10.1016/j.cyto.2018.07.007

Baig M, Alghalayini KW, Gazzaz ZJ, Atta H. Association of Serum Omentin-1, Chemerin, and Leptin with Acute Myocardial Infarction and its Risk Factors. *Pak J Med Sci.* 2020;36(6):1183-1188. doi:10.12669/pjms.36.6.2372

Bernasochi GB, Bell JR, Simpson ER, Delbridge LMD, Boon WC. Impact of Estrogens on the Regulation of White, Beige, and Brown Adipose Tissue Depots. *Compr Physiol.* 2019;9(2):457-475. doi:10.1002/cphy.c180009

Bobbert T, Raila J, Schwarz F, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis.* 2010;213(2):549-551. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.063

Chi J, Lin Z, Barr W, Crane A, Zhu XG, Cohen P. Early postnatal interactions between beige adipocytes and sympathetic neurites regulate innervation of subcutaneous fat. *Elife.* 2021;10:e64693. doi:10.7554/eLife.64693

Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013;9(2):191-200. doi:10.5114/aoms.2013.33181

Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation.* 2007;115(8):972-980. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665893

Dakroub A, A Nasser S, Younis N, et al. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells.* 2020;9(11):2444. doi:10.3390/cells9112444

Estienne A, Bongrani A, Reverchon M, et al. Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4431. doi:10.3390/ijms20184431

Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, et al. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules.* 2020;25(21):5218. doi:10.3390/molecules25215218

Feijóo-Bandín S, Aragón-Herrera A, Moraña-Fernández S, et al. Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7711. doi:10.3390/ijms21207711

Fontes VS, Neves FS, Cândido Apc. Chemerin And Factors Related To Cardiovascular Risk In Children And Adolescents: A Systematic Review. *Quemerina E Fatores Relacionados Ao Risco Cardiovascular Em Crianças E Adolescentes: Uma Revisão Sistemática. Rev Paul Pediatr.* 2018;36(2):221-229. doi:10.1590/1984-0462/;2018;36;2;00003

Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that Mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307(5708):426-430. doi: 10.1126/science.1097243

Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2016;118(11):1786-1807. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306885

Ghantous CM, Kamareddine L, Farhat R, et al. Advances in Cardiovascular Biomarker Discovery. *Biomedicines.* 2020;8(12):552. doi:10.3390/biomedicines8120552

Görkem Ü, Küçükler FK, Toğrul C, Güngör T. Are adipokines associated with gestational diabetes mellitus?. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;17(4):186-190. doi:10.5152/jtgga.2016.16112

Hart R, Greaves DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5. *J Immunol.* 2010;185(6):3728-3739. doi:10.4049/jimmunol.0902154

Hayashi M, Morioka T, Hatamori M, et al. Plasma omentin levels are associated with vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes at elevated cardiovascular risk. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;148:160-168. doi:10.1016/j.diabres.2019.01.009

Helfer G, Wu QF. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *J Endocrinol.* 2018;238(2):R79-R94. doi:10.1530/JOE-18-0174

Heo YJ, Choi SE, Jeon JY, et al. Visfatin Induces Inflammation and Insulin Resistance via the NF- κ B and STAT3 Signaling Pathways in Hepatocytes. *J Diabetes Res.* 2019;2019:4021623. doi:10.1155/2019/4021623

İnci S, Aksan G, Doğan P. Chemerin as an independent predictor of cardiovascular event risk. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(2):57-68. doi:10.1177/2042018816629894

Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012;165(3):622-632. doi:10.1111/j.1476-5381.

Jamee Shahwan A, Abed Y, Desormais I, et al. Epidemiology of coronary artery disease and stroke and associated risk factors in Gaza community -Palestine. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211131. doi:10.1371/journal.pone.0211131

Joksic J, Sopic M, Spasojevic-Kalimanovska V, Kalimanovska-Ostric D, Andjelkovic K, Jelic-Ivanovic Z. Circulating resistin protein and mRNA concentrations and clinical severity of coronary artery disease. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):242-251. doi:10.11613/BM.2015.025

Kadoglou NP, Lambadiari V, Gastouniotti A, et al. The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):606-612. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.957

Kadoglou NP, Sailer N, Moutmzouoglou A, et al. Visfatin (nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(2):75-80. doi:10.1055/s-0029-1237360

Kaisanlahti A, Glumoff T. Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *J Physiol Biochem*. 2019;75(1):1-10. doi:10.1007/s13105-018-0658-5

Kang KW, Ok M, Lee SK. Leptin as a Key between Obesity and Cardiovascular Disease. *J Obes Metab Syndr*. 2020;29(4):248-259. doi:10.7570/jomes20120

Konukluoğlu D. Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2016.

Lambadiari V, Kadoglou NP, Stasinou V, et al. Serum levels of retinol-binding protein-4 are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:121. doi:10.1186/s12933-014-0121-z

Liu H, Xiong W, Luo Y, et al. Adipokine Chemerin Stimulates Progression of Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7157865. doi:10.1155/2019/7157865

Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(1):21-25. doi:10.1016/j.diabres.2011.03.001

Linton MRF, Yancey PG, Davies SS, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. [Updated 2019 Jan 3]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>

Lutz TA, Woods SC. Overview of animal models of obesity. *Curr Protoc Pharmacol.* 2012;Chapter 5:Unit5.61. doi:10.1002/0471141755.ph0561s58

Martínez-Sánchez N. There and Back Again: Leptin Actions in White Adipose Tissue. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6039. doi:10.3390/ijms21176039

Mazaherioun M, Hosseinzadeh-Attar MJ, Janani L, et al. Elevated serum visfatin levels in patients with acute myocardial infarction. *Arch Iran Med.* 2012;15(11):688-692.

Menzaghi C, Marucci A, Antonucci A, et al. Suggestive evidence of a multi-cytokine resistin pathway in humans and its role on cardiovascular events in high-risk individuals. *Sci Rep.* 2017;7:44337. doi:10.1038/srep44337

Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A, Philippou A, Koutsilieris M. Vitamin D in Cardiovascular Disease. *In Vivo.* 2018;32(5):977-981. doi:10.21873/invivo.11338

Norman G, Norton GR, Peterson V, et al. Associations between circulating resistin concentrations and left ventricular mass are not accounted for by effects on aortic stiffness or renal dysfunction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):35. doi:10.1186/s12872-019-01319-w

Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med.* 2017;32(2):239-247. doi:10.3904/kjim.2016.2292011.01369.

Perumalsamy S, Aqilah Mohd Zin NA, Widodo RT, Wan Ahmad WA, Vethakkan SRDB, Huri HZ. Chemokine Like Receptor-1 (CMKLR-1) Receptor: A Potential Therapeutic Target in Management of Chemerin Induced Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer. *Curr Pharm Des.* 2017;23(25):3689-3698. doi:10.2174/1381612823666170616081256

Quercioli A, Montecucco F, Pataky Z, et al. Improvement in coronary circulatory function in morbidly obese individuals after gastric bypass-induced weight loss: relation to alterations in endocannabinoids and adipocytokines. *European Heart Journal.* 2013;34(27):2063–2073. doi: 10.1093/eurheartj/eh085

Raghuraman G, Zuniga MC, Yuan H, Zhou W. PKC ϵ mediates resistin-induced NADPH oxidase activation and inflammation leading to smooth muscle cell dysfunction and intimal hyperplasia. *Atherosclerosis.* 2016;253:29-37. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.015

Ramesh N, Gawli K, Pasupuleti VK, Unniappan S. Metabolic and Cardiovascular Actions of Nesfatin-1: Implications in Health and Disease. *Curr Pharm Des.* 2017;23(10):1453-1464. doi:10.2174/1381612823666170130154407

Ramirez JL, Khetani SA, Zahner GJ, et al. Serum resistin is associated with impaired endothelial function and a higher rate of adverse cardiac events in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2019;69(2):497-506. doi:10.1016/j.jvs.2018.05.251

Rao SS, Hu Y, Xie PL, et al. Omentin-1 prevents inflammation-induced osteoporosis by downregulating the pro-inflammatory cytokines. *Bone Res.* 2018;6:9. doi:10.1038/s41413-018-0012-0

Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol.* 2020;11:578966. doi:10.3389/fphys.2020.578966

Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:946427. doi:10.1155/2013/946427

Rosell M, Hondares E, Iwamoto S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors- α and - γ , and cAMP-mediated pathways, control retinol-binding protein-4 gene expression in brown adipose tissue. *Endocrinology.* 2012;153(3):1162-1173. doi:10.1210/en.2011-1367

Sarvottam K, Yadav RK. Obesity-related inflammation & cardiovascular disease: efficacy of a yoga-based lifestyle intervention. *Indian J Med Res.* 2014;139(6):822-834.

Senesi P, Luzi L, Terruzzi I. Adipokines, Myokines, and Cardiokines: The Role of Nutritional Interventions. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8372. doi:10.3390/ijms21218372

Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(2):115-130. doi:10.5551/jat.1735

Sun L, Chen S, Gao H, Ren L, Song G. Visfatin induces the apoptosis of endothelial progenitor cells via the induction of pro-inflammatory mediators through the NF- κ B pathway. *Int J Mol Med.* 2017;40(3):637-646. doi:10.3892/ijmm.2017.3048

Tekin T, Cicek B, Konyaligil N. Regulatory Peptide Nesfatin-1 and its Relationship with Metabolic Syndrome. *Eurasian J Med.* 2019;51(3):280-284. doi:10.5152/eurasianjmed.2019.18420

Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham

Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(4):345-350. doi:10.1161/CIRCEP.109.912055

Tu WJ, Qiu HC, Liu YK, Liu Q, Zeng X, Zhao J. Elevated levels of adiponectin associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events and mortality risk in ischemic stroke. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):125. doi:10.1186/s12933-020-01096-3

Türkiye İstatistik Kurumu, 2019 yılı ölüm nedeni istatistikleri, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index>. Erişim tarihi 01.01.2021.

Wang XH, Dou LZ, Gu C, Wang XQ. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7(1):55-62. doi:10.1016/S1995-7645(13)60192-3

Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(4):668-672. doi:10.1016/j.bbrc.2010.02.053

Yin L, Huang D, Liu X, et al. Omentin-1 effects on mesenchymal stem cells: proliferation, apoptosis, and angiogenesis in vitro. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):224. doi:10.1186/s13287-017-0676-1

Zhang Y, Huo Y, He W, Liu S, Li H, Li L. Visfatin is regulated by interleukin-6 and affected by the PPAR- γ pathway in BeWo cells. *Mol Med Rep.* 2019;19(1):400-406. doi:10.3892/mmr.2018.9671

Zhong X, Zhang HY, Tan H, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(7):873-878. doi:10.1038/aps.2011.26

Zylla S, Dörr M, Völzke H, et al. Association of Circulating Chemerin With Subclinical Parameters of Atherosclerosis: Results

of a Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*
2018;38(7):1656-1664. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311219

Hastalıklar, Metabolizma ve Beslenme

İnsan beslenmesi; fizyoloji, biyokimya, patoloji, immünoloji, gıda bilimi, zooloji, tıp ve diğer alanları kapsayan multidisipliner bir bilimdir. Sağlığın korunması için insan beslenmesi bilgisi önemlidir. Kitap, insan beslenmesi, gıda ve beslenmeyle ilgili sağlık sorunlarının ve aynı zamanda metabolizmadaki yerinin kapsamlı bir açıklamasıdır. Kitapta beslenme müdahaleleri kanser ve çeşitli hastalıklara yönelik, yaşam tarzıyla ilgili hastalıklar ve bağımlılıkla ilişkili sağlık sorunları tartışılıyor.

Metabolizma, vücudun, besin olarak yediğimiz yağ, karbohidrat ve proteinlerden, mineral ve vitaminlerin yardımıyla enzimatik reaksiyonlarla enerji elde etmesi ve ihtiyaç duyduğu diğer molekülleri sentezlemesidir.

Bu genel ifade, hücrelerde meydana gelen enzim katalizli reaksiyonların karmaşık ağını maskelemektedir. Her ne kadar bu kitap bölümlerinde metabolik süreçlerdeki hatalardan kaynaklanan hastalıklara yer verilmiş olsa da aslında sistemde hatalara karşı önemli bir tolerans vardır: Çoğu zaman bir enzimdeki mutasyon bireyin bir hastalığa yakalanacağı anlamına gelmez. Bir dizi farklı enzim, aynı molekülü değiştirmek için rekabet edebilir ve çeşitli metabolik ara ürünler için aynı sonuca ulaşmanın birden fazla yolu olabilir. Hastalık yalnızca kritik bir enzimin devre dışı kalması veya metabolik yolun kontrol mekanizmasının etkilenmesi durumunda ortaya çıkar.

Umarım kitabı çok faydalı bulursunuz.

