Temel Tıp Bilimleri Alanında Gelişmeler





Editör

PROF. DR. FİGEN TAŞER

Temel Tıp Bilimleri Alanında Gelişmeler

EDİTÖR

Prof. Dr. Figen Taşer

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Figen Taşer

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ekim, 2023

Yayımcı Serti ika No
45813

Matbaa Serti ika No
47381

ISBN
978-625-6971-96-7

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B,
06480, Mamak, Ankara, Türkiye.
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuskitap.com
e-mail: platanuskitap@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İçindekiler

BÖLÜM 1..... 5

SİTOMEGALOVİRÜS (CMV) VE TANISI
Doç. Dr Sedef Zeliha ÖNER

BÖLÜM 2..... 13

MAYMUN ÇİÇEĞİ VİRÜSÜNE GENEL BİR BAKIŞ
Uzm. Dr. İsmail Selçuk AYGAR

BÖLÜM 3..... 23

PANCREAS MORFOLOJİSİ, FONKSİYONLARI, PATOLOJİLERİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLARI
Arş. Gör. Yusuf SEÇGİN
Arş. Gör. Şeyda SEÇGİN

BÖLÜM 4..... 29

CYP17 GEN POLİMORFİZMİ İLE POLİKİSTİK OVER SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ
Doç. Dr. Suat ÇAKINA

BÖLÜM 5..... 39

HÜCRE FİZYOLOJİSİ: HÜCRE ve ORGANELLERİ
Seval MÜSÜROĞLU KELOĞLAN

BÖLÜM 6..... 61

FARKLI HASTALIKLARDA KİNÜRENİN YOLAĞI VE METABOLİTLERİ
Doç. Dr. Hamit Hakan ALP

BÖLÜM 7..... 85

ANATOMY AND INJURY OF PLEXUS BRACHIALIS PLEXUS BRACHIALIS ANATOMİSİ VE YARALANMALARI
Gizem KAYA
Doç. Dr. Keziban KARACAN

BÖLÜM 8..... 99

KİNÜRENİN YOLAĞI
Doç. Dr. Duygu ERYAVUZ ONMAZ

ISBN: 978-625-6971-96-7

BÖLÜM 9..... 113

KARACİĞERİN ANATOMİSİ
Doç. Dr. Güneş BOLATLI



BÖLÜM 1

ISBN: 978-625-6971-96-7

SİTOMEGALOVİRÜS (CMV) VE TANISI

Doç. Dr Sedef Zeliha ÖNER[1]

İnsan herpes virüs 5 olarak da adlandırılan insan sitomegalovirüs (CMV) Herpesviridae ailesine ait lineer çift sarmallı DNA'ya sahip betaherpes virüstür. CMV genlerinin ekspresyonu, en erken (IE) gen, erken (E) ve geç (L) genlerle gerçekleşir. Viral parçacıklar, çift sarmallı bir DNA genomu (~230 kb), ikosahedral kapsid, tegument ve perikapsid veya zarf diye bilinen yapıdan oluşmaktadır.

CMV %56 ile %94 arasında değişen yaygın seroprevalansa sahiptir ve en yaygın olarak görülen latent virüslerden biridir. Birçok insan yaşamın erken döneminde CMV ile enfekte olmaktadır. Bağışıklığı sağlam insanlarda asemptomatik enfeksiyona neden olur ve bağışıklığı baskılanmış insanlarda veya anneden fetüse dikey bulaş olduğunda ciddi komplikasyonlara ve yüksek ölüm oranı olan sistemik hastalıklara sebep olmaktadır. Bağışıklığı sağlam insanlar, CMV ile yaşayarak onlarca yıl geçirirler. Birincil enfeksiyondan sonra özellikle miyeloid hücrelerde latent kalma durumu meydana gelir ve çeşitli enflamatuar uyaranlarla tekrar aktive hale geçerler. CMV, birçok bağışıklık sürecini ve hücre sinyal yolağını manipüle edebilen karmaşık bir dizi bağışıklıktan kaçınma mekanizması kullanmaktadır.

CMV Enfeksiyonu

CMV enfeksiyonu, vücut sıvılarından ya da doku örneklerinden virüsün izole edilmesi, viral antijenlerin veya nükleik asidin saptanması olarak tanımlanmaktadır.

[1] Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-9964-2526

Tekrarlayan CMV Enfeksiyonu

Öncesinde CMV enfeksiyonu kanıtı olan bir hastada, aktif sürveyans sırasında en az 4 haftalık bir aralıkta virüs tespit edilmemesi sonrasında yeni bir CMV enfeksiyonu olması olarak tanımlanmaktadır. Tekrarlayan CMV enfeksiyonu; reinfeksiyon (eksojen) veya latent virüsün (endojen) reaktivasyonundan kaynaklanabilmektedir. Reinfeksiyon, ilk enfeksiyona sebep olan CMV suşundan farklı bir CMV suşunun enfeksiyona neden olması olarak tanımlanmaktadır. Çeşitli yöntemlerle iki viral suşun (önceki ve mevcut suşun) aynı olduğunun tespit edildiği durumlarda CMV reaktivasyonu muhtemeldir.

CMV özellikle immun yetmezlikli hastalarda; pnömoni, hepatit, gastrointestinal hastalıklar, retinit, ensefalit, ventrikülit, sistit, nefrit, pankreatit, kalp kası iltihabına neden olurken ayrıca kongenital CMV enfeksiyonuna ve maternal CMV enfeksiyonuna neden olur.

CMV pnömonisi ve tanısı

CMV spesifik olarak bir solunum yolu virüsü değilse de katı organ nakli (özellikle akciğer nakli) sonrasında ve hemopoetik kök hücre nakli sonrasında oluşan immun yetmezliklerde, edinilmiş immün yetmezlik sendromunda (AIDS) yeniden aktif hale gelerek ciddi pnömoniye neden olabilir. Genelde sistemik enfeksiyonun reaktivasyonunu sonucu meydana geldiğinden dolayı, hava yolu hastalığı ile sınırlı kalmamaktadır. En yaygın olarak göğüs BT'sinde bilateral buzlu cam opasiteleri görülür. Çoklu sentrilobüler mikronodüller de yaygındır.

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda CMV pnömonisi için, dokudan viral kültür , histopatoloji, immünohistokimya , DNA hibridizasyonu yada sitoloji de genişlemiş alveoler pnömositlerdeki intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyonların görülmesi hastalığın kanıtlanmış bir teşhisini desteklemek için gereklidir. Bununla beraber yakın zamanda yapılan araştırmalarda plazmadaki CMV DNA yükünün, bronkoalveoler lavaj sıvısı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Plazma CMV DNA yükü, bağışıklığı baskılanmış hastalarda CMV pnömonisinin teşhisinde potansiyel olarak yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

CMV hepatiti ve tanısı

İmmun yetmezlikli ve immun yetmezliği olmayan hastalarda sitomegalovirüs hepatiti konağın bağışıklık durumuna göre farklılıklar göstermektedir. İmmun yetmezlikli hastalarda, özellikle de karaciğer nakli hastalarında, klinik olarak anlamlı hepatite neden olmaktadır. Bununla beraber immün yetmezlikli hastalarda hastaneye yatış nadiren olur. CMV'nin neden olduğu hepatitin mekanizmaları

ISBN: 978-625-6971-96-7

tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, bağışıklık sisteminin rolü önemli bulunmaktadır.

CMV hepatit nadir görülmesi nedeniyle özellikle bağışıklığı yeterli olan hastalarda tanıda gecikme olur. Gecikmeler yanlış yönlendirmelere ve kötü sonuçlara yol açabilmektedir. Litaratürde immun yetmezliği olmayan hastalarda CMV hepatiti vaka raporları şeklindedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunun başlıca sitotoksik T-lenfositten kaynaklı sitopatojeniteden kaynaklandığı düşünülmektedir. Karaciğer tutulumları; hepatit, granülomatöz hepatit, nekrotizan hepatit ve portal ven trombozu ile ilişkili hepatik disfonksiyon olarak raporlanmıştır. Sitopatojenite, sürekli sitokin salınımı ve inflamatuar yanıt, özellikle immün yetmezlikli hastalarda baskın hepatopatik mekanizma gibi durmaktadır. Bu nedenle, koruyucu etki ve doğal konakçının immün yanıtının neden olduğu doku hasarının boyutu arasında bir denge bulunduğu düşünülmektedir.

Tanıda; karaciğer enzim testleri, seroloji, antijenemi, kültür, PCR, histopatolojik bulgular değerlendirilmektedir. Ayrıca diğer hepatit nedenlerinin dışlanması gerekmektedir.

CMV gastrointestinal hastalıklar ve tanısı

Gastrointestinal hastalıklardaki kanıtlanmış CMV hastalığı, üst gastrointestinal ve/veya alt gastrointestinal sisteme ait semptomların beraberinde makroskopik olarak görünebilen mukozal lezyonlar ve dokuda hızlı kültür, histopatoloji, virüs izolasyonu, immünohistokimya veya DNA hibridizasyon ile tanımlanmış CMV'yle değerlendirilmektedir. Muhtemel hastalıkta üst gastrointestinal ve/veya alt gastrointestinal sisteme ait semptomlar ve dokuda tespit edilmiş CMV'yi gerekmektedir. Makroskopik olarak görünebilen mukozal lezyonlara ihtiyaç bulunmamaktadır. Doku biyopsilerinden PCR ile belgelenen CMV'nin teşhis için yeterli olmadığı düşünülmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar kantitatif PCR'ın immünohistokimya ile aynı duyarlılığa, özgüllüğe ve pozitif/negatif prediktif değere sahip olduğunu raporlamıştır.

CMV retiniti ve tanısı

Sitomegalovirüs retiniti, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastaları etkiler ve görmeyi tehdit eden ciddi bir hastalıktır. Sitomegalovirüs retiniti insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte kişilerde en sık görülen oküler fırsatçı enfeksiyondur. Bu hastalarda körlüğün önde gelen nedenleri arasındadır. HIV hastalarında has-

talığın insidansı, antiretroviral tedavi yaklaşımlarıyla önemli ölçüde azalmış durumdadır. Hematolojik malignitelerde, organ nakillerinde ve diğer immünsupresyonlu hastalarda CMV retiniti görülebilmektedir.

Kanıtlanmış hastalık tanısında deneyimli bir göz doktorunun tipik oftalmolojik belirtileri görmesi gerekmektedir. Atipik görünüme sahip olgularda ise tanının PCR gibi testlerle vitrius sıvısında CMV'nin pozitifliği ile desteklenmesi önerilmektedir.

CMV meningoensefalit, ensefalit, ventrikülit ve tanısı

Sitomegalovirüs'ün neden olduğu meningoensefalit genellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda meydana gelir. Ensefalit daha yaygın şekilde görülür. Diğer viral patojenlerden kliniği ve laboratuvar bulgularıyla ayrılır. CMV meningoensefalitinde ateş, mental durum değişikliği ve beyin omurilik sıvısında yüksek protein, hipoglikoraksi ve pleositozlu menenjismus görülür. Manyetik rezonans görüntülemede periventriküler kontrastlanma, ventrikülit veya ependimit görülür.

Kanıtlanmış hastalıkta semptomlar ve merkezi sinir sistemi dokusunda immünohistokimyasal bulgular, virüs izolasyonu, in situ hibridizasyon, hızlı kültürle yada kantitatif PCR'la CMV tespiti gerekmektedir. Muhtemel hastalıkta ise MSS semptomları, kanda görünürlük olmadan BOS'ta CMV'nin tespit edilmesi, normal olmayan görüntülemenin varlığı veya elektroensefalografide ensefalit kanıtı gerekmektedir.

CMV sistiti, nefriti ve tanısı

Böbrek nakli yapılmış hastalarda CMV nefriti nadir olarak görülür. Bununla beraber kötü hasta/allogreft sonuçları ile ilişkili görülen bir hastalıktır. CMV enfeksiyonu erken tanı ve tedavisi, son organ tutulumunu önleyebilir ayrıca hasta/allogreft sonuçlarını iyileştirebilmektedir.

CMV nefritinde kanıtlanmış hastalık için histolojik özellikleri uygun ve böbrek fonksiyonları bozuk hastanın allogreft biyopsi örneğinde virüs izole edilmesi, immünohistokimyasal bulgular, in situ hibridizasyon, hızlı kültür yoluyla CMV'nin tespit edilmesi gerekmektedir. CMV sistitinde ise kanıtlanmış hastalık için histolojik özellikleri uygun sistitli bir hastadan alınan mesane biyopsi örneğinde virüs izolasyonu, immünohistokimyasal analiz, hızlı kültür veya in situ hibridizasyon yoluyla CMV saptanmalıdır. İdrardan asemptomatik virüs bulaşması yaygındır. Bu sebeple idrarda PCR veya kültürle CMV'nin tespiti CMV sistiti ve nefriti tanısında yeterli değildir.

ISBN: 978-625-6971-96-7

CMV pankreatiti ve tanısı

Akut pankreatitin enfeksiyöz etiyolojileri nadirdir. Etyoloji bakterileri, virüsleri, mikobakterileri, mantarları ve parazitleri içerir. Akut pankreatit enfeksiyonlarının etyolojisinde virüsler öncelikli nedendir. Bununla beraber viral ilişkili akut pankreatitlerin çoğu vaka raporları şeklindedir. Çoğunlukla immun yetmezliği olan hastalarda görülen CMV pankreatiti, bağışıklığı yeterli olan hastalarda da görülebilmektedir.

Kanıtlanmış hastalık için CMV enfeksiyonunun histolojik özelliklerinin tanımlanma ve pankreatitli hastanın pankreas biyopsi örneğinde virüs izolasyonu, immünohistokimyasal analiz, hızlı kültür veya in situ hibridizasyon yoluyla CMV'nin saptanması gerekmektedir.

Konjenital CMV enfeksiyonu ve tanısı

Dünya çapında konjenital enfeksiyonun en yaygın nedeni olan CMV enfeksiyonudur. Konjenital CMV enfeksiyonun %20'si görme bozuklukları, işitme kaybı, serebral palsi, bilişsel eksiklikler gibi kalıcı hasarlar meydana getirir ve vakaların %4'ü ölümle sonuçlanabilir.

Kongenital CMV enfeksiyonun tanısı için testler yaşamın ilk 21 günü içinde yapılmalıdır. Sonrasında yapılan testler ile doğuştan mı yoksa sonradan mı elde edilmiş bir CMV enfeksiyonu olduğu ayırt edilemez. Kongenital CMV enfeksiyonunun tanısı, yaşamın ilk 2-3 haftasında viral DNA'nın saptanması veya viral kültür ile konur. Nükleik asit amplifikasyon testi ile viral DNA tespiti, yüksek hassasiyet ve kısa sürede sonuçlanması nedeniyle viral kültürün yerini almıştır.

Yenidoğanın kan örneğinde maternal IgG'nin varlığı, yenidoğandaki CMV IgG'nin tanıda kullanılmasını engellemektedir. IgM ise plasentayı geçememektedir bu nedenle fetal ve neonatal IgM tanıda teorik olarak kullanılabilir ancak düşük duyarlılık ve yanlış pozitiflikler nedeniyle konjenital enfeksiyonun teşhisi için CMV IgM testi önerilmemektedir.

Hamilelikte maternal CMV enfeksiyonu

Hamilelikte CMV enfeksiyonları genellikle asemptomatik seyreder. Birincil enfeksiyonu olan gebelerde semptomlar daha yaygın olarak görülür. Ateş, baş ağrısı, halsizlik gibi grip benzeri spesifik olmayan semptomlar ortaya çıkar ve bu da enfeksiyonun tanısını zorlaştırır.

Hamilelikte serolojik testler, CMV enfeksiyonunun tanısında birincil testtir. Birincil enfeksiyon sırasında, CMV IgM seviyeleri enfeksiyondan sonraki 1-2 hafta içinde hızla yükselir, kademeli olarak düşer ve genellikle enfeksiyondan 4

ay sonra saptanmaz. CMV IgG enfeksiyondan sonraki 2 hafta içinde saptanabilir, 2-3 ayda en yüksek seviyeye gelir ve hayat boyu kalır. Serokonversiyon kanıtı (negatiften pozitife) veya 2-4 hafta arayla toplanan 2 örnekten anti-CMV IgG titresinde ≥4 kat artış da birincil enfeksiyon için tanısaldır.

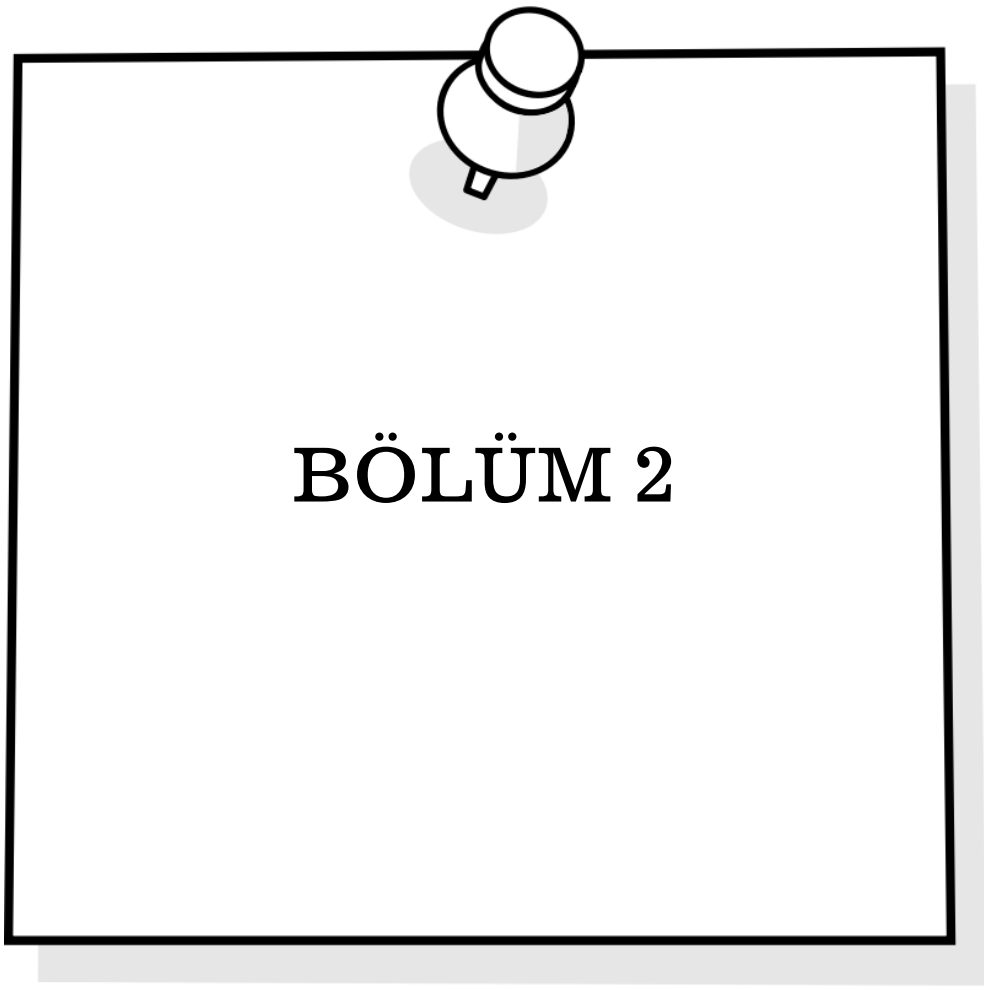
IgG aviditesi, yakın zamanda geçirilmiş birincil enfeksiyonu belirlemek için kullanılır. IgG aviditesi, belirli bir antijenin çoklu epitoplarına IgG bağlanmasının toplam gücü olarak tariflenir. Enfeksiyonu takiben ilk haftalarda, IgG antikorlarının hedef antijene karşı düşük aviditesi olur. Humoral immün yanıt olgunlaştıkça IgG aviditesi giderek artar. Daha önce enfeksiyon geçirmiş hastalarda, olgun IgG antikorları, yeni bir enfeksiyonda oluşan IgG antikorlarına göre daha güçlü antijen-antikor birleşmesi gösterirler. Düşük avidite indeksi (AI) (<%50), enfeksiyonun yakın zamanda yani son 3-4 ay içinde meydana geldiğini gösterir. Ancak düşük aviditeli antikorlar bazen enfeksiyonu takip eden aylar ile yıllar boyunca kalabilir bu yüzden her hasta için ayrı değerlendirilerek yorumlanmalıdır.

Şimdiye kadar hiçbir ulus ya da uluslararası halk sağlığı kuruluşu; bebeklerde konjenital CMV enfeksiyonu için taramayı ve hamile kadınlarda birincil CMV enfeksiyonu için taramayı onaylamamıştır. Bununla beraber dünyada yenidoğan CMV taramasını destekleyen kanıtlar gittikçe artmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Gugliesi F, Coscia A, Griffante G, Galitska G, Pasquero S, Albano C, Biolatti M. Where do we Stand after Decades of Studying Human Cytomegalovirus? Microorganisms. 2020;8(5):685. doi: 10.3390/microorganisms8050685.
2. Nikolich-Žugich J, Čičin-Šain L, Collins-McMillen D, Jackson S, Oxenius A, Sinclair J, Snyder C, Wills M, Lemmermann N. Advances in cytomegalovirus (CMV) biology and its relationship to health, diseases, and aging. Geroscience. 2020;42(2):495-504. doi: 10.1007/s11357-020-00170-8
3. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, Pikis A, Razonable RR, Miller V, Griffiths PD; Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2017;64(1):87-91. doi: 10.1093/cid/ciw668
4. Red book: 2021-2024 report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics; David W. Kimberlin, Editor; Elizabeth D. Barnett, Ruth Lynfield, Mark H. Sawyer. American Academy of Pediatrics, 32nd ed Itsasca, IL (2021).
5. Wang H, Oyeniran SJ. Diagnosis of Congenital and Maternal Cytomegalovirus Infection—an Up-to-Date Review. Clinical Microbiology Newsletter. 2023;45(9):69-76. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2023.05.001

6. Febbo J, Revels J, Ketai L. Viral Pneumonias. Radiol Clin North Am. 2022;60(3):383-397. doi: 10.1016/j.rcl.2022.01.010.
7. Saksirisampant G, Kawamatawong T, Promsombat K, Sukkasem W, Liamsombut S, Pasomsub E, Bruminhent J. A Prospective Study of Plasma and Bronchoalveolar Lavage Fluid CMV DNA Load Quantification for the Diagnosis and Outcome of CMV Pneumonitis in Immunocompromised Hosts. J Clin Virol. 2022;155:105243. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105243
8. Da Cunha T, Wu GY. Cytomegalovirus Hepatitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. J Clin Transl Hepatol. 2021;9(1):106-115. doi: 10.14218/JCTH.2020.00088
9. Suárez-Lledó M, Marcos MÁ, Cuatrecasas M, Bombi JA, Fernández-Avilés F, Magnano L, Martínez-Cibrián N, Llobet N, Rosiñol L, Gutiérrez-García G, Jorge S, Martínez C, Rovira M, Urbano-Ispizua Á. Quantitative PCR Is Faster, More Objective, and More Reliable Than Immunohistochemistry for the Diagnosis of Cytomegalovirus Gastrointestinal Disease in Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(11):2281-2286. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.016.
10. Munro M, Yadavalli T, Fonteh C, Arfeen S, Lobo-Chan AM. Cytomegalovirus Retinitis in HIV and Non-HIV Individuals. Microorganisms. 2019;8(1):55. doi: 10.3390/microorganisms8010055
11. Handley G, Pankow S, Bard JD, Yee R, Nigo M, Hasbun R. Distinguishing cytomegalovirus meningoencephalitis from other viral central nervous system infections. J Clin Virol. 2021;142:104936. doi: 10.1016/j.jcv.2021
12. Swanson KJ, Djamali A, Jorgenson MR, Misch EA, Ghaffar A, Zhong W, Aziz F, Garg N, Mohamed M, Mandelbrot D, Parajuli S. Cytomegalovirus nephritis in kidney transplant recipients: Epidemiology and outcomes of an uncommon diagnosis. Transpl Infect Dis. 2021;23(5):e13702. doi: 10.1111/tid.13702
13. Imam Z, Simons-Linares CR, Chahal P. Infectious causes of acute pancreatitis: A systematic review. Pancreatology. 2020;20(7):1312-1322. doi: 10.1016/j.pan.2020.08.018.
14. Simons-Linares CR, Imam Z, Chahal P. Viral-Attributed Acute Pancreatitis: A Systematic Review. Dig Dis Sci. 2021;66(7):2162-2172. doi: 10.1007/s10620-020-06531-9.
15. Chan A, Bazerbachi F, Hanson B, Alraies MC, Duran-Nelson A. Cytomegalovirus hepatitis and pancreatitis in the immunocompetent. Ochsner J. 2014;14(2):295-9.



BÖLÜM 2

ISBN: 978-625-6971-96-7

MAYMUN ÇİÇEĞİ VİRÜSÜNE GENEL BİR BAKIŞ

Uzm. Dr. İsmail Selçuk AYGAR[1]

Giriş

Poxviridae ailesinde seksenden fazla virüs türü yer almaktadır ve bunların birçoğu insan enfeksiyonlarıyla ilişkilidir. Çiçek hastalığı yüksek bulaş hızı ve mortalite oranının yüksek olması nedeniyle geçmişten günümüze en korkutucu hastalıklardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır(1,2). 1980'e kadar Çiçek Hastalığı en çok çekinilen poksvirus türüyken bu yılda virusun eradike edildiğinin açıklanmasından itibaren maymun çiçeği virüsü (monkeypox virüs, MPXV) en korkulan poksvirus haline gelmiştir(1,3). Bu virüs, çiçek hastalğına benzeyen ancak daha hafif semptomlara neden olmaktadır (1). Afrika kıtası dışında sadece bu bölgelere seyahat öyküsü veya bu bölgeden gelen hayvanlarla teması olan bireylerde görülürken, 1970-1983 yılları arasında rapor edilen vaka sayısı 200'ün altında kalmıştır. Ancak 2022 yılında, 1900'den fazla olgu yaklaşık 30 ülkede görülmüştür ve bu tüm zamanların en hızlı ve etkileyici MPXV salgını olmuştur (4,5). SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus2) pandemisi henüz sona ermemişken ortaya çıkan bu alışa gelmişin dışındaki salgın çeşitli endişelere neden olmuştur. MPXV'nin hava ile çok hızlı bir şekilde bulaşabilen solunum yolu enfeksiyonlardan bulaşma yolları ve immün yanıt mekanızmaları aracılığıyla ayrışması nedeniyle, global bir paniğe neden olabilecek pandeminin gelişmeyeceği yönünde bilgilendirmeler yapılmıştır (5, 6). Tüm bunlara rağmen MPXV'nin ilerleyen süreçlerde bilinen bulaş paterninin dışına çıktığı ve çok kısa sürede farklı ülkelerde yayılım göstermesi, bu virüs ailesiyle ilgili yeni risk değerlendirilmelerinin yapılmasını gündeme getirmiştir.(Fatih ABİ) İnsanlar arası bulaşın çok düşük olarak düşünüldüğü Batı Afrika varyantının bilinenin aksine çok hızlı yayılması, ayrıca immün yetmezlik virusu (human immunodeficiency virus, HIV) ile enfekte bireyler gibi immün yetmezliği bulunan kişilerde kolayca

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ORCID: 0000-0002-3344-3508

yayılabilmesi ve hastalık oluşturması uzun bulaş zincirlerine neden olup yeni tehlikeleri ortaya çıkarmıştır (7– 10). Kitabımızın bu bölümünde MPXV'nin mikrobiyolojik açıdan önemini ve laboratuvar tanısını anlatacağız.

Epidemiyoloji

Dokuz aylık bir bebekte 1970'lerde ilk olarak Zaire'de soyutlanmış olmasına rağmen; MPXV'nin belki de binlerce yıldır Afrika'da insanlarda hastalığa neden olduğu düşünülmektedir(11). Şimdiki adıyla Demortatik Kongo Cumhuriyeti olan Zaire'de insan patojeni olarak kabul edilmesinden sonra bu virüs dikkatleri üzerine çekmiş ve Afrika Kıtası'nda yayılım gösterdiği fark edilmiştir (12). İlk olarak rapor edilmesinden 10 yıl içinde %17 moratile oranı ile 59 olgu bildirilmiştir. Bu olguların tamamında insanlar arası bulaş olmadığı hayvan temasından kaynaklandığı bildirilmiştir (13). Afrika'dan Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'ne gelen köpek ve sıçanlardan kaynaklandığı tespit edilen salgın ise tarihte gerçekleşen kıta dışı ilk salgın olarak 2003 yılında görülmüştür (12). MPXV tipik olarak enfekte hayvanın vücut sıvısıyla temas sonucu bulaşır ancak henüz tam olarak rezervuarı tespit edilememiştir. Afrika'da yaşayan sincaplar, maymunlar ve fareler suçlanmaktadır. İnsanlar tesadüfi konaktır, kemirgenlerden diğer hayvanlara bulaş olduğu düşünülmektedir. (12). İnsanının maruziyet derecesinin artmasıyla sistemik hastalık gelişmesinin ve agresif seyrin orantlılı olduğu düşünülmektedir. (14). Bireyler arası bulaşın ise cilt lezyonları veya vücut sıvılarıyla yoğun temas sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca maske gibi çeşitli koruyucu ekipmanların olmadığı durumlarda yakın mesafede ve uzun süre enfekte bireyle aynı ortamda bulunulduğunda damlacık yoluyla da bulaş durumu söz konusu olabilmektedir. Modelleme yöntemi ile değerlendirileren MPXV'nin R0>1 ile salgın oluşturabileceği tespit edilmiştir (15). Kameruni Ganai Kongo gibi Afrika ülkeleri 2022 yılında Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından endemik bölgeler ilan edilmiş ve bu ülkelerde 1238 vaka ve 52 ölüm raporlanmıştır(16). Bireyleri arası bulaşın düşük olması bir gerçektir ancak İngiltere, İtalya, ABD gibi Afrika Kıtası dışındaki yerlerde de Mayıs 2022 tarihinden itibaren tespit edilmeye başlanmıştır. Haziran 2022 itibariyle 2000'den fazla doğrulanmış vaka raporlanmıştır ve bu vakalardaki bulaş yolunun cinsel temas olduğu düşünülmektedir. (12,16). Bu salgın öncesinde de çiçek hastalığının eradike edilmesi sonucu aşılamanın durdurulması ve MPXV'nin potansiyel bir salgın etkeni olduğu bildindiği için DSÖ tarafından vakalar takip altındadır. ABD'de 2003 yılındaki salgından sonra seyahat ilişkili sporadik vakalar raporlanmıştır. (12) 2005- 2007 yılları arasında yapılan bir sürveyans çalışmasında Denokratik Kongo Cumhuriyeti'nde görülen insidansa göre MPXV insidansının 20 kat arttığı gösterilmiştir. Risk faktörleri olarak ormanlık akanda yaşıyor olmak, erkek cinsiyet ve 15 yaş altı olmak gösterilmiştir (17). Nijerya'da yaklaşık 40 yıldır neredeyse hiçbir vaka

görülmemesine karşın 2017'den itibaren maymun çiçeği vakalarında artış yaşanmış, bunun nedeni olarak ülkeler arası seyahat eden turistler olduğu düşünülmüş, ölüm oranı ise %3'ün altında bulunmuştur(18). Bireyler arası geçişin düşük olduğu bildirilmiştir. MPXV'ye maruz kalan 57 sağlık çalışanıyla yapılan bir çalışmada çalışanların hiçbirinde hastalık bulgusu saptanmamış ve virüs izole edilmemiştir. (19). 2003 yılında ABD'de görülen salgından sonra Afrika'dan köpek ve her türlü kemirgenlerin taşınmasına, satışına ve doğaya salınmasına ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve CDC tarafından yasak getirilmiştir (20). Bu önlemler neticesinde de günümüze kadar ABD'de salgın olmamıştır. Yakın zamanda Avrupa'da görülen salgının erkeklerle seks yapan erkeklerde (MSM) olduğu görülmüştür. Bu olgular arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı bilinmemekle birlikte bulaşın cinsel aktivite kaynaklı olduğu düşünülmektedir (21). Ancak tamamen cinsel yolla bulaştan kaynaklandığını gösterecek literatürde yeterli verdi bulunmamakta ve bu konunun netleştirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. 7 Mayıs 2022'de Birleşik Krallık'da görülen ilk vakada Nijerya'ya seyahat öyküsü bulunmaktaydı. Bununla beraber sonrasında görülen vakalarda ise endemik bölgelerle hiçbir ilişki tespit edilememiştir. Portekiz'in Lizbon ve Tagus bölgesinde yaşayan erkeklerde 18 Mayıs'ta yaklaşık 20 şüpheli maymun çiçeği vakası bildirilmiştir (21). Afrika'dan İngiltere'ye seyahat eden iki maymun çiçeği vakasından birinin bir sağlık çalışaına maymun çiçeği bulaştırdığı gösterilmiştir (20). Yapılan çalışmalarda vakaların çoğunda yakın bir eşleşme görülmüş ve bu suşların Batı Afrika alt türünden geldiği gösterilmiştir (22,23).

İnkübasyon Periyodu

MPXV'nin insan için enfeksiyon süresi 6-13 gün olarak kabul edilirken 5-21 gün arasında da seyir izlenebilir (16). ABD'de 2003 yılında görülen salgın sonucunda yapılan çalışmalar bu sürelerin netleşmesine yardımcı olmuştur (26). Yapılan bir çalışmada hayvan ısırığı veya tırmığı sonrası hastalık gelişmesinin 9 günü, sadece temas sonrası 13 günü bulduğu gösterilmiştir (14).

Klinik Bulgular

Yapılan çalışmalara göre maymun çiçeği çoğu zaman ya hafif semptomla ya da asepmtomatik seyreder. Semptom gösteren bireylerde klasik viral hastalık semtoplarının yanında yüz ve ekstremelerde görülen döküntü ayırıcı tanıda yardımcı olur. Ayrıca suşun hangi genetik kökenden geldiği de prognoz açısından belirleyicidir(12). Cilt lezyonları önce makülopapüler olarak başlar sonra hızla vezikül veya püstüle dönüşüp birkaç hafta sonra kabuklanır(22). Ağız mukozası, genital bölge ve konjaktivada da tutulum görülebilir. Hastalık genel olarak kendini sınırlar. Ancak agresif seyretmesi durumunda ağır ensefalopatiye kadar ilerleyebilir. Laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Ayrıca bazı nadir hasta grupları da sadece genital veya anal bölge yerleşimli lokal lezyonlarla başvurabilir (12, 24).

Virüs Yapı ve Organizasyonu

MPXV; Variola, Cowpox ve Vaccinia virüslerini içeren Poxviridae ailesindeki Orthopoxvirus genusu üyesidir. DNA genomu lineer çift sarmallı yapıda olup, virüs lipoprotein zarfa sahiptir ayrıca pleomorfik şekilildir. 200-250 nanometre boyutundadır(25,26) Viral genom, DNA protein kompleksi ve enzimlerle bir arada bulunur. Bu yapı virusun nükleokapsidini oluşturur. Nükleokapsitte iki taraflı olarak yer alan oluklara " Lateral Cisimcikler" denilir ve bunların işlevi hakkında bilgi edinilememiştir. Orthopx viruslar enfeksiyonlar esnasında genel olarak dör farklı formda bulunurlar. Bunlar; ; hücre içi olgun virüs (Intracellüler Matur Virion, IMV), hücre içi zarflı virüs (Intracelluler Envelope Virion, IEV), hücre ilişkili zarflı virüs (Cell-associated Envelope Viruses, CEV) ve hücre dışı zarflı virüs (Extracelluler Envelope Viruses, EEV) olarak sıralanır(26). Bu formların oluşmasındaki amaç asıl olarak CEV ve EEV'yi ortaya çıkarmaktır. CEV ve EEV neredeyse birbirlerinin aynı formlarıdır. Ancak CEV'ler hücreler arası yayılımda etkiliyken EEV'ler konakçılar arası yayılımda etkilidir (27).

Laboratuvar Tanısı

MPXV DNA'nın PCR ile şüpheli lezyonlarda tespit edilmesi en hızlı ve duyarlı yöntemdir. Hastanın lezyonlarının yerleşim yerlerine göre solunum, genital, rektal mukozadan numune alınabilir. MPXV cinsel yolla bulaşabilen bir hastalık olduğu için proktit vakalarında rektal numunelerde gönderilmelidir (28). Kan ile çalışılan elde sonuçlar, mukozal lezyonlar ve diğer vücut sıvılarıyla çalışılan sonuçlarla kıyaslandığında enfeksiyon seyri ve tanısındaki korealasyonu diğer gruba göre geride kalmaktadır (29). Eğer mümkünse biopsi çok iyi bir seçenektir. Alınan numuneler mutlaka kuru, viral taşıma ortamı içermeyen steril bir tüpte saklanmalı ve soğukta muhafaza edilmelidir.

Numune Saklama Koşulları

Alınan örnekler, alındıktan sonra bir saat içerisinde ya +4°C buzdolabında saklanmalı ya da hemen -20 °C veya daha düşük sıcaklıklarda dondurulmalıdır. Eğer bu numuneler yedi gün sonrasında çalışılacaksa mutlaka -20 °C veya daha düşük sıcaklıklarda saklanmalıdır. Ayrıca numuneler 60 gün veya daha fazla süre saklanacaksa 70°C'de saklanmalıdır. Numuneler çözdürüldükten sonra tekrar dondurulup işleme alınmamalıdır.

Yöntemler

MPXV, diğer poksviruslardan etyolojik açıdan ayrımı zor olduğu için klinik prezantasyonla tanı konulabilse bile mutlaka laboratuvar testleriyle doğrulanmalıdır. Bunun önemini çiçek hastalığının görüldüğü dönemlerde iki hastalığın klinik olarak birbirlerinin neredeyse aynısı olması nedeniyle hiç maymun çiçeği hastalığı bildirilmemesinden anlaşılabilir. 2022 yılında görülen salgının ardından

ISBN: 978-625-6971-96-7

DÖS ve CDC tanı konulmasında semptom, epidemiyolojik ve laboratuvar verilerin birlikte değerlendirilerek tanı konulmasını önermiştir. (12,16). Laboratuvarda tanı için memeli hücre kültürlerinden izole edilen virusun elektron mikroskopisindeki tipik görüntüsünden, PCR yönteminden, enzime bağlı immunosorbent test (ELİSA) ve immunofloresan antikor testlerlerinden yararlanılabilir (11,30). Elektron mikroskobundaki tipik tuğla şekli diğer poksvirüslerle karıştırılabilir. Ayrıca histopatolojik incelemede farklı virus enfeksiyonlarında da görülebilen balon formunda kerotinosit dejenerasyonları, spongiyöz görünüm ve dermal ödem bulguları görülebilir (31,32). 2003 yılındaki salgında hastaların serumlarından yapılan araştırmalar neticesinde IgM ve IgG için tanımlanmış ELISA kitleri geliştirilmiştir. Bunlardan IgM hastalığın 5. Gününde pozitifleşirken, IgG 8. günde saptanmaya başlar(33). PCR'ın ise kullanılabilecek en hassas ve hızlı yöntem olduğu her zaman için akılda tutulmalıdır.

Ayırıcı Tanı

Klinik prezantasyonun çok benzer olması nedeniyle ayırıcı tanıda mutlaka çiçek virüsleri, suçiçeği ve herpes virüsler akılda tutulmalıdır. Biyoterörizm tehlikesi nedeniyle özellikle endemik bölgeye seyahat öyküsü bulunmayan,hayvan teması olmayan ve daha önce çiçek aşısı yapılmamış bireylerde mutlaka çiçek hastalığı ekarte edilmelidir. Ayıca çiçek aşısı bulunmayan kişilerde görülen lenfadenopati maymun çiçeği hastalığı için ayırt edici bulgudur (12).

Tedavi

Önceki yıllarda çiçek hastalığı için onay alınan ilaçların MPXV'ye karşı da etkili olduğu düşünülmektedir. 2018 yılında kullanım endikasyonu alan, ortopoksviurs için protein inhibitörü olan tekovirimat, virusun konak yayılmasını engellemektedir (12,34). Hastaya 14 gün verilmesi önerilmekte ve doz ayarlaması hastanın ağırlığına göre yapılmaktadır. Bu ilaç yapılan bir çalışmada, hastaların hiçbirinde yan etki görülmemiş ve iyileşme süresi kısaldığı gösterilmiştir (35). İnsan çalışmalarının olmaması, nefrotoksisite gibi yan etkilerinin olması nedeniyle hayvanlarda maymun çiçeği hastalığına karşı etkili olduğu gösterilmesine rağmen sidofovirin insanlarda dikkatli kullanılması önerilmektedir (36). MPXV'ye karşı yeni antiviral ajanlarla geliştirilmesiyle araştırmalar devam etmektedir, ancak insan deneylerinde görülen ciddi yan etkiler nedeniyle kullanımları kısıtlıdır (37). Ayrıca sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu ülkelerde ölüm oranlarının yaklaşık % 10 olmasına rağmen gelişmiş ülkelerde neredeyse hiç ölüm görülmemesi MPXV'ye karşı tıbbi kaynaklara erişimin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (22).

Sonuç

Çiçek aşılarının immünolojik etkilerin gün geçtikçe azalmaları nedeniyle gelecek yıllarda zoonotik poksvirus enfeksiyonlarının sıklığının artması önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Tüm dünyayı etkileyebilecek global bir problem olabilme potansiyelini taşıyan bu duruma karşı, sağlık otoritelerinin de önerileri ve önderliği doğrultusunda; laboratuvar testlerinin kurulması ve standardize edilmesi, salgın ve hasta yönetimi ile aşı üretim ve tedarik süreçlerinin nasıl yürütüleceğinin planlanması büyük önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Brown K, Leggat PA. Human Monkeypox: Current State of Knowledge and Implications for the Future. Trop Med Infect Dis 2016; 1(1): 8.

2. Thèves C, Biagini P, Crubézy E. The rediscovery of smallpox. Clin Microbiol Infect 2014; 20(3): 210-8.

3. Reynolds MG, Damon IK. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. Trends Microbiol 2012; 20(2): 80-7.

4. Mathieu E, Dattani S, Ritchie H, Roser M. Monkeypox. Our World in Data (OWID), Global Change Data Lab, University of Oxford, England (ourworldindata.org). Available at: https://ourworldindata.org/monkeypox.

5. Kozlov M. Monkeypox goes global: why scientists are on alert. Nature 2022; 606(7912): 15-6.

6. Şahiner F. Can Facial Masking Slow Down the Spread of SARS-CoV-2 by a Variolation-like Effect? J Mol Virol Immunol 2020; 1(2): 19-23.

7. Parker S, Nuara A, Buller RM, Schultz DA. Human monkeypox: an emerging zoonotic disease. Future Microbiol 2007; 2(1): 17-34.

8. Vivancos R, Anderson C, Blomquist P, Balasegaram S, Bell A, Bishop L, et al; Monkeypox Incident Management Team. Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022. Euro Surveill 2022; 27(22): pii=2200422.

9. Perez Duque M, Ribeiro S, Martins JV, Casaca P, Leite PP, Tavares M, et al. Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022. Euro Surveill 2022; 27(22): pii=2200424.

10. Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi D, Lapini LE, et al; INMI Monkeypox Group. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. Euro Surveill 2022; 27(22): pii=2200421.

11. Nalca A, Rimoin AW, Bavari S, Whitehouse CA. Reemergence of monkeypox: prevalence, diagnostics, and countermeasures. Clin Infect Dis. 2005;41(12):1765-71.

12. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim Tarihi: 29 Ağustos 2023: https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/in dex.html.

13. Heymann DL, Szczeniowski M, Esteves K. Reemergence of monkeypox in Africa: a review of the past six years. Br Med Bull. 1998;54(3):693-702.

14. Reynolds MG, Yorita KL, Kuehnert MJ, Davidson WB, Huhn GD, Holman RC et al. Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection. J Infect Dis. 2006;194 (6):773- 80.

15. Grant R, Nguyen LL, Breban R. Modelling humanto-human transmission of monkeypox. Bull World Health Organ. 2020;98(9):638-40.

16. World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. Erişim Tarihi 29 Ağustos 2023: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreaknews/item/2022-DON385.

17.Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Smith JOL, Kisalu NK, Kinkela TL et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(37):16262-7.

18. United States Centers for Disease Control and Prevention. CDC and Texas Confirm Monkeypox In U.S. Traveler. Erişim Tarihi 29 Ağustos 2023: https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0716- confirm-monkeypox.html.

19. Fleischauer AT, Kile JC, Davidson M, Fischer M, Karem KL, Teclaw R et al. Evaluation of humanto-human transmission of monkeypox from infected patients to health care workers. Clin Infect Dis. 2005;40(5):689-94.

20. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Brooks T, Chand M, Fleeg P et al. Human-to-Human Transmission of Monkeypox Virus, United Kingdom, October 2018. Emerg Infect Dis. 2020;26(4):782-5.

21. European Centers for Disease Control. Monkeypox cases reported in UK and Portugal. Erişim tarihi: 29 Ağustos 2023: https://www.ecdc.europa.eu/en/newsevents/monkeypox-cases-reported-uk-and-portugal.

22. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, Graham MB, Sejvar J, Likos A et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. Clin Infect Dis. 2005;41(12):1742-51.

23. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. Lancet Infect Dis. 2019;19(8):872-9.

24. Basgoz N, Brown CM, Smole SC, Madoff LC, Biddinger PD, Baugh JJ et al. Case 24-2022: a 31- year-old man with perianal and penile ulcers, rectal pain, and rash. N Engl J Med. 2022. doi: 10.1056/NEJMcpc2201244.

25. Moore MJ, Rathish B, Zahra F. Monkeypox. [Updated 2022 Jul 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www. ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574519/

26. Remichkova M. Poxviruses: smallpox vaccine, its complications and chemotherapy. Virus Adaptation and Treatment. 2010;2:41-46 https://doi.org/10.2147/VAAT.S8563

27. European Centre for Disease Prevention and Control: Factsheet for health professionals on monkeypox. https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals Erişim Tarihi: 29.08.2023

28. P. Vidal-Cortés, et al. Impact of one year of pandemic on Spanish Intensive Care Units. Rev Esp Quimioter 2022;35(4): 392-400 doi:10.37201/req/025.2022

29. HSGM Maymun Çiçeği (Monkeypox) Rehberi, Ankara 2022 https://hsgm.saglik.gov.tr/ depo/birimler/Bulasicihastaliklardb/hastaliklar/monkeypox/Maymun_Cicegi_Monkeypox_Virusu_Hastaligi_Rehber.pdf Erişim Tarihi: 29.08.2023

30. Olson VA, Laue T, Laker MT, Babkin IV, Drosten C, Shchelkunov SN et al. Real-time PCR system for detection of orthopoxviruses and simultaneous identification of smallpox virus. J Clin Microbiol. 2004;42(5):1940-6.

31. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR et al. The changing epidemiology of human monkeypox—a potential threat? A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(2):e0010141.

32. Bayer-Garner IB. Monkeypox virus: histologic, immunohistochemical and electron-microscopic findings. J Cutan Pathol. 2005;32(1):28-34.

33. Karem KL, Reynolds M, Braden Z, Lou G, Bernard N, Patton J et al. Characterization of acute-phase humoral immunity to monkeypox: use of immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay for detection of monkeypox infection during the 2003 North American outbreak. Clin Vacc Immunology. 2005;12(7):867-72.

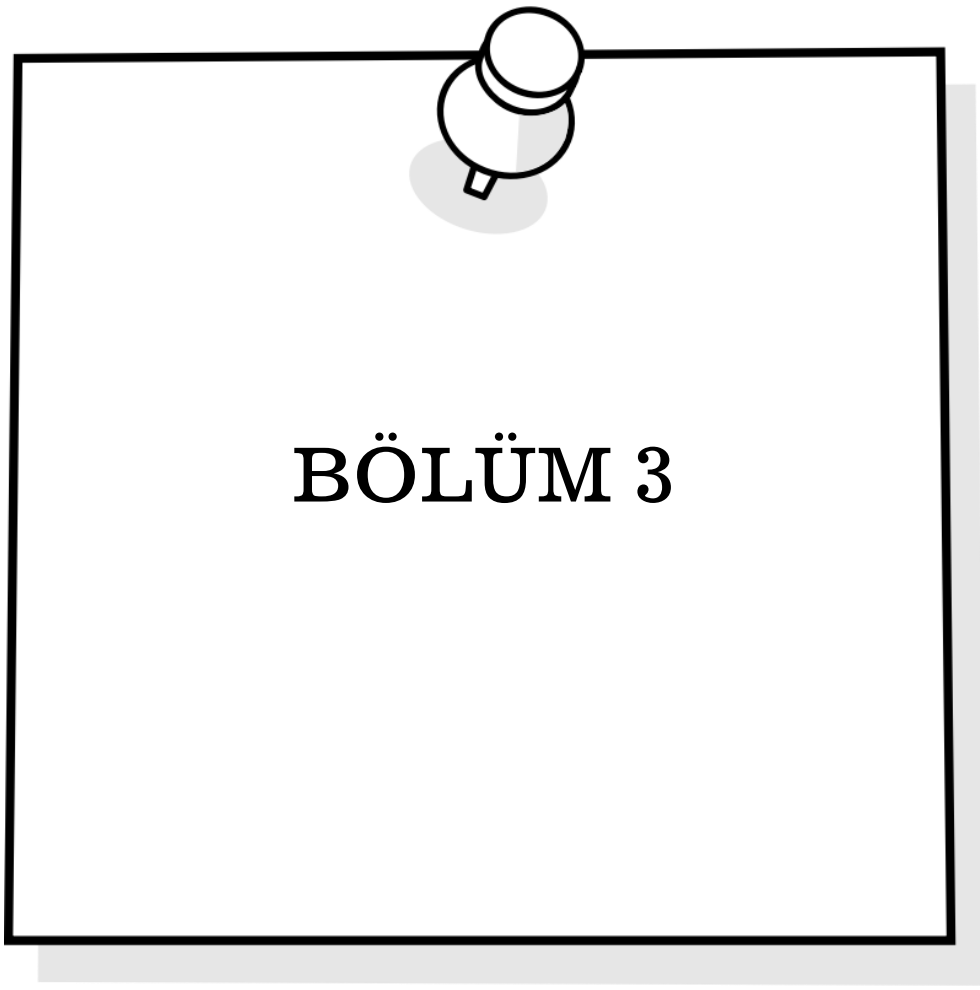
34. FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox. Erişim tarihi: 21 Haziran 2022: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-indication-treatment-smallpox

35. Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF et al. Clinical features and management of human monkeypox. Lancet Infect Dis. 2022. doi:10.1016/S1473-3099(22)00228-6.

ISBN: 978-625-6971-96-7

36. Stittelaar KJ, Neyts J, Naesens L, van Amerongen G, van Lavieren RF, Holy A et al. Antiviral treatment is more effective than smallpox vaccination upon lethal monkeypox virus infection. Nature. 2006;439(7077):745-8. 25.

37. US Food and Drug Administration: FDA approves drug to treat smallpox. Erişim tarihi: 21 Haziran 2022: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-drug-treat-smallpox



BÖLÜM 3

ISBN: 978-625-6971-96-7

PANCREAS MORFOLOJİSİ, FONKSİYONLARI, PATOLOJİLERİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLARI

Arş. Gör. Yusuf SEÇGİN[1]

Arş. Gör. Şeyda SEÇGİN[2]

Pancreas Morfolojisi ve Fonksiyonları

Pancreas hem endokrin (insülin, glokagon) hem de ekzokrin (tripsin, lipaz, amilaz) salgı yapan 900-100 gr ağırlığında retroperitonel bir organdır. Pancreas karın duvarının sol üst bölümünde L1-2 vertebra seviyesinde yer alır. Pancreas'ın büyük çoğunluğunda asiner bez dokusu, bunun içerisinde de Langerhans adacıkları yer alır. Asiner bez dokusu dış salgıda, Langerhans adacıkları ise iç salgıda görev alır. Dış salgılar ductus pancreaticus aracılığı ile duodenuma, iç salgılar ise doğrudan kan dolaşımına aktarılır (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020; Şahin, 2019).

Pancreas ön ve arka pancreas tomurcuklarından gelişir ve mezenterin yaprakları arasında büyür. Büyük bir çoğunluğu gemma pancreatica dorsalis'ten gelişir (Moore, 2002).

Pancreas 4 ana bölümden oluşur. Bunlar; caput, collum, corpus ve cauda'dır. Caput pancreatis L1-3 vertebranın sağında ve duodenumun kavsi içerisinde bulunur. Alt sol bölümünde processus uncinatus adında çıkıntı, corpus pancreatis ile bu çıkıntı arasında ise incisura pancreatis adı verilen bir çentik yer alır. Bu çentikten arteria ve vena mesenterica superior geçer. Collum pancreatis, caput pancreatis ile corpus pancreatis arasında uzanır ve sol tarafında hafif bir çıkıntı yer alır buna da tuber omentale adı verilir. Corpus pancreatis üçgen prizma şekilli olup en büyük pancreas bölümüdür. Bu bölümün arkada sol böbrek ve yapıları,

[1] Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-0118-6711
[2] Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-4448-5129

aorta, arteria mesenterica superior ile önemli komşulukları bulunur. Cauda pancreatis, corpus pancreatis'in devamındaki bölüm olup flexura coli sinistra, hilum renale sinistra ile komşudur (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020; Şahin, 2019).

Pancreas'ın arterial beslenmesi arteria splenica'nın dalı olan ramus pancratici, arteria pancreaticoduodenalis superior, arteria pancreaticoduodenalis inferior tarafından olur. Ramus pancratici corpus ve cauda kısmını beslemekle görevlidir (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020; Şahin, 2019).

Pancreas'ın venöz dolaşımı vena splenica, vena portae hepatis ve vena mesenterica superior ile gerçekleşir (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020).

Lenf dranajı nodi pancreatici superiores, nodi splenici, nodi pancreaticoduodenalis superior ve inferioris'ler aracılığı ile olur (Arıncı Kaplan, 2020).

Postganglionik simpatik lifleri nervus splanchnicus'lar, preganglionik parasempatikleri ise nervus vagus'tan (esas olarak sağ taraftan) gelmektedir (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020; Şahin, 2019).

Pancreas adacıklarının histolojisi 1600'lü yıllara dayanmaktadır. Brunner 1682 yılında köpeklerin pancreas'ını çıkarmış ve polidipsi, polifaji görüldüğünü gözlemlemiştir. Cawley 1788 yılında şeker hastası bir bireyin otopsi sırasında pancreas'ta taş ve yıkımlar olduğunu gözlemlemiştir. Paul langerhans 1869 yılında pancreas içerisinde pancreatik kanal ile ilişkisi olmayan hücre adacıkları olduğunu bildirmiş fakat bunların özel bir işlevi olduğunu bildirmemiştir. Laguesse 1883 yılında Langerhans adacıklarından şeker düşürücü salgıların salgılandığını bildirmiştir. Ama tam olarak bu durumu diyabet ile ilişkilendiremedi. Minkowski 1889 yılında bu adacıkların diyabet ile ilişkisini tanımladı. Pancreas'ta yaklaşık 1.000.000 adacık yer almaktadır. Bu adacıklarda alfa, beta, F ve delta hücreleri yer almaktadır. Alfa hücrelerinden glukagon, Beta hücrelerinden insülin, delta hücrelerinden somatostatin, F hücrelerinden ise pancreatik polipeptit salgılanır (Gürdöl, 2017; Netter, 2011).

İnsülin A zinciri 21 aminoasitten, B zinciri 30 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. Pancreas'tan salgılanan hormonların yaklaşık %15-20'ini insülin oluşturmaktadır. Günde yaklaşık 40-50 ünite insülin Beta hücreleri tarafından salgılanır (Gürdöl, 2017).

Glukagon pancreas Alfa hücrelerinden salgılanan peptit yapıda bir hormondur. Aktif hormon 29 aminoasitten meydana gelir (Gürdöl, 2017).

Somatostatin Delta hücrelerinden salgılanan ve insulin-glukagon etkisini inhibe eden bir hormondur. Pre-hormon 28 aminoasitten oluşmaktadır (Gürdöl, 2017).

Pancreatik polipeptid pancreas F hücrelerinden salgılanan 36 aminoasitten oluşan peptit yapılı bir hormondur (Gürdöl, 2017).

Pancreas patolojileri ve güncel yaklaşımları

Diyabet dünya üzerinde görülme oranı artan ve yaygın görülen yüzyılın önemli sağlık sorunlarından biridir. Hem bireyleri tehdit etmekte hem de sağlık sistemlerini tehdit etmektedir. Birleşmiş milletler (BM) bu özelliklerinden dolayı küresel bu rahatsızlığı küresel tehdit olarak nitelendirmiş ve küresel önlemlerin alınması gerektiğini bildirmiştir. Diyabet insülin eksikliği ya da insülin metabolizmasındaki bozukluğa bağlı oluşan sürekli tedavi gerektiren kronik bir rahatsızlıktır. Çoğunlukla erişkin bireyleri etkilemektedir. Diyabet 4 farklı gruba ayrılır. Tip 1 diyabet Langerhans adacıklarındaki Beta hücrelerinin yıkımına bağlı oluşan insülin eksikliği durumudur. Tip 2 diyabet insülin metabolizmasındaki aksaklıklara/bozukluklara bağlı meydana gelmektedir. Diyabetli bireylerin yaklaşık %90-95'i bu sınıfta yer almaktadır. Gestasyonel diyabet gebelik döneminde meydana gelen kan şekeri yüksekliği tablosudur. En çok görülen Tip 2 diyabet için riskli bireyler şu şekilde sınıflandırılabilir.

- Obez bireyler (40 yaş üstü düzenli şeker taramaları yaptırmalı)
- Polikistik over sendromu bulunan kadın bireyler
- Ailesinde diyabet öyküsü bulunanlar
- Hipertansif bireyler
- Hiperlipidemik bireyler
- Diyabet yaygın toplumlarda yaşayanlar
- Yağlı gıda ile çok beslenen bireyler
- Antipsikotik ilaç kullananlar
- Genetik defektler
- Sigara kullanımı
- Agregasyon
- Psikolojik bozukluklar
- Dislipidemi

Tip 2 diyabetli bireylerde noktüri, poliüri, bulanık görme, polidipsi gibi semptomlar görülmektedir. Dünya sağlık örgütüne göre açlık plazma glukozu ≥126 mg/dl, oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozu ≥200 mg/dl, HbA1c ≥%6,5 olan bireyler diyabet tanısı alır. Tip 2 diyabet tedavisinde Sülfonilüreler, Glinid türevleri, Biguanidler, Alfa glikozidaz inhibitörleri ve Thiazolidinedionlar gibi insülin salgılatıcılar tercih edilir. (Coşansu, 2015; Eray & Balcı, 2005; Oğuz, 2016; Turan & Kulaksızoğlu, 2015; Uygur & Yavuz, 2017). Bitkisel tedavi protokolleri de literatürce araştırılmış ve Momordica charantia (Kudret narı), La-

gerstroemia speciosa (Banaba), Gymnema sylvestre (Gurmar) bitkilerinin hipoglisemik etkilerinin, Panax quinquefolius (Amerikan çiçeği), Cinnamomum cassia (Çin tarçını) bitkilerinin insülin hassasiyetini attırıcı etkilerinin, Plantago ovata (Karnıyarık tohumu)'nın karbonhidrat absorbsiyonunu engelleyici etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Aslan, 2010).

Pancreatit akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmakta olup ilk kez 1579 yılında Ambrose Pare tarafından tanımlanmış ve son tanımlama 1984 yılında Marseille tarafından yapılmıştır. Akut pancreatit fonksiyonel, morfolojik ve klinik olarak pancreas'ın inflamasyonu olarak adlandırılır. Bu çeşidin yaklaşık %10-15 ölüm ile sonuçlanmaktadır. Tedavi olarak bireylere sıvı-elektrolit tedavisi, solunum desteği, antibiyotik tedavisi, beslenme desteği, periton lavajı, ağrı kesici tedavileri uygulanır (Keşkek & Hamaloğlu, 2002). Kronik pancreatit pancreas'ta kalıcı morfolojik bozukluklara sebep olan inflamatuar bir rahatsızlıktır. Endoskopik, cerrahi ve medikal tedaviler uygulanmaktadır. Medikal tedavide antidepresan tedavi, pancreatik enzimler, asit süpresyonu, malabsorbsiyon tedavisi, analjezik tedavisi, antioksidan tedavisi uygulanmaktadır (Şişman, Özbalak, & Şentürk). Otoimmun pancreatiti bir kronik pancreatit formu olup otoimmün iltihap sonucu gelişen bir rahatsızlıktır. Bu rahatsızlıkta steroid tedavisi ve cerrahi girişimler uygulanmaktadır. Steroid tedavisi önerilen tedavi girişimidir (Kasapoğlu & Türkay).

Pancreas kistik neoplazmaları son zamanlardaki modern görüntülemelerin daha sık kullanılmasına bağlı daha sık karşılaşılan bir tablodur. Kistik olanları solid olanlara oranla daha az görülmektedir. Kistik olanları %1 oranında bildirilse dahi görüntülemenin artmasına bağlı bu oran bazı çalışmalarda %15'e kadar çıkmaktadır (Tiryaki et al., 2013).

Pankreatik steatoz yağ hücrelerinin pancreas içerisine infiltrasyonu sonucu meydana gelir ve pancreas'tan farklı organlarda da karşımıza çıkmaktadır. Bu durumun ortaya konulmuş özel bir tedavi protokolü yer almamaktadır. Beslenme alışkanlıklarının değiştirilerek yağlanma tablosu ortadan kaldırılabilir (Dağdeviren, Altay, & Nalbant, 2017).

ISBN: 978-625-6971-96-7

Kaynakça

Arifoğlu, Y. (2019). *Her Yönüyle Anayomi*: İstanbul tıp kitapevleri.

Arıncı Kaplan, E. A. (2020). *Anatomi 2. Cilt*: Güneş Tıp Kitapevleri.

Aslan, M. O., Nilüfer. (2010). Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri. *Diyabet ve Obezite*, 27.

Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi, 31*, 1-6.

Dağdeviren, M., Altay, M., & Nalbant, E. (2017). Pankreatik Steatoz: Tanisi Ve Klinik Önemi. *Çağdaş Tıp Dergisi, 7*(1), 107-112.

Eray, E., & Balcı, M. (2005). Tip 2 diyabet tedavisi. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi, 12*(2), 66-71.

Gürdöl, F. (2017). *Tıbbi Biyokimya* (Vol. 3): Nobel tıp kitapevleri.

Kasapoğlu, B., & Türkay, C. Otoimmun Pankreatit.

Keşkek, M., & Hamaloğlu, E. (2002). Akut Pankreatit. *Yoğun Bakım Dergisi, 2*(3), 185-197.

Moore, P. (2002). *İnsan Embriyolojisi Klinik Yönleri ile* (Vol. 6): Nobel Tıp Kitapevleri.

Netter, F. H. (2011). *The Netter Collectıon of Medıcal Illustratıons* (Vol. 4): Güneş tıp kitapevleri.

Oğuz, A. (2016). Gestasyonel diyabet. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 11*(1).

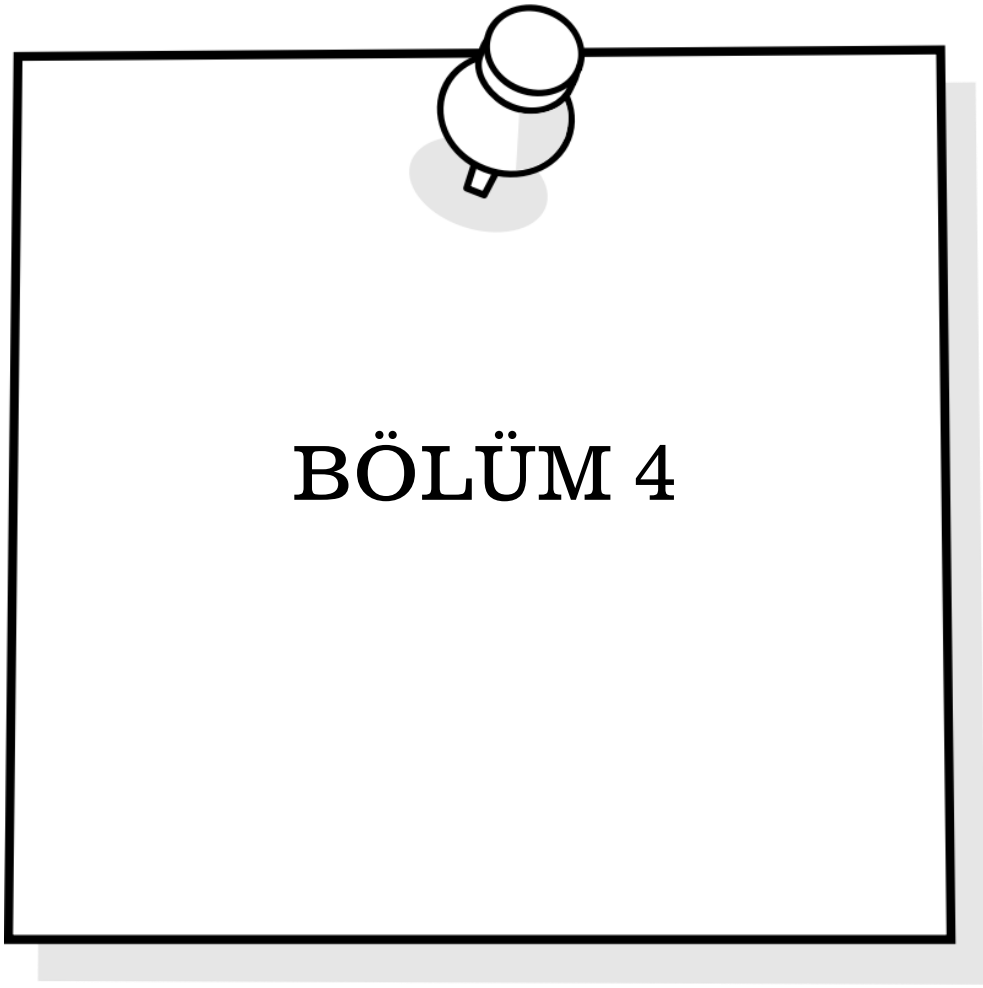
Şahin, B. (2019). *Sağlık bilimleri için resimli temel anatomi*: İstanbul tıp kitapevleri.

Şişman, G., Özbalak, M., & Şentürk, H. Kronik Pankreatit.

Tiryaki, Ç., Turgut, H. T., Yirmibeşoğlu, A. O., Bayhan, Z., Okay, E., Özyıldız, M., & Coşkun, M. (2013). Pankreasın İntraduktal Onkositik Papiller Neoplazmı. *Kocaeli Tıp Dergisi, 2*(1), 32-36.

Turan, E., & Kulaksızoğlu, M. (2015). Tip 2 diyabet tedavisinde güncel yaklaşımlar.

Uygur, M. M., & Yavuz, D. (2017). Diyabet tanısı ve sınıflandırılması. *Turkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics, 3*(3), 120-129.



BÖLÜM 4

ISBN: 978-625-6971-96-7

CYP17 GEN POLİMORFİZMİ İLE POLİKİSTİK OVER SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Doç. Dr. Suat ÇAKINA[1]

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların %5-20'sini etkilemektedir. PKOS etiyolojisine genetik faktörlerin katkısı %79, çevre, yaşam tarzı ve bireysel geçmişin katkısı ise %21'dir. PKOS, kadınlarda endokrin üreme bozukluğu ile ilişkili heterojen bir durumdur. 18-44 yaş arası kadınları etkiler. Kalıcı hormonal dengesizlik, çok sayıda kist, düzensiz adet döngüsü gibi karmaşıklıklara yol açar ve sonuçta kadınlar arasında kısırlığa neden olur. PKOS'da androjen üretiminin artmasının, CYP11, CYP17 ve CYP19 gibi steroid hormonlarının sentezinde rol oynayan çeşitli genlerin düzensizliğinin bir sonucu olduğuna inanılmaktadır. PKOS'un genetik korelasyonunu bulmak için farklı çalışmalar yürütülmüştür.

Bu bölümün amacı CYP17 gen polimorfimi hakkında genel bilgilerin verilmesinin yanısıra, PKOS hastalığın etyolojisi ile CYP17 gen varyasyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan elde edilen sonuçları incelemektir.

POLİKİSTİK OVER SENDROM

Polikistik over sendromu (PKOS) multifaktöriyel endokrinolojik bir hastalıktır. PKOS oldukça heterojendir ve farklı klinik semptomlar ve fenotiplerle ortaya çıkar, ancak hiperandrojenizm, yumurtalıkların polikistik morfolojisi ve oligo veya anovülasyon olmak üzere üç önemli özelliğe bağlı olarak teşhis edilir. PKOS, anovülasyonla ilişkili kadın infertilitesinin ana nedeni olarak kabul edilmektedir (Patel, 2018).

PKOS, kadınlar arasında ciddi komplikasyonları artırmaktadır. Her 5-6 kadından biri kısırlık ve adet döngülerinde düzensizlik gibi ciddi komplikasyonlarla karşı karşıyadır. Stres, obezite, hormonal seviyedeki bu hastalığın başlıca nedenleri arasında sayılabilir. Bu durum, Amerikalı jinekolog Irving Freiler Stein ve

[1] Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
ORCID:0000-0002-3990-7641

Michael Leo Leventhal tarafından adlandırılan Schlerocystic Ovaries, Multicystic ovaries, Stein Leventhal Syndrome olarak da adlandırılmaktadır (Munawar Lone et al., 2021). Bu endokrin bozukluk 18-44 yaş aralığındaki kadınları ve dünya çapında kadınların %5-20'ini etkilemektedir. Hormonların normal işleyişi, yumurtalıkların işleyişinde ve doğurganlığı koruyan adet döngüsünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Kadınlarda hormonal seviyede sürekli bir bozulma varsa, bu durum yumurtalıkları bozacaktır. Bu da yumurtalık kesesi içinde bir kist oluşumuna yol açar. Erkeklik hormonu olan androjen ise yumurtalıklarda yükselir. PKOS'tan etkilenen kadınlarda bu hormon değeri normal aralığının üstündedir, yani androjen seviyesi yükselir ve bu da hirsutizm ve akneye neden olur (Ajmal, Khan, & Shaikh, 2019; Patel, 2018).

PKOS hastalarında yumurtalık kesesinde ≥8 mm büyüklüğünde çok sayıda kist bulunur. Ayrıca yumurtalıkta 12'den fazla kist mevcuttur. Kadınların yaklaşık %70'i bu durum nedeni ile infertil durumdadır (Fauser et al., 2012; Goldrat & Delbaere, 2018).

Obezite ve Tip 2 Diyabete yol açan durum insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin direnci, PKOS adet döngüsünde düzensizliğe yol açarak infertiliteye neden olur. PKOS'lu kadınların %20'si sıklıkla uyku apnesi yaşamaktadır ve PKOS'lu kadınlar arasında depresyon ve anksiyete yaygındır (Şekil 1.) (Ajmal et al., 2019).



Şekil 1. PKOS uzun vadeli durum (Ajmal et al., 2019).

PKOS, Rotterdam kriterlerine (düzensiz adet döngüsü, yüksek androjen düzeyi, kistlerin varlığı) dayanarak teşhis edilebilir. Buna göre sıradaki 3 parametreden en az 2 tanesinin birlikte bulunması gerekmektedir (Tablo 1.) (Fauser et al., 2012; Goldrat & Delbaere, 2018; Munawar Lone et al., 2021).

ISBN: 978-625-6971-96-7

NIH 1990	Rotterdam 2003	AE-PKOS 2006
•Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm • Menstrüel disfonksiyon • Her ikisi de beraber bulunmalı	•Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm •Oligoovülasyon veya anovülasyon •Polikistik over görüntüsü En az iki tanesi bulunmalı	•Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm •Ovaryan disfonksiyon ve/veya polikistik överler Her ikisi de beraber bulunmalı
Tüm kriterlerde diğer hormonal nedenler ve hastalıklar ekarte edilmiş olmalıdır.		

Tablo 1. PKOS için tanı kriterleri (Ajmal et al., 2019).

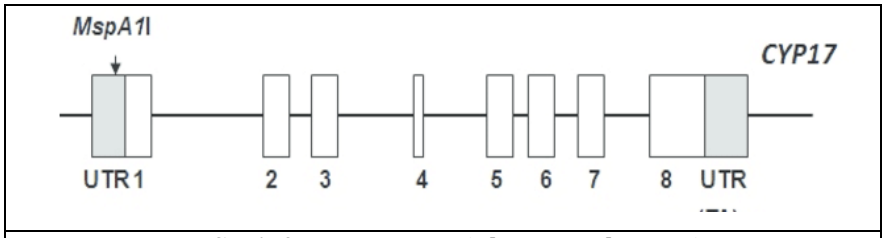
PKOS'un etiyolojisinden genetik ve çevresel faktörler sorumludur. Sağlıksız yaşam tarzı veya diyet PKOS riskini artırır. İnsülin direnci nedeniyle yumurtalıkların işlevi bozulur ve androjen seviyesi yükselir, bu da anovülasyona yol açar. PKOS durumunda gonadotropin salgılatıcı hormon, foliküler uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve prolaktin seviyesi de bozulur. Çevresel faktörlerin yanı sıra, PKOS'un etiyolojisinden sorumlu olan genetik faktörler de vardır. Veri tabanlarına göre PKOS etiyolojisi 241 gen varyasyonunu içerir (Ajmal et al., 2019; Patel, 2018).

Pakistan toplumunda yapılan ve hormonal düzey ile PKOS arasında korelasyonun gözlemlendiği bir kesitsel çalışma etkilenen ve sağlıklı bireyleri içermektedir. Yapılan klinik muayeneler kaydedilerek, immünoradyometrik analiz ve radyoimmünoanaliz kullanılarak hormonal analiz için kan örnekleri alınmıştır. PKOS'lularda Vücut kitle indeksi (BMI), FSH, LH, prolaktin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre oldukça yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. PKOS tanısı için dikkat edilmesi gereken temel parametreler FSH, LH ve androjen düzeyidir. Yüksek LH seviyesi, PKOS'un ilerlemesine yol açan androjen seviyesinde bir artışa yol açtığı sonucunu rapor etmişlerdir (Munawar Lone et al., 2021).

CYP17 GENİ

Kromozom 10 (q24-q25) üzerinde bulunan CYP17 geni, yumurtalıklarda ve adrenal bezlerde androjenlerin biyosentezinde ana bağlantı olan P450c17a enzimini kodlar (Şekil 2.) (El Ezzi et al., 2014). CYP17 geninin tek nükleotid polimorfizmi (rs743572), (5'-UTR MspA1) translasyon başlama noktasının 34 bç'lik

yukarısındadır (Ashraf et al., 2021; Munawar Lone et al., 2021). Bu polimorfizmin meme kanseri, prostat kanseri, PKOS gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sitokrom P450 17A1 (CYP17A1) androjen biyosentezindeki ana enzimlerden biridir ve steroidojenik dokularda ifade edilir (Sharp, Cardy, Cotton, & Little, 2004).



Şekil 2. CYP17 geni (El Ezzi et al., 2014).

CYP17 CYP17'nin (rs743572) polimorfizmi, CYP17 promotör bölgesinde (-34 bç) gen transkripsiyonunu artıran ve enzimin genel aktivitesinde bir artışa yol açan bir T > C sübstitüsyonudur (Ashraf et al., 2021). PKOS Rs743572 gen polimorfizmi meme, prostat ve safra kesesi kanserleri, Alzheimer hastalığı, endometriozis ile ilişkilendirilmiştir . CYP17'nin androjen üretimindeki rolüne rağmen, bu enzim normal enzimatik işlevinin bir parçası olarak oksidanlar üretir. Bu nedenle, enzimatik aktivitedeki bir artış, PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizme ve oksidatif strese katkıda bulunabilir (Ajmal et al., 2019; Ali et al., 2022; Patel, 2018; Sharp et al., 2004).

CYP17 GEN POLİMORFİZMİ (rs743572)

Yapılan çalışmalarda CYP17 geninin promoter bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmi (SNP), polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi yöntemi (PZR-RFLP) kullanılarak belirlenmiştir.

Hedef bölgeyi içeren PZR fragmanı için, aşağıdaki primerler kullanılarak oluşturulmuştur:

F: 5'-CATTCGCACCTCTGGAGTC-3'

R: 5'-GGCTCTTGGGGTACTTG-3'.

Ana karışım, 10x DNA amplifikasyon tamponu (500 mM KCl, 100 mM Tris HCl, pH 8,5, 15 mM MgCl2,) 2,5 mM deoksinükleotit trifosfatlar (dNTP) karışımı, 50 pmol F primer, 50 pmol R primer, su ve Taq DNA polimeraz karıştırılarak hazırlanmıştır. PZR reaksiyonları, yaklaşık 50 µg genomik DNA, her primerden 50 pmol, 1x reaksiyon tamponu, 0,25 mM dNTP ve 1 birim Taq polimeraz içeren 25 ul'lik karışımda gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon, 94°C'de bir dakika denatürasyon, 57°C'de bir dakika primer bağlanması ve 72°C'de bir dakika uzama ile 30 döngü boyunca sürdürülmüştür. 94°C'de 5 dakikalık bir başlangıç denatürasyon adımı ve 72°C'de 5 dakikalık bir son uzama adımı kullanılmıştır. PZR

işlemi sonucu, 414 bç'lik ürün elde edilmiştir ve elde edilen PZR ürünü, restriksiyon enzimi MspA1I (NEB) ile kesilmiştir. Homozigot CC genotip, tek bir 414 bç bant iken, homozigot TT genotip, 290 bç ve 124 bç parçalara bölünmüştür. Heterozigot genotip CT, 414 bç, 290 bç ve 124 bç'lik üç bantla karakterize edilmiştir (Munawar Lone et al., 2021).

POLİKİSTİK OVER SENDROME VE CYP17 GEN POLİMORFİZMİ (rs743572)

PKOS'un etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve nedeni bilinmemektedir. PKOS'a hem kalıtsal hem de çevresel faktörler neden olur ve genetik faktörlerin etkisi yaklaşık %79'dur. Genetik çalışmalar, bireyler arasında DNA dizilimindeki doğal varyantların veya polimorfizmlerin karakterizasyonu yoluyla hastalık patogenezinin moleküler mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olur. Bu çalışma, CYP17 geninin genetik polimorfizmi ile PKOS kadınlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar ile anlamayı amaçlamıştır. PKOS heterojen bir endokrin sendromdur ve tanı kriteri olarak aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin olması gerekmektedir: hiperandrojenizm, oligoanovulasyon ve/veya polikistik over hastalığı (Ali et al., 2022; Goldrat & Delbaere, 2018; Sharp et al., 2004).

Ashraf ve arkadaşları, CYP17'daki rs743572'nın Hindistan popülasyonunda PKOS ile ilişki açısından istatistiksel bir anlamlılık gösterdiğini bulmuştur. PKOS hastalarının %29,2'si TT, %53,0'ı ise heterozigot (CT) olduğunu bulmuştur. Çalışma grubunda bulunan homozigot varyant (CC) PKOS hastalarında %17,8, kontrol popülasyonunda ise %13,7 olarak bulunmuştur. Olguların %55,7'sinde, kontrollerin %60,8'inde T aleli mevcutken, kontrollerin %44,3'ünde ve %39,2'sinde C aleli mevcut olduğu bildirilmiştir. Olgu ve kontroller karşılaştırıldığında alel frekansının anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu bulguların daha önce yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu sonucu rapor edilmiştir (Ashraf et al., 2021).

Banerjee ve ark. yaptıkları çalışmada, insülin direnci ile CYP17A1 gen polimorfizmi ile ilişkisini araştırmışlardır. Sonuçta CYP17 geninin promoter bölgesindeki -34 bölgesindeki C/T polimorfizmi ile insulin direnci arasında herhangi bir bağlantısının olmadığını göstermişlerdir. PKOS hastalarında insülin direncinin vücut ağırlığı, adiponektin ve atriyal natriüretik peptid gibi bazı hormonlar ve CYP17 geninin promoter bölgesindeki C/T genetik polimorfizmi gibi çeşitli değişken faktörlerle bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (Banerjee et al., 2016).

Yumurtalık hücrelerinin, özellikle PKOS'ta, insüline ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'e (IGF-1) karşı aşırı duyarlılık sergilediği ve bu polimorfizmin yokluğunda yumurtalık steroid hormon üretimini artırabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca insülinin kendisinin CYP17 gen ekspresyonunu indüklediği ve androjen biyosentetik yolunu doğrudan aşırı uyarabilen PI-3K yolu yoluyla a hidroksilaz

aktivitesini arttırdığı bulunmuştur. Bunun sonucunda ortaya çıkan hiperandrojenemi, insülin direnci durumunun daha da geliştirilmesinde artırıcı bir rol oynayabileceği rapor edilmiştir (Fauser et al., 2012; Goldrat & Delbaere, 2018; Patel, 2018).

Günümüzde CYP17 geni rs743572 polimorfizmi ile PKOS riski arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bazı sonuçlar aynı popülasyonda bile tutarsızdır (Tablo 2.) (Ajmal et al., 2019; Ali et al., 2022; Ashraf et al., 2021).

Yunanistan, Pakistan, İran ve Hindistan'da yapılan çalışmalar şunu göstermiştir: rs743572 artan PKOS riskiyle ilişkilidir. Ancak Şili, Birleşik Krallık, Türkiye,

First author, Year	Country	Ethnicity	Eligible subjects (n)		Genotyping Method	Genotype					
			PCOS	Control		PCOS			Control		
						TT	TC	CC	TT	TC	CC
Ashraf et al., 2021	India	Asian	394	306	RFLP-PCR	115	209	70	108	156	42
Banerjee et al., 2016	India	Asian	75	73	RFLP-PCR	20	33	22	18	35	20
Beglova et al., 2019	Russia	Caucasian	94	94	RFLP-PCR	31	43	20	38	45	14
Daneshmand et al., 2002	USA	Caucasian	50	256	RFLP-PCR	18	31	1	130	113	13
Diamanti-Kandarakis et al., 1999	Greece	Caucasian	50	50	RFLP-PCR	17	29	4	22	28	0
Echiburú et al., 2008	Chile	Caucasian	159	93	RFLP-PCR	59	81	19	43	36	14
Gharani et al., 1996	UK	Caucasian	49	47	RFLP-PCR	16	22	11	18	24	5
Kahsar-Miller et al., 2004	USA	Caucasian	259	161	RFLP-PCR	79	142	38	50	94	17
Kaur et al., 2018	India	Asian	250	250	RFLP-PCR	107	118	25	146	94	10
Li et al., 2015	China	Asian	318	306	RFLP-PCR	158	139	21	137	141	28
Lim et al., 2002	Korea	Asian	30	26	RFLP-PCR	6	14	10	6	14	6
Marszalek et al., 2001	Poland	Caucasian	55	56	RFLP-PCR	17	27	11	20	29	7
Munawar Lone et al., 2021	Pakistan	Asian	204	100	RFLP-PCR	88	112	4	86	12	2
Park et al., 2008	Korea	Asian	133	99	RFLP-PCR	40	61	32	25	41	33
Rahimi and Mohammadi, 2019	Iran	Asian	50	109	RFLP-PCR	35	15	0	92	17	0
Techatraisak et al., 1997	UK	Caucasian	69	124	RFLP-PCR	36	31	2	61	54	9
Unsal et al., 2009	Turkey	Caucasian	44	50	RFLP-PCR	15	19	10	20	24	6

Tablo 2. CYP17 gen polimorfizmi çalışmaları (rs743572) (Ali et al., 2022)

Rusya ve Hindistan'daki diğer çalışmalar bu ilişkiye dair kanıt sağlamamıştır. Ek olarak, PKOS hastalarında bu gen kusurunun varlığının hiperandrojenizm, BMI ve insülin direncinde artış ile ilişkili olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda bu polimorfizmin PKOS'taki birincil genetik bozukluk olmasa da klinik semptomları şiddetlendirebileceği sonucuna varılmıştır (Ajmal et al., 2019; Ali et al., 2022; Ashraf et al., 2021; Banerjee et al., 2016). PKOS'lu hastaların yumurtalıklarında CYP17 geninin ekspresyonunun arttığına dair kanıtlar elde etmiştir (hem mRNA seviyesi hem de protein seviyesi çalışmasının sonuçlarına göre). Bu, CYP17 gen ekspresyonunun PKOS semptomlarının gelişiminde kritik öneme sahip olduğunu ancak başka faktörlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda daha küçük popülasyonlar üzerindeki genel analizi, rs743572 polimorfizminin, özellikle Asyalılarda, bireyin PKOS'a yatkınlığıyla büyük ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (Ali et al., 2022; Ashraf et al., 2021; Munawar Lone et al., 2021; Sharp et al., 2004). Aynı zamanda, 2012 yılında yayınlanan bir meta-analiz, rs743572'nin genel popülasyondaki PKOS riski ile ilişkili olmadığını öne süren çelişkili sonuçlar vermiştir (Li et al., 2012).

Yaptığımız incelemelerde bazı kısıtlılıklar mevcuttur. PKOS çok faktörlü bir hastalıktır, çevresel faktörler veya potansiyel gen etkileşimleri de rs743572 polimorfizmi ile PKOS arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Bu çalışmalarda genler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim analiz edilmemiştir.

SONUÇ

Yapılan incelemelere dayanarak rs743572 polimorfizminin özellikle Asya popülasyonunda PKOS için bir risk faktörü olduğu ve C aleli rs743572'nin PKOS riskini artırabileceği varsayılabilir. PKOS'un patogenezinin oldukça karmaşık olduğu göz önüne alındığında, tek bir gen polimorfizminin gelişimine önemli bir katkı sağlama olasılığı düşüktür. PKOS'un altında yatan mekanizmalara ilişkin araştırma sonuçlarını somutlaştırmak için haplotiplerle ilgili daha fazla çalışma yapılması ve genlerin PKOS riski ile potansiyel etkileşimlerinin incelenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Ajmal, N., Khan, S. Z., & Shaikh, R. (2019). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X, 3, 100060. doi:10.1016/j.eurox.2019.100060

Ali, R. M., Shkurat, T. P., Alexandrova, A. A., Bugrimova, E. S., Lomteva, S. V., & Ammar, M. N. (2022). Association of CYP17 gene polymorphism (rs743572) with polycystic ovary syndrome. Meta Gene, 31, 100996. doi:https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100996

Ashraf, S., Rasool, S. U. A., Nabi, M., Ganie, M. A., Jabeen, F., Rashid, F., & Amin, S. (2021). CYP17 gene polymorphic sequence variation is associated with hyperandrogenism in Kashmiri women with polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol, 37(3), 230-234. doi:10.1080/09513590.2020.1770724

Banerjee, U., Dasgupta, A., Khan, A., Ghosh, M. K., Roy, P., Rout, J. K., . . . Dhara, S. (2016). A cross-sectional study to assess any possible linkage of C/T polymorphism in CYP17A1 gene with insulin resistance in non-obese women with polycystic ovarian syndrome. Indian J Med Res, 143(6), 739-747. doi:10.4103/0971-5916.191990

El Ezzi, A., Zaidan, W., El-Saidi, M., Al-Ahmadieh, N., Mortenson, J., & Kuddus, R. (2014). Association of Benign Prostate Hyperplasia with Polymorphisms in VDR, CYP17, and SRD5A2 Genes among Lebanese Men. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP, 15, 1255-1262. doi:10.7314/APJCP.2014.15.3.1255

Fauser, B. C., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., Barnhart, K. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary

syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril, 97(1), 28-38.e25. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.09.024

Goldrat, O., & Delbaere, A. (2018). PCOS: update and diagnostic approach. Clinical Biochemistry, 62, 24-31. doi:https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.09.001

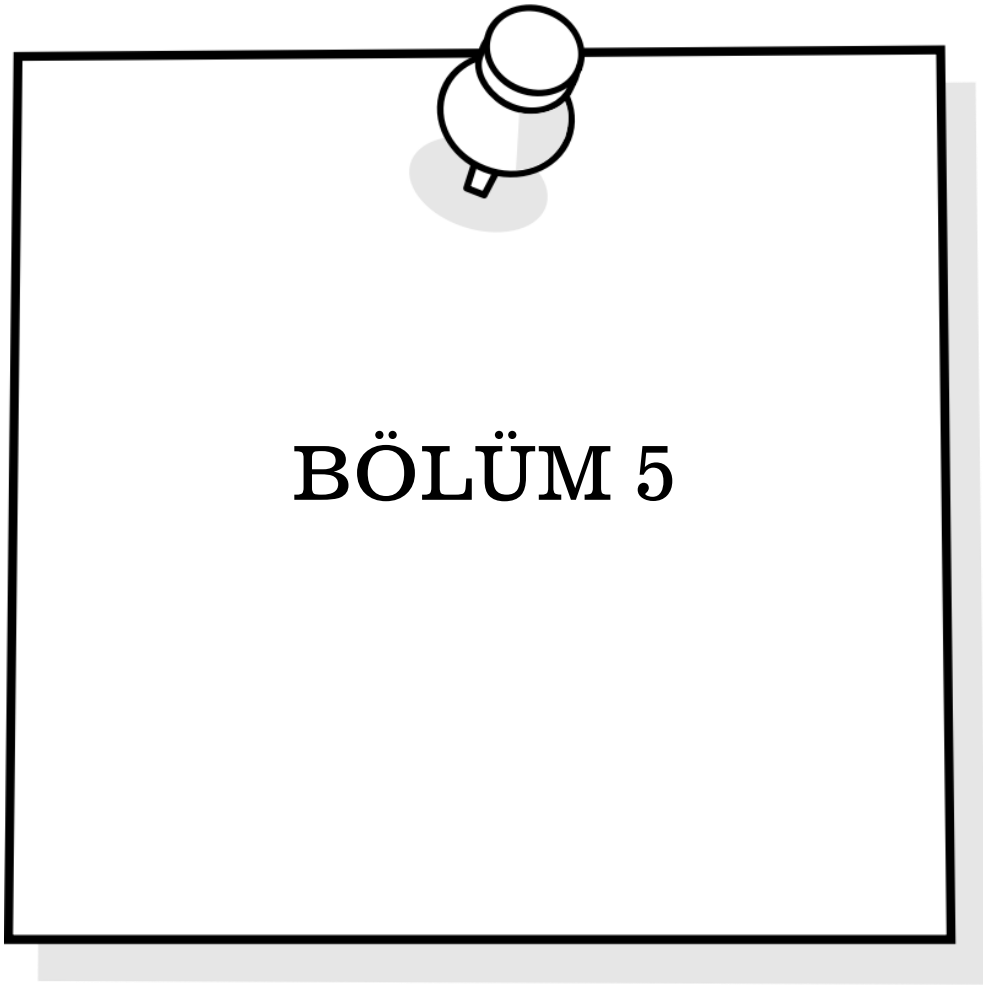
Li, Y., Liu, F., Luo, S., Hu, H., Li, X. H., & Li, S. W. (2012). Polymorphism T→C of gene CYP17 promoter and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis. Gene, 495(1), 16-22. doi:10.1016/j.gene.2011.12.048

Munawar Lone, N., Babar, S., Sultan, S., Malik, S., Nazeer, K., & Riaz, S. (2021). Association of the CYP17 and CYP19 gene polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome from Punjab, Pakistan. Gynecol Endocrinol, 37(5), 456-461. doi:10.1080/09513590.2020.1822803

Patel, S. (2018). Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. J Steroid Biochem Mol Biol, 182, 27-36. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.04.008

Sharp, L., Cardy, A. H., Cotton, S. C., & Little, J. (2004). CYP17 Gene Polymorphisms: Prevalence and Associations with Hormone Levels and Related Factors. A HuGE Review. American Journal of Epidemiology, 160(8), 729-740. doi:10.1093/aje/kwh287

ISBN: 978-625-6971-96-7



BÖLÜM 5

ISBN: 978-625-6971-96-7

HÜCRE FİZYOLOJİSİ: HÜCRE ve ORGANELLERİ

Seval MÜSÜROĞLU KELOĞLAN[1]

Giriş

Hücre fizyolojisi, hücrelerin nasıl çalıştığını ve çevreleriyle nasıl etkileşime girdiğini araştırır (Glitsch, 2016). Ökaryotik yaşamın en temel birimi olan hücrenin düzgün çalışması, hücre içerisindeki organellerin ortak hareketine bağlıdır. Hücrede bu esnek mimarinin bütünlüğü ve sürekliliği hücresel yaşamın ya da ölümün kriterini belirler (Zhao vd., 2022).

Hücrenin organelleri hücrenin canlılığını sürdürebilmesi için çok önemli görevler üstlenmiş özelleşmiş yapılardır (Silbernagl ve Despopoulos, 2012). Hücrenin organelleri farklı işlevleri yerine getirerek hücrenin hayatta kalmasına, büyümesine katkı sağlarlar. Bu işlevlerden herhangi birinin kinetiği çok önemlidir, çünkü hücrenin hipoksi, besin tükenmesi, egzersiz, enfeksiyon gibi belirli bir strese saniyeler ya da dakikalar içinde yanıt vermesi gerekebilir (Deus vd., 2020). Hücre organellerinin birbirleriyle sürekli iletişim halinde olmaları önemli bir özelliktir (Bratek-Skicki vd., 2022). Membran temas bölgeleri fiziksel ve işlevsel olarak organelleri birbirine bağlar. Örneğin, peroksizom-mitokondri temasları steroid biyosentezini destekler, mitokondri-lizozom temasları demir taşımasına aracılık eder, kalsiyum homeostazı ve otofajide plazma membranı-endoplazmik retikulum temasları rol oynar (Silva vd., 2020). Bu bölümde, bir hücrenin genel yapısı, ana organelleri ve fizyolojisi hakkında temel bilgi verilmektedir.

[1] Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Orcid: 0000-0003-3533-7941

Hücre

Hücre canlıların en küçük işlevsel ve yapısal birimidir (Elbourne, 2022). "Hücre" terimi, 1665 yılında Robert Hooke tarafından şişe mantarının, içi boş odacıklardan oluştuğunu tanımlamak için türetilen ve kavramsal olarak "küçük bir oda" anlamına gelen "Cella" kelimesinden gelmektedir (Zhao vd., 2022).

Bütün hücreler bir hücre zarı, hücre içini dolduran yarı akışkan sıvı sitoplazma ve sitoplazma içinde yer alan, belirli işlevleri yerine getiren organellerden oluşur (Silbernagl ve Despopoulos, 2012). Hücreyi çevreleyen zar aynı zamanda bazı organellerin de çevresini sarar ve bu şekilde, hücreyi içinde biyokimyasal olayların gerçekleştiği farklı bölümlere ayırır (Berne vd., 2008). Bazı organel zarlarının farklı işlevleri vardır ve bu durum zarın fiziksel özelliklerini koruması ile mümkündür. Bu özellikler kısmen zarın yağ asitleri bileşimi ile belirlenir. Örneğin, endoplazmik retikulum zarının madde taşınmasını kolaylaştıracak özellikte olması, hücre zarının ise bariyer fonksiyonunu destekleyecek özellikte olması gerekir (Agmon ve Stockwell, 2017).

Hücreler yapılarına göre prokaryot (pro: ilkel, basit, karyot: çekirdek) ve ökaryot (eu: iyi, gelişmiş, karyot: çekirdek) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Prokaryot hücrelerin, büyüklükleri yaklaşık olarak 0.1-10 μm kadardır. Belirgin bir zarla çevrili çekirdekleri ve organelleri yoktur. Kalıtım materyalleri sitozollerinde bulunur. Prokaryot hücreye sahip organizmaların tamamı tek hücrelidir. Örneğin, bakteriler ve arkeler prokaryotik organizmalardır (Marshall vd., 2017).

Ökaryot hücreler prokaryotların aksine, belirgin bir zarla çevrili çekirdekleri ve sitoplazmalarında organelleri olan, kalıtım materyalleri çekirdeklerinde bulunan hücrelerdir. Ökaryot hücrelerin büyüklükleri yaklaşık olarak 2-100 μm kadardır (Marshall vd., 2017). İnsan hücresi; hücre çekirdeğini saran ayrı bir zarı olması, zarla çevrili organelleri olması ve hücre içinde mikroalanların bulunması nedeniyle ökaryotik hücre olarak tanımlanmaktadır (Ackermann, 2006). Ökaryotik hücrelerin, zarla çevrili organellerin olmasının ana rolü, hücresel materyali bölümlere ayırmak ve böylece moleküler reaksiyonlar için özel bir mikro ortam sağlamaktır. Bu işlev, belirli moleküllerin konsantrasyonlarını artırarak, diğerlerini ayrı tutarak ve böylece biyokimyasal yolları birbirinden ayırarak gerçekleştirilir. Ayrıca hücreler, lizozom organelinde olduğu gibi zararlı molekülleri organellerinde hapsederek hücrenin geri kalanını potansiyel tehlikelerden korur. Bu tür organellerin bir başka önemli örneği, nükleer zarf adı verilen bir lipit çift tabakası tarafından genetik materyali içine alan ve transkripsiyonu lokalize eden çekirdektir (Bratek-Skicki vd., 2022).

Vücutta yaklaşık olarak 100 trilyon ve 200 kadar farklı tipte hücre vardır (Marshall vd., 2017). Hücrelerin çoğalma yetenekleri vardır ve hasarlanan hücrelerin yerine yenisi yapılır (Köylü, 2016). Hücreler, kendilerini çevreleyen bir

ISBN: 978-625-6971-96-7

hücre zarına, kalıtım materyaline ve enerji kaynağına sahip olma gibi ortak özelliklerinin yanı sıra şekil ve boyut olarak birbirinden farklı özelliklere sahiptirler. Bu durum hücrenin yerine getirmek zorunda olduğu belirli işlevlerle ilgilidir (Solomon, 2012). Eritrositlerin en küçük kılcal damarlardan geçebilmesi, sinir hücrelerinin en uzaktaki dokulara sinirsel uyarıyı taşıyabilmeleri gerekir. Hücreler arasında yapısal farklılıklarda bulunur. Örneğin, karaciğer hücreleri genellikle deri hücrelerinden çok daha fazla mitokondri içerirler, çünkü karaciğerin ilişkili olduğu biyokimyasal aktivite için daha fazla enerji gerekir. Diğer taraftan deri hücreleri, karaciğer hücrelerine göre çok daha fazla çözünmeyen proteinli bir madde olan keratin bulundurur (Marshall vd., 2017).

Çevresel koşullar, dış uyaranlar, hormonlar, diğer sinyal molekülleri, besin, oksijen ve diğer hayati maddelere erişim, atık ürünlerin uzaklaştırılması, hücre döngüsünün fazı, birikmiş somatik mutasyonlar, entegre virüsler, epigenetik değişiklikler, kromozomal düzenlemeler ve hatta belki yaş gibi çok sayıda etken hücrenin moleküler düzeyde aktivitesini etkiler (Kubista vd., 2018). Memeliler gibi karmaşık, çok hücreli organizmalarda, organizmanın hayatta kalması için hücre ve çevresi arasında etkileşim şarttır (Glitsch, 2016). Hücreler, bir dizi farklı uyarana maruz kalan ve bu uyaranlara uygun yanıt oluşturan oldukça organize makromolekül topluluklarından oluşur (Lew, 2009). Hücrenin farklı uyaranlara yanıt verebilmeleri, bu uyaranların varlığını algılayabilen reseptörleri eksprese etmeleri ile mümkündür. Reseptörler bir dizi farklı uyaranı algılayabilir: kimyasal, mekanik, termal ve elektriksel. Reseptörün uyarılmasını takiben bir hücrede tetiklenen yanıt, reseptörün tipine, hücre içi sinyal moleküllerine ve diğer uyaranların varlığına ya da yokluğuna bağlı olarak değişir (Glitsch, 2016).

Hücre içi ve dışı sıvı

Hücre temel olarak su, proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve elektrolitlerden oluşur. Hücrenin yaklaşık olarak %70-85'ini su, %10-20' sini proteinler, %2'sini lipitler, %1'ini ise karbonhidratlar oluşturur. Hücrede lipitler fosfolipit ve kolesterol olarak bulunurlar. Bunun yanında bazı hücreler büyük miktarlarda trigliserit içerirler, örneğin yağ hücrelerinin %95'i trigliseritlerden oluşur. Kas ve karaciğer hücrelerinde ise %3-6 gibi daha yüksek oranda karbonhidrat bulunur (Hall ve Hall, 2021).

Elektrolitler, hücrelerde elektriksel nötürlüğü korumak, sinir ve kas hücrelerinde aksiyon potansiyeli üretmek ve iletmek gibi temel yaşam fonksiyonları için gereklidir. Sodyum, potasyum, klor, magnezyum, kalsiyum, fosfat ve bikarbonat önemli elektrolitlerdir. Elektrolitler, yiyecek ve sıvılardan alınır. Bir elektrolitin, normal değerine göre yüksek ya da düşük seviyede olması elektrolit dengesizliğine yol açar (Shrimanker ve Bhattarai, 2023).

Hücre dışı sıvıda ana katyon sodyumdur, dengeleyici anyonlar klor ve bikarbonattır. Hücre içi sıvının ana katyonları potasyum ve magnezyumdur, dengeleyici anyonlar ise organik fosfatlar ve proteinlerdir (Costanzo, 2018). Ozmotik olarak aktif bir katyon olan sodyum, hücre dışı sıvı hacminin korunmasından ve hücrede zar potansiyelinin düzenlenmesinden sorumludur. Klor, ağırlıklı olarak hücre dışı sıvıda bulunan bir anyondur. Bikarbonat, kanın asit-baz durumu belirler. Böbrekler ağırlıklı olarak klor ve bikarbonat konsantrasyonunu düzenler. Potasyum esas olarak hücre içi bir iyondur. Sodyum-potasyum adenozin trifosfataz pompası (Na/K ATPaz), hücre içine hareket eden 2 potasyum iyonu karşılığında 3 sodyum iyonunu hücre dışına pompalayan, sodyum ve potasyum arasındaki homeostazı düzenlemek için birincil sorumluluğa sahiptir. Magnezyum hücre içi bir katyondur. Magnezyum esas olarak ATP metabolizmasında, kas kasılması ve gevşemesinde, uygun nörolojik fonksiyonların yürütülmesinde ve nörotransmitter salınımında rol oynar (Shrimanker ve Bhattarai, 2023). Hücre içinde, organik fosfatlar ve proteinlerden kaynaklanan önemli miktarda anyonik yük vardır. Hücre içinde, hücre zarından geçemeyen yüklü anyonların varlığı, hücre zarı boyunca bir Gibbs-Donnan dengesi adı verilen dengenin kurulmasına yol açar, Denge durumunda zarın her iki tarafında eşit sayıda pozitif ve negatif iyon bulunur ve böylece elektronötralite korunur (Ellory ve Hewitt, 2011). Hücre içi ve dışı sıvı bileşimdeki diğer dikkate değer farklılıklar arasında kalsiyum ve hidrojen iyonları bulunur. Tipik olarak, hücre içi sıvı çok düşük bir iyonize kalsiyum konsantrasyonuna ($\approx 10^{-7}$ mol/L) sahip iken, hücre dışı sıvının kalsiyum iyonu yaklaşık dört kat daha yüksektir. Kalsiyum, kemik mineralizasyonunda, kas kasılmasında, sinir uyarılarının iletilmesinde, kanın pıhtılaşmasında ve hormonların salgılanmasında rol oynar. Ayrıca, hücre içi sıvı daha fazla hidrojen iyonu bulundurduğu için, hücre dışı sıvıdan daha asidiktir, yani daha düşük bir pH'a sahiptir (Shrimanker ve Bhattarai, 2023).

Hücre içi sıvının hücre dışı sıvıdan farklı olması hücre içi ve hücre dışı arasında elektriksel bir fark oluşmasına neden olur (Öztürk, 2021). Tüm hücreler bir dinlenim zar potansiyeli oluşturur, ancak nöronlar ve kas hücreleri "uyarılabilir" hücreler olarak adlandırılır ve aksiyon potansiyeli adı verilen elektriksel uyarılar oluşturabilir. Bu hücresel uyarılabilirlik, temel olarak hücre zarında bulunan belirli voltaj kapılı iyon kanalları ile gerçekleşir (Herrmann vd., 2023). İlave olarak, kas hücrelerinde uyarılma-kasılma eşleşmesi, hücre zarı ve sarkoplazmik retikulum zarı boyunca korunan kalsiyum iyonunun konsantrasyon farkına bağlıdır. Böbrekte, tübülden glukozun geri emilimi, ince bağırsakta glukozun emilimi gibi temel besinlerin taşınması da esas olarak sodyum iyonunun transmembran konsantrasyon farkına bağlıdır (Costanzo, 2018).

ISBN: 978-625-6971-96-7

Hücre Zarı

Her bir hücre, 7.5-10 nanometre kalınlığında plazma zarı da denilen hücre zarı ile çevrilidir (Wymann ve Simons, 2013; Hall ve Hall, 2021). Hücre zarı, hücrenin bütünlüğünü koruması ve hücrenin çevreyi algılaması için gereklidir. Hücresel homeostazı düzenler, hücre içi ve hücre dışı sinyaller için bir merkez olarak işlev görür (Wymann ve Simons, 2013).

Hücre zarı, sıvı mozaik zar modeli olarak bilinen çift katlı lipit tabaka ile protein ve karbonhidratlardan oluşan mozaik bir yapıdadır (Zhao vd., 2022). Hücre zarının bileşiminde, yaklaşık olarak, %55 proteinler, %25 fosfolipitler, %13 kolesterol, %4 diğer lipitler ve %3 karbonhidratlar yer alır (Hall ve Hall, 2021). Hücre zarında en bol bulunan zar lipitleri fosfolipitlerdir. Fosfolipitlerin bir polar baş kısmı ve iki kuyruk kısmı vardır. Fosfolipitlerin kuyruk kısımları genellikle yağ asitleridir ve uzunlukları 14 ile 24 karbon atomu içermelerine göre değişir (Alberts vd., 2002). Hücre zarında bulunan lipitlerin suyu seven (hidrofilik) fosfat kısımları sulu çevreye yani hücre dışı sıvıya ya da sitoplazmaya, suyu sevmeyen (hidrofobik) hidrokarbon kısımları ise birbirine bakar (Silbernagl ve Despopoulos, 2012). Hücre zarında bulunan kolesterol zarın akışkanlığını belirleyen temel faktördür (Berne vd., 2008). Hücre zarında bulunan yüksek konsantrasyondaki kolesterol zar akışkanlığını azaltır ve moleküllerin hücre zarı içinde hareketini kısıtlar (Ackermann, 2006).

İnsan genomunun yaklaşık %30'u zar proteinlerini kodlamaktadır (Ellory ve Hewitt, 2011). Hücre zarında proteinler, hücre zarının sadece bir katmanına tutunmuş ya da her iki zar katmanına gömülmüş halde bulunurlar (Ackermann, 2008). Çift katlı lipit zar içindeki proteinlerin birçoğu bir kez ya da birçok kez hücre zarını boydan boya kat eden integral proteinlerdir (Silbernagl ve Despopoulos, 2012). İntegral proteinler, suda çözünen moleküllerin ve iyonların hücre içi ve dışına taşınması için taşıyıcı ya da kanal görevi yaparlar (Rhoades ve Bell, 2017). Hücre zarının içine ve dışına tutunmuş halde bulunan diğer proteinlere periferal proteinler denir (Barrett vd., 2011). Periferal proteinler hormonlar gibi hücre dışı molekülerin bağlanabilmesi için reseptör olarak görev yaparlar (Rhoades ve Bell, 2017).

Hücre zarında bulunan karbonhidratlar ise glikoprotein ya da glikolipit şeklinde bulunurlar (Hall ve Hall, 2021). Glikoprotein ve glikolipitlerin karbonhidrat parçası zarın dış yüzeyine yerleşik olarak bulunur. Hücre yüzeyinin negatif yüklü olmasının nedeni glikolipit ve glikoproteinlerin negatif yüklü sialik asit bulundurmalarıdır. Glikolipitlerin karbonhidrat kısımları reseptör ya da antijen olarak görev yaparlar (Berne vd., 2008). Bu moleküllerin gliko kısımları hücrenin dış yüzeyine gevşekçe bağlanarak bir örtü gibi kaplar bu örtüye glikokaliks denir (Hall ve Hall, 2021). Glikokaliks, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler ve gli-

kolipidlerden oluşan karmaşık bir ağdır (Fu vd., 2022). Glikokaliks tabakası, hücreyi kimyasal ve mekanik olarak korumanın yanında hücrelerin birbirlerini tanımalarını ve birbirlerine tutunmalarını da sağlar (Ackermann, 2008).

Hücre zarının, lipit bileşenleri steroid hormonlar, karbondioksit ve oksijen gibi yağda çözünen bileşiklerin yüksek geçirgenliğine izin verir. Bu lipitler ayrıca hidrofilik maddelerin pasif difüzyonunu da engeller. Hücre zarının protein bileşenleri, özellikle su, glikoz ve iyonlar gibi hidrofilik maddelerin taşınmasından sorumludur (Herrmann vd., 2023).

Hücre zarının özellikleri

Hücre zarının temel görevi, hücreyi, hücre dışı boşluktan ayırarak hücre içi ve hücre dışında yer alan sulu çözeltilerin birbirleriyle karışmasını önlemektir (Barrett vd., 2011). Hücre zarı seçici geçirgenlik özelliğine sahiptir (Rhoades ve Bell, 2017). Seçici geçirgenlik, hücreye bazı maddelerin geçişinin önlenmesini ancak belli maddelerin hücreye girişine izin verilmesini ifade eder (Zhao vd., 2022) Hücre zarı boyunca madde taşınması, basit difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon ve aktif taşıma şeklinde gerçekleşir. Pasif taşıma olarak tanımlanan, basit ve kolaylaştırılmış difüzyon, bir molekülün konsantrasyon farkına, elektrokimyasal gradyanına, büyüklüğüne ve çözünürlüğüne bağlı olarak enerji harcanmadan taşınmasıdır (Herrmann vd., 2023). Basit difüzyon, bir maddenin yüksek konsantrasyonda olduğu bölümden düşük konsantrasyonda olduğu bölüme doğru, bir konsantrasyon farkı boyunca gerçekleşen rastgele hareketidir. Bu taşıma şekli için enerji gerekmez. Gazların alveoler zarlar boyunca difüzyonu ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin sinaps ya da nöromüsküler bağlantı boyunca difüzyonu bu taşımaya örnektir. Ozmoz, su moleküllerinin, çözünen maddeye geçirgen olmayan bir zar boyunca, su konsantrasyonunun yüksek, çözünen madde konsantrasyonun düşük olduğu bölümden su konsantrasyonunun düşük, çözünen madde konsantrasyonun yüksek olduğu bölüme doğru net hareketidir. Kolaylaştırılmış difüzyon, glikoz ya da amino asitler gibi moleküllerin, zardaki taşıyıcı proteinler ya da gözenekler tarafından kolaylaştırılan, yüksek konsantrasyonda olduğu bölümden düşük konsantrasyonda olduğu bölüme taşınmasıdır. Aktif taşıma, moleküllerin bir konsantrasyon ya da elektrokimyasal gradyan farkına karşı enerji harcanarak taşınmasıdır (Chrysafides vd., 2023). Ayrıca, aktif taşıma, ATP hidrolizinin doğrudan ya da dolaylı katılımına bağlı olarak primer aktif taşıma ve sekonder aktif taşıma olarak ikiye ayrılır (Zhao vd, 2022). Pirimer, aktif taşımanın tipik örneklerinden biri Na/K ATPaz pompasıdır (Herrmann vd., 2023). Sekonder aktif taşımanın iki örneği, sodyum ile bir substratın aynı yönde hareket ettiği simport taşıma ya da sodyum ile substratın zıt yönde hareket ettiği antiport taşımadır. Böylece şekerlerin, amino asitlerin, vitaminlerin, nükleotidlerin ve diğer birçok elektrolit olmayan maddenin taşınması, hücre içi ve hücre dışı arasında sodyumun konsantrasyon farkına bağlı olarak gerçekleşir. Bu taşıyıcıların fonksiyon

ISBN: 978-625-6971-96-7

kaybı ya da mutasyonları, glukoz emilim bozukluğu gibi taşıyıcıyla ilişkili hastalıklara yol açabilir (Ellory ve Hewitt, 2011).

Hücre zarının bir diğer önemli özelliği, orta düzeyde bir hasardan sonra onarım yapabilmesi ve böylece hücresel homeostazı sürdürmesidir. Hücrenin aktivitesi sırasında, hücre zarı aralıklı olarak hasar görür. Hücre zarı özellikle, hücre hareketi sırasında hasar görür ve onarıma uğrar. Hücre, hareketi sırasında ön kol benzeri psödopodlarını uzatırken, arka kısımlarını geri çekerek gezinir. Bu koordineli geçiş süreci hücre zarını çevreden gelen çeşitli mekanik ve kimyasal baskılara maruz bırakır ve sonuç olarak hücre zarının yırtılmasına yol açar. Bu nedenle, hücre zarının onarım yapabilmesi, hücre homeostazını korumak, hücre ölümünü ve hastalık gelişimini önlemek için kritik öneme sahiptir (Zhao vd., 2022).

Sitoplazma ve Organeller

Hücre zarı ile çekirdek zarı arasında kalan, yaklaşık olarak hücre hacminin %50'sini oluşturan yapıya sitoplazma denir (Kalyani, 2015; Silbernagl ve Despopoulos, 2012). Sitoplazmanın sıvı kısmı sitozoldür (Kalyani, 2015). Sitozolün sınırlarını hücre zarı oluşturur, stabilizasyonunu ise hücre iskeleti sağlar (Ackermann, 2006). Sitoplazma içerisinde, organeller ile temel olarak çözünmüş proteinler, su, elektrolitler, glikoz ve atık ürünler bulunur (Kalyani, 2015). Sitoplazma içinde bulunan çekirdek, endoplazmik retikulum, ribozom, golgi aygıtı, lizozom, mitokondri ve peroksizom, hücre zarına benzeyen bir zar ile sınırlandırılmışlardır; bu sayede kendi iç ortamlarının sitozolden ayrılmasını sağlayan seçici bariyere sahiptirler (Rhoades ve Bell, 2017).

Çekirdek (Nükleus)

Çekirdek, 18. yüzyılın başlarında mikroskopun öncüsü Antonie van Leeuwenhoek tarafından tanımlanan ilk organeldir. 1800'lerde Leeuwenhoek'in "lümeni" memeli, bitki ve deniz kestanesi hücrelerinde doğrulanmıştır ve böylece çok hücreli bir organizmadaki tüm hücreler çekirdekli olmasa da çekirdeğin varlığının ökaryotların evrensel bir özelliği olduğu netleşmiştir (McCulloch ve Navarro, 2016).

Hücre organellerinin en büyüğü olan çekirdek, hücrenin kontrol merkezidir (Ackermann, 2006; Stephens vd., 2019). Çekirdek deoksiribonükleik asitin (DNA) ribonükleik asite (RNA) transkripsiyonunun gerçekleştiği yerdir **(**Ackermann, 2006**).** Hücrelerin çoğunluğu tek bir çekirdek içerirken, trofoblastlar, osteoklastlar ve kas hücreleri gibi hücreler çok çekirdeklidir (Petrany vd., 2020). Diğer taraftan, eritrositlerde çekirdek bulunmaz, nötrofiller ise fiziksel plastisitelerini artıran ve enflamasyona yanıtta dar doku boşluklarından geçişe olanak tanıyan karakteristik loblu çekirdekler geliştirmiştir (Him, 2021; Lammerding, 2011).

Hücre çekirdeği işlevine uygun biçimde hücre iskeletine bağlıdır (Janota vd., 2020). Bu şekilde çekirdek, dış ortamla temas sağlar. Bu etkileşimler, hücre göçünde önemli bir rol oynayan mekanik duyarlılık ve dış ortamdan çekirdeğe kuvvet iletimi için temel oluşturur. Çekirdek sadece hücre ile taşınması gereken bir nesne değil, aynı zamanda göç mekanizmasıyla da bağlantılıdır. Hücre içindeki çekirdeğin konumu, hareket yönünü belirleyen hücre polarizasyonunda önemlidir. Çekirdek, hücrenin geri kalanından 2 ile 10 kat daha sert yapıdadır ve bu nedenle daha az deforme olur (Janota vd., 2020; Fruleux ve Hawkins, 2016).

Çekirdek içerisinde belirli biyolojik aktivitelerin yoğunlaştığı, çekirdek zarı, kromatin ve çekirdekçik (nükleolus) gibi çeşitli alt birimler tanımlanmıştır (Rippe, 2007). Çekirdek gerçekte iç zar ve dış zar olmak üzere iki zarla çevrilidir; bu iki kat arasındaki boşluk granüllü endoplazmik retikulum ile süreklilik gösterir (Ackermann, 2006, Hall ve Hall, 2021). Moleküllerin, çekirdek ile sitoplazma arasında, içeri ve dışarı taşınması çekirdek zarı üzerinde bulunan porlar aracılığıyla gerçekleşir (Görlich ve Kutay, 1999). Çekirdek zarı üzerinde bulunan porlar, molekül ağırlığı 44.000'e kadar olan moleküllerin geçişine izin verecek kadar büyüktür (Hall ve Hall, 2021).

Hücre çekirdeğinin dikkat çekici bir özelliği, çekirdeği farklı bölümlere ayıran herhangi bir zar olmamasına rağmen farklı bölmelere ayrılmış olmasıdır. Çekirdekte bulunan proteinler tüm çekirdek boyunca serbestçe dağılır ve bu proteinler çekirdek içinde farklı yerlerde farklı kalma sürelerine sahiptirler. Hücre çekirdeğinin dinamik bölümlere ayrılmasının makul bir açıklaması, hücre çekirdeğinin farklı bileşenlerinin birbirleri için farklı bağlanma afinitelerine sahip olmasıdır. Bu, herhangi bir düzenleyici protein ağına ihtiyaç duymadan bölmelerin sabit durumda kendi kendine bir araya gelmesine neden olabilir. Afiniteler, muhtemelen fosforilasyonlar gibi protein modifikasyonlarından etkilenebilir ve böylece bölmelerin bileşiminde dinamik değişiklikler oluşturabilir (Wieslander, 2004).

Çekirdeğin içinde bulunan kalıtım materyali kromatin, hücre bölünmeye başlayınca kısalıp kalınlaşarak kromozom haline dönüşür. Kromozomlar sadece hücre bölünmesi sırasında görünür (Ellory ve Hewitt, 2011). Normal insan karyotipi, 22 çift otozomal kromozom ve kadınlarda iki X kromozomu ya da erkeklerde bir X ve bir Y kromozomu olmak üzere toplam 46 kromozom halinde düzenlenmiş DNA içerir. Bir hücrenin DNA'sının tamamına genom denir (Rehman vd., 2023). DNA sarmal çapı sadece 2 nm olmasına rağmen, tek bir hücredeki tüm DNA sarmalı tamamen çözüldüğünde kabaca 2 metre kadar uzar. Tüm DNA sarmalının bir hücrenin çekirdeğine sığması, çok sıkı bir şekilde paketlenmesini gerektirir. Bu, DNA'nın etrafına sarılması için iskele görevi gören yapısal histon proteinleri ile gerçekleştirilir (Simpson vd., 2023).

ISBN: 978-625-6971-96-7

DNA, çift zincirli sarmal bir yapıdadır ve temel olarak fosforik asit, deoksiriboz adı verilen bir şeker ve dört çeşit azotlu bazdan (adenin, guanin, sitozin, timin) oluşur (Hall ve Hall, 2021). Adenin timine, sitozin guanine hidrojen bağları ile bağlanır (Barrett vd., 2011). DNA molekülü boyunca yerleşmiş olan belirli baz dizileri genetik kodu oluşturmaktadır. RNA, tek zincirli olması, DNA ya göre ek bir oksijen atomu içeren riboz şekeri bulundurması ve timin bazı yerine urasil bazı bulundurması ile DNA'dan ayrılır (Him, 2021). Her biri birbirinden farklı ve bağımsız fonksiyonlara sahip çeşitli RNA tipleri vardır (Dai vd., 2020). Bunlardan iyi bilinen altı tanesi, öncü haberci RNA (pre-mRNA), küçük çekirdek RNA'sı (snRNA), haberci RNA (mRNA), taşıyıcı RNA (tRNA), ribozom RNA'sı (rRNA) ve mikroRNA (miRNA)'dır (Hall ve Hall, 2021). mRNA'lar, rRNA'lar ve tRNA'lar protein translasyonundan sorumluyken, snRNA'lar çekirdekte bulunan pre-mRNA'nın işlenmesinde ve olgunlaşmasında işlev görür. miRNA ise transkripsiyon sonrası mRNA moleküllerini bozarak, gen ekspresyonuna müdahale eden düzenleyici kısa RNA'dır (Dai vd., 2020).

Hücre Döngüsü

Hücre döngüsü 2 safhaya ayrılır: interfaz ve mitoz/mayoz bölünme. İnterfaz safhası kendi içinde: Büyüme 1 (G1), Sentez (S) ve Büyüme 2 (G2) olarak alt bölümlere ayrılabilir (Gottlieb vd., 2022). Bölünme sinyali almayan hücreler G0 durumunda beklerken, bölünecek hücreler hücre döngüsünün fazlarından birisinde bulunurlar (Ackermann, 2006). G fazları sırasında hücre, çeşitli proteinler üreterek büyür ve S fazı sırasında, DNA, her bir kromozom iki özdeş kardeş kromatit içerecek şekilde kopyalanır (Gottlieb vd., 2022). DNA replikasyonu yarı koruyucu bir özelliğe sahiptir, orijinal DNA molekülünün yarısı yeni DNA da korunur. DNA replikasyonu sırasında yapılan hatalara mutasyon denir. Mutasyon hücrede anormal protein yapıları oluşturarak, hücre işlevinin bozulmasına ve hücrenin ölümüne neden olabilir. DNA kendi replikasyonunun yanında RNA oluşturmak için bir kalıp görevi de yapar (Him, 2021). Çekirdekteki genetik şifrenin aktarılmasının ardından (transkripsiyon), RNA şifresine çevrilip dönüştürülür (translasyon). Hücrede protein sentezlenmesine kadar gerçekleşen bütün işlemler gen ekspresyonu olarak tanımlanır (Hall ve Hall, 2021). Her bir hücrenin aynı genetik materyali içermesine rağmen, her hücrede ekspresyona uğrayan genlerin farklı olması nedeni ile her hücrenin yapı ve işlevi birbirinden farklıdır (Him, 2021).

Hücrede, mitoz ve mayoz bölünme olmak üzere iki tür bölünme vardır. Somatik hücrelerde gözlenen bölünme sonunda kromozom sayısının sabit kaldığı, genetik olarak birbirinin tıpa tıp aynı olan hücrelerin oluştuğu bölünmeye mitoz bölünme denir. Organizmanın büyümesi, onarımı ve çevresel değişikliklere tepki

vermesi somatik hücrelerde mitoz bölünme ile başarılır. Gametlerde ise kromozom sayısının yarıya indiği mayoz bölünme adı verilen farklı bir hücre bölünmesi gerçekleşir (Gottlieb vd., 2022).

Mitoz kromozomların görünümü ve davranışlarına göre tanımlanan 5 faza ayrılır: profaz, prometafaz, metafaz, anafaz, telofaz. Bu süreci, ana hücrenin fiziksel bölünmesi sitokinez izleyerek hücre bölünmesi tamamlanmış olur (Him, 2021). Sitokinezin temel amacı, hücreyi fiziksel olarak, her yavrunun bir çekirdek ve yeterli miktarda diğer hücresel bileşenler, organeller ve yapılar almasını sağlayacak şekilde bölmektir (Wang vd., 2003). Kalıtım materyallerinin her iki yavru hücrede mevcut olmasını sağlamak ve hücredeki kromozom hareketini düzenlemek için, hücrenin her kutbunda sentrozomlar bulunur. Sentrozomlar, mitoz sırasında kardeş kromatitleri birbirinden ayırmaya yardımcı olacak mitotik iği düzenler (Rehman vd., 2023).

Neslin devamını sağlayan, döllenmenin gerçekleşmesi için, ilk olarak mayoz bölünme yoluyla gametlerin oluşması gerekir. Yumurtadan embriyoya geçiş, insan biyolojisindeki belki de en dramatik ve karmaşık hücre dönüşümlerinden biridir; oldukça farklılaşmış iki gamet birleşir ve ortaya çıkan hücre yani, zigot insan vücudunun tüm hücrelerini oluşturmak üzere bölünür (Clift ve Schuh, 2013). Mayoz bölünmede hücreler, hücre döngüsünün 5 fazından iki kez geçer ve sonuçta diploid yerine haploid hücreler oluşur (Gottlieb vd., 2022). Eşeyli üreme, farklı genetik kombinasyonların oluşumuna bağlı olarak bireyler arasında çeşitlilik sağladığı için türlerin değişen çevresel şartlara uyumunu dolayısıyla hayatta kalmayı kolaylaştıran bir mekanizmadır (Ohkura, 2015).

Çekirdekçik (Nukleolus)

Çekirdekçik bir nükleer bölmedir ve mikroskopta görülen en belirgin farklılaşmış nükleer yapıyı temsil eder (Cmarko vd., 2008). Çekirdekçik 1835 ile 1839 yılları arasında tanımlanmış ve işlevlerinden her birinin keşfi, diğer birçok hücre organeline göre çok daha uzun sürmüştür (Pederson, 2011). Çekirdekçiğin çevresini saran bir zar yoktur ve her hücrede 1-4 kadar bulunmaktadır (Ackermann 2006; Him, 2021). Çekirdekçiğin görevi, temel olarak ribozom biyogenezi ile ilişkili olsa da mitozun düzenlenmesi, hücre döngüsünün ilerlemesi ve çoğalması, stres yanıtı ve çoklu ribonükleoprotein partiküllerinin biyogenezi gibi ek işlevleri vardır (Boisvert vd., 2007).

Endoplazmik Retikulum

Endoplazmik retikulum, 1945 yılında Keith R. Porter, Albert Claude, ve Ernest F. Fullam tarafından civciv embriyolarından alınan hücrelerin elektron mikroskobunda incelenmesi sırasında tanımlanmıştır (Porter vd., 1945). Çekirdekten dışarı doğru sitoplazmaya uzanan zara bağlı tübül ve veziküllerden oluşur (Glitsch, 2016). Endoplazmik retikulum, ökaryotik hücrelerdeki en büyük zar

bölmesidir ve birçok hücresel işlevin ana koordinatörüdür (Yperman ve Kuijpers, 2023). Salgı yolundaki ilk organel olan endoplazmik retikulum, sürekli olarak hücre zarı, mitokondri, golgi aygıtı ve endolizozomal sistem gibi bir dizi hücre yapısıyla iç içe geçer. Ayrıca endoplazmik retikulum, nükleer zarla fiziksel olarak bağlantılıdır. Endoplazmik retikulumda, sentezlenen proteinler, taşıyıcı veziküller aracılığıyla golgi aygıtına taşınır. (Zhao vd., 2022). Endoplazmik retikulum nörit büyümesi, akson onarımı ve nörotransmisyon gibi nöronal süreçlerde de önemli rol oynar (Yperman ve Kuijpers, 2023).

Endoplazmik retikulum, üzerinde ribozom bulunup bulunmamasına göre granüllü (kaba) ve granülsüz (düz) endoplazmik retikulum olmak üzere ikiye ayrılır. Granüllü ya da kaba endoplazmik retikulum üzerinde ribozomlar bulunur (Alberts vd., 2002). Granülsüz ya da düz endoplazmik retikulum üzerinde ribozomlar bulunmaz. Granüllü endoplazmik retikulum, protein sentezi ve polipeptit zincir oluşumuyla ilgilidir (Barrett vd., 2011) ve özellikle salgı hücrelerinde bol miktarda bulunur (Marshall vd., 2017). Granüllü endoplazmik retikulum, diğer organellerin ihtiyaç duyduğu zar lipitlerinin çoğunluğunu üreterek hücre yapısı ve işlevlerine önemli katkı sağlar (Fagone ve Jackowski, 2009; Guzel vd., 2017). Endoplazmik retikulumda protein homeostazının bozulması, çeşitli hastalıkların patogenezine katkıda bulunan anormal hücresel tepkilere yol açar (Guzel vd., 2017). Granülsüz endoplazmik retikulum bazı hücrelerde steroid hormonlarının sentezini gerçekleştirme, gastrointestinal sistem hücrelerinde yağ metabolizması, karaciğer ve böbrekte ilaçların detoksifiye edilmesi gibi farklı görevleri yerine getirir (Ackermann, 2006). Endoplazmik retikulumun kas hücrelerindeki modifiye formu olan sarkoplazmik retikulum, kalsiyuma geçirgen iyon kanallarının açılması yoluyla kalsiyumu sitoplazmaya salabilen hücre içi kalsiyum deposu olarak görev yapar (Barrett vd., 2011; Glitsch, 2016). Endoplazmik retikulumun, sitoplazma ile karşılaştırıldığında, daha yüksek kalsiyum seviyelerine sahip olması protein sentezi ve katlanması sırasında önemli rol oynar (Kaufman vd., 2002; Guzel vd., 2017).

Ribozom

Ribozomlar, hücrede protein fabrikaları olarak görev yapan mikroskobik, yoğun, zarsız granüler ribonükleoprotein organelleridir. 1941'de Albert Claude ilk olarak ribozomu gözlemledi ve mikrozom adını verdi. Ardından, 1958'de R.B. Roberts ribozom terimini kullandı (Saini ve Kumar, 2021). Ökaryotik hücrelerin belirli bir özelliği, ribozomların çekirdekte yapılması, ancak sitoplazmada işlev görmesidir (Wieslander, 2004).

Sitoplazma içerisinde birçok ribozom serbest olarak ya da granüllü endoplazmik retikulum ile ilişki halinde bulunur (Marshall vd., 2017). Serbest ribozomlar mitokondriyal, peroksizomal ya da sitoplazmik proteinlerin sentezini gerçekleştirirler. Granüllü endoplazmik retikulum ile ilişkili tutunmuş ribozomlar ise hücre

tarafından sekrete edilecek lizozomal ve hücre zarı proteinlerin sentezinden sorumludurlar (Ackermann, 2006).

Ribozomlar, genomdaki bilgiyi proteine çeviren, büyük miktarda enerji tüketen organellerdir (Albert, 2012; Knight vd., 2023). Hücre çekirdeğindeki DNA'dan kopyalanan genetik şifrenin mRNA ile ribozoma taşınması ile protein sentezi başlar (Ackermann, 2006). Ribozomların yapısında üç tip RNA vardır, bunlar ribozomal RNA (rRNA), taşıyıcı RNA (tRNA) ve haberci RNA (mRNA)'dır (Barrett vd., 2011). Ribozomlar, ribozom büyük alt birim ve küçük alt birimlerini oluşturan rRNA ve proteinlerden oluşur (silbernagl, 2012). tRNA protein sentezi sırasında kullanılacak olan aminoasitleri seçme ve ribozoma taşıma işlevini gerçekleştirir. mRNA molekülleri ise çekirdekten aldığı genetik bilgiyi ribozoma taşır (Marshall vd., 2017). Ribozomlar, mRNA'daki şifreyi okuma ve aminoasitlerden protein sentezlemede önemli rol oynarlar. Ribozom üzerinde rRNA, mRNA ve tRNA'ları bir araya getirir ve amino asitler arasında peptit bağlarının oluşumunu hızlandıran bir katalizör görevi görür (Him, 2021).

Golgi aygıtı

Golgi aygıtı, granüllü endoplazmik retikulum ile yakından ilişkili organeldir (Marshall vd., 2017). Hücrede bir "postane" olarak çalışan golgi aygıtı (golgi gövdesi/golgi kompleksi/golgi olarak da adlandırılır), hücre içi protein sıralama, paketleme, yönlendirme ve geri dönüşümün merkezinde yer alır. İlk olarak 1898'de Camillo Golgi tarafından tanımlanan golgi aygıtı, morfolojik olarak, sıklıkla perinükleer bölgeye yakın bir yerde bulunur. Golgi aygıtının iki yüzü bulunur; cis yüzü yani giriş yüzü, endoplazmik retikuluma/çekirdeğe bakar, trans yüzü yani çıkış yüzü ise sitoplazmaya bakar (Zhao vd., 2022). Endoplazmik retikulumdan ayrılan makromoleküller, öncelikle golgi aygıtının cis yüzüne taşınır ve daha sonra trans golgiye hareket ederler (Lippincott-Schwartz vd., 2000).

Golgi aygıtı, makromoleküllerin, türlerine göre ayrılması ve modifiye edilmesinde, hücre dışına salgılanması ya da hücre içinde kullanılmak için paketlenmesinde rol alır (Him, 2021). Golgi aygıtının işlevlerinin çoğunu, proteinlere ve lipitlere uygun şekilde glikoz ekleme ya da çıkarma oluşturur (Barrett vd., 2011). Örneğin, bir glikoprotein oluşturmak için, proteine karbonhidrat eklenir (glikozilasyon) (Marshall vd., 2017). Golgi aygıtında bu işlevleri gerçekleştirmek için 200'den fazla enzim bulunur (Him, 2021). Golgi aygıtının yapısal ve işlevsel kusurları, stres ve hastalık süreçlerinde önemli rol oynar (Li vd., 2019).

Lizozom

Lizozomlar, eritrositler hariç tüm memeli hücrelerinde, sitoplazma boyunca dağılmış olarak, 50 ile 1.000 kadar bulunurlar (Saftig, 2006; Ballabio ve Bonifacino, 2020). Golgi aygıtı tarafından oluşturulmuş, özel zarla çevrilmiş veziküler organellerdir (Saftig, 2006; Marshall vd., 2017; Him, 2021). İlk olarak 1955'te

ISBN: 978-625-6971-96-7

Christian de Duve tarafından keşfedilen lizozomlar, hücrenin çoğu makromolekülünü sindirebilen 60'dan fazla enzim içerirler (fosfataz, nükleaz, glikosidaz, proteaz, peptidaz, sülfataz ve lipazlar gibi). Genel olarak lizozomal enzimler asidik pH'da (4.5 - 5.5 arasında) etkili oldukları için sitozolik pH'da etkili olamazlar (Zhao vd., 2022; Barrett vd., 2011). Makromoleküller, parçalanmaları ve hücrenin metabolik süreçleri tarafından yeniden kullanılmaları için, endositoz ve fagositoz gibi çeşitli yollarla lizozomlara taşınırlar (Ballabio ve Bonifacino, 2020).

Son yıllarda elde edilen bulgular: (1) lizozomların hücrede yıkımın yanı sıra metabolik sinyalleşme, gen düzenlemesi, bağışıklık, plazma zarı onarımı ve hücre yapışması ve göçü dahil olmak üzere birçok başka hücresel sürece katıldığını, (2) lizozom sayısı, bileşimi ve işlevinin, hücresel ve organizma gereksinimlerinin yanı sıra çevresel ipuçlarına yanıt olarak değiştiğini, (3) lizozomların, zar temas bölgelerinin oluşumu da dahil olmak üzere diğer hücresel yapılarla fiziksel ve işlevsel etkileşimlere girdiğini, (4) lizozomların sitoplazma etrafında hareket ettikleri, genellikle boyutlarını ve şekillerini değiştirdikleri ya da ilerledikçe füzyon ya da bölünmeye maruz kaldıklarını göstermiştir. Ayrıca, lizozomal işlev bozuklukları, kanserin yanı sıra nörodejeneratif ve metabolik bozukluklar dahil olmak üzere yaygın hastalıkların patogenezi ile de ilişkilendirilmektedir (Ballabio ve Bonifacino, 2020). Lizozomların bu karmaşık işlevlere sahip olması, onların sadece hücrenin sindirim organeli olmadıklarını, onun yerine merkezi bir organel olarak görev yaptıklarını göstermektedir (Saftig, 2006).

Mitokondri

Hücrenin ana enerji merkezi olan mitokondri, 1886 ile 1896 yılları arasında Alman histolog Richard Altmann tarafından, "bioblastlar" olarak, hücreye hayat verdiğine inanılan sitoplazmik granüller olarak tanımlandı (Walker ve Moraes, 2022; Hawrysh vd., 2022). Altmann tarafından keşfedilmelerinden sonra, bioblastlara 1897'de Carl Benda, Yunanca iplik "mitos" ve tane "kondrion" kelimelerinden türetilen "mitokondri" adını verdi (Hawrysh vd., 2022).

Hücrede, sentez, onarım, sindirim, madde iletimi, kas kasılması, hücre bölünmesi ve diğer hücre işlevleri için enerjinin hazır bulunması gerekir (Marshall vd., 2017). Mitokondriler, eritrositler hariç oksijenli solunum yapan tüm ökaryotik hücrelerde bulunurlar. Hücrenin enerji gereksinimi artınca, kas ve sinir hücrelerinde olduğu gibi, mitokondriler bölünerek çoğalır ve sayıları artar (Him, 2021). Her bir mitokondri bir dış zara, zarlar arası boşluğa, kristalar oluşturacak şekilde katlanmış bir iç zara ve merkezi matriks boşluğuna sahiptir. Oksidatif fosforilasyondan sorumlu enzimler kristalar üzerine dizilmişlerdir (Barrett vd., 2011). Enerji, sindirilen besinin metabolizması ile elde edilir. Yiyeceklerden elde edilen glikoz hayati bir enerji kaynağıdır ve bu sitoplazma içinde piruvat haline getirmek için yıkılır. Mitokondride, bu katabolizma karbondioksit, su ve ATP içinde tutulan enerjinin serbest kalmasına neden olur. Bununla birlikte, bu işlem % 100

verimli değildir ve enerjinin bir kısmı ısı olarak salınır. Yayılan ısı, vücudun en iyi şekilde çalışması için gereken dar sıcaklık aralığının korunmasına katkıda bulunur (Marshall vd., 2017).

Mitokondri kendi DNA ve ribozomuna sahip organellerdir (Him, 2021). Ancak mitokondriyal proteinlerin çoğu nükleer genom tarafından kodlanır ve daha sonra mitokondriye aktarılır (Infantino vd., 2023). Mitokondriyal DNA'nın etkin bir hasar tamir mekanizması olmadığından mutasyon oranı çekirdek DNA'sına göre daha fazladır. Bu nedenle çok sayıda mitokondri kaynaklı hastalık bulunmaktadır (Him, 2021).

Mitokondri, diğer organellerle hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkileşime giren bir sinyal merkezi olarak hareket eder. Mitokondri hücre fizyolojisindeki değişikliklere yanıt vermek için, çekirdeğe sinyaller gönderir. Bu sinyal retrograd sinyal olarak bilinir. Mitokondri ve çekirdek arasındaki bu ilişki, enerji üretimini, metabolizmayı, hücre çoğalmasını ve daha fazlasını etkilediği için hücrenin hayatta kalması için kritik öneme sahiptir (Walker ve Moraes, 2022).

Farklı hücre ve dokular, mitokondriyal işlev bozukluklarına karşı farklı hassasiyetlere ve tepkilere sahiptirler. Mitokondriyal disfonksiyonla ilgili çoğu çalışma, doğal olarak organellerin biyoenerjetik ve metabolik işlevlerine odaklanmıştır, ancak mitokondri ayrıca sitozolik kalsiyum seviyelerini kontrol eder, apoptozu düzenler. Nöronlar, mitokondriyal işlev bozukluğuna karşı özellikle savunmasızdır ve birçok mitokondri hastalığı nörodejenerasyonla sonuçlanmaktadır (Chan, 2006).

Peroksizomlar

Peroksizomlar yağ asitlerinin β-oksidasyonu dahil olmak üzere oksijen kullanarak molekülleri parçalayan tek zarlı organellerdir (Fujiki vd., 2022; Glitsch, 2016). Peroksizomlar, 1954'te İsveçli doktora öğrencisi J. Rhodin tarafından keşfedilmelerinden bu yana, miyelin kılıf lipidlerinin sentezi, lipit metabolizması ve hidrojen peroksit metabolizması gibi işlevlerde anahtar organeller oldukları ve işlev bozukluklarının insanda ciddi metabolik bozukluklarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Islinger vd., 2018). Yapısal olarak lizozomlara benzemekle birlikte kökenlerini düz endoplazmik retikulumdan almaları açısından farklıdırlar (Ackermann 2006). Oksidazlar aracılığıyla hidrojen peroksit oluşturan, katalazlar aracılığıyla hidrojen peroksiti parçalayan organellerdir (Duve ve Baudhuin, 1996).

Peroksizomlar, hücresel ortamdaki fizyolojik değişikliklere sayılarını, morfolojilerini, enzim içeriklerini ve metabolik fonksiyonlarını uyarlayarak yanıt oluşturma konusunda olağanüstü bir kapasiteye sahip dinamik, çok amaçlı organellerdir (Ribeiro vd., 2012). Pereoksizomların yapımı, peroksizom proliferatörleri

ISBN: 978-625-6971-96-7

olarak bilinen, yağ asitleri, prostoglandinler, B3 vitamini gibi faktörlerle uyarılabilir (Him, 2021).

Sentrozom

Sentrozom, 1887'de Theodor Boveri tarafından hücrenin gerçek bölünme organı olarak tanımlandı (Zhao vd., 2022). Sentrozom birbirine dik olarak yerleşmiş bir çift sentriolden oluşan bir organeldir (Him, 2021). Hücre bölünmesi ve hücre hareketinde önemli rol oynarlar (Ou ve Rattner, 2002).

Hücre iskeleti

Ökaryotik bir hücrenin deformasyona direnme, hücre içi yükü taşıma ve hareket sırasında şekil değiştirme yeteneği, birbirine bağlı bir ipliksi polimerler ağı ve düzenleyici proteinler olan hücre iskeletine bağlıdır (Fletcher ve Mullins, 2010). Hücre iskeleti, hücrenin şekil ve biçimini korur, hücrenin hareketini sağlar, hücrelere sağlamlık verir ve hücre bölünmesi sırasında kromozom için sabitleme bölgesi sağlar (Him, 2021). Glitsch, 2016). Hücre iskeleti mekanik gerilmelere maruz kalan deri ve kalp kası hücrelerinde özellikle önemlidir. Eritrositlerde hücre iskeleti proteinleri, gaz değişimi için gereken geniş yüzey alanının korunmasına ve ayrıca kan damarlarının dar kılcal damarları boyunca seyahat için hücre esnekliğinin korunmasına yardımcı olan ağ benzeri bir yapı oluşturur (Marshall vd., 2017).

Hücre iskeleti, mikrotübüller, mikrofilamentler ve ara filamentlerden oluşan karmaşık bir protein ağıdır (Barrett vd., 2011). Mikrotübüller, hücre şeklini belirlenmesi, organellerin hücre içi taşınması ve mitoz sırasında kromozomların ayrılması gibi hücre hareketlerinde rol alırlar (Him, 2021). Mikrotübüller, hareketliliği sağlayan kinesinler ve dinesinler gibi motor proteinler için bağlanma bölgelerine sahiptir (Ackermann, 2006). Mikrotübüller, silia ve flagella'nın temel bileşenleridir (Marshall vd., 2017).

Silia ve flagella hücre yüzeyinden dışarıya uzanan küçük, saç benzeri çıkıntılarıdır (Ackermann, 2006) Bunlar, yalnızca belirli vücut hücrelerinde, örneğin solunum yollarını kaplayan hücrelerde bulunan benzersiz yapılardır. Silia, hareket etme kabiliyetine sahiptir ve bakteri gibi yabancı maddelerin yakalanarak mukus içerisinde akciğerlerden atılmasını sağlar (Marshall vd., 2017). Flagella insan sperm hücresinde kamçı şeklinde ince kuyruğu oluşturur (Solomon, 2012).

Aktin proteini demetler halinde agregasyon yaparak mikrofilamentleri oluşturur. Ara filamanetler ise keratin, desmin vimentin gibi polimerize olmuş mekanik olarak sert polipeptidler içerirler (Ackermann, 2006). Ara filamentler doğrudan hücre hareketi ile ilişkili değildirler. Hücre ve dokulara mekanik güç ve esneklik kazandırarak dış basınca karşı dayanıklılık sağlarlar (Him, 2021).

Hücrede hipertrofi, atrofi ve hiperplazi

Hücre ve doku fizyolojisi hipertrofi, atrofi ve hiperplazi gibi fizyolojik ve/ya da patolojik sapmalardan etkilenebilir (Elbourne, 2022). Atrofi, hücrelerin fizyolojik olarak küçülmesidir, örneğin sinir hasarı sonrasında iskelet kaslarında meydana gelen küçülme atrofidir (Him, 2021). Atrofi nedenleri arasında, hareket kabiliyetinin azalması, besin eksikliği, azalan kan desteği, endokrin ve sinirsel uyarı değişiklikleri yer alır (Elbourne, 2022).

Bazı durumlarda, atrofinin tersine yapısal proteinlerin ve organel miktarının artışıyla, hücrenin boyutlarında artış görülür ve bu durum hipertrofi olarak tanımlanır. Egzersiz ile iskelet kas hücrelerinin boyutunda artış bu duruma örnektir. Hipertrofi patolojik olarak, örneğin hipertansiyon nedeniyle kalp kası hücrelerinde de ortaya çıkabilir (Him, 2021).

Hiperplazi, hücre bölünmesinin çok hızlı gerçekleştiği ve hücrenin doku ya da organ içindeki miktarın arttığı durumdur. Bu, hamilelik ve emzirme sırasında genişleyen memenin süt üreten glandüler dokusunda normal fizyolojik bir süreç olduğu gibi, patofizyolojk değişikliklere bağlı iyi ya da kötü huylu yeni büyümeler ya da neoplazmaların gelişmesine yol açabilen anormal hiperplazi olabilir (Elbourne, 2022).

SONUÇ

Hücre organelleri birden fazla işleve sahip, hücre metabolizmasının çevresel ipuçlarına göre ayarlanmasına aracılık eden oldukça dinamik yapılardır. Hücre ve organellerinin işlevleri ve organeller arasındaki işlevsel bağlantıların aydınlatılması, klinik sonuçlarının tahmin edilmesinde ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde büyük rol oynayacaktır.

KAYNAKÇA

Ackermann U. Pretty Darned Quick Physiology. (1.baskı). Çeviri Editörü: Prof.Dr. İnci Alican. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul 2006. ISBN: 975-6395-26-5.

Agmon E, Stockwell BR. Lipid homeostasis and regulated cell death. *Curr Opin Chem Biol*. 2017;39:83–89. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28645028/

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell, 4th edition New York: Garland Science; 2002. ISBN-10: 0-8153-3218-1ISBN-10: 0-8153-4072-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/

Ballabio A, Bonifacino JS. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(2):101–118. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768005/

Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. (23. Baskı). Çeviri Editörü: Prof. Dr. Hakkı Gökbel. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 2011. ISBN: 978-975-420-826-9.

Berne RM, Levy MN, Koopen BM, Stanton BA. Fizyoloji. (5. Baskı). Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara 2008. ISBN: 9789752771659.

Boisvert FM, van Koningsbruggen S, Navascués J, Lamond AI. The multifunctional nucleolus. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(7):574–585. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17519961/

Bratek-Skicki A, Van Nerom M, Maes D, Tompa P. Biological colloids: Unique properties of membraneless organelles in the cell. *Adv Colloid Interface Sci.* 2022;310:102777. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36279601/

Chan DC. Mitochondria: Dynamic organelles in disease, aging, and development. *Cell.* 2006;125(7):1241–1252. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16814712/

Chrysafides SM, Bordes SJ, Sharma S. Physiology, Resting Potential. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30855922. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855922/

Clift D, Schuh M. Restarting life: fertilization and the transition from meiosis to mitosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(9):549–562. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23942453/

Cmarko D, Smigova J, Minichova L, Popov A. Nucleolus: the ribosome factory. *Histol Histopathol.* 2008;23(10):1291–1298. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18712681/

Costanzo LS. Physiology. 6th ed. Philadelphia; Elsevier. 19103-2899. 2018. ISBN: 978–0-323-47881-6 2018 1-14.

Dai X, Zhang S, Zaleta-Rivera K. RNA: Interactions drive functionalities. *Mol Biol Rep*. 2020;47(2):1413–1434. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838657/

De Duve C, Baudhuin P. Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol Rev*. 1966;46(2):323–3a57.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5325972/

Deus CM, Yambire KF, Oliveira PJ, Raimundo N. Mitochondria–Lysosome crosstalk: From physiology to neurodegeneration. *Trends Mol Med*. 2020;26(1):71–88. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31791731/

Elbourne S. Cell and body tissue physiology. *Br J Nurs.* 2022;31:13,696–702. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35797079/

Ellory C, Hewitt A. Essentials of cell physiology, Surgery (Oxford). 2011;29(3):103–106. https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2010.11.017

Fagone P, Jackowski S. Membrane phospholipid synthesis and endoplasmic reticulum function. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl(Suppl):S311–316. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18952570/

Fletcher DA, Mullins RD. Cell mechanics and the cytoskeleton. Nature. 2010;463(7280):485–492. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20110992/

Fruleux A, Hawkins RJ. Physical role for the nucleus in cell migration. *J Phys Condens Matter.* 2016;28(36):363002. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27406341/

Fu L, Kim HN, Sterling JD, Baker SM, Lord MS. The role of the cell surface glycocalyx in drug delivery to and through the endothelium. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022;184:114195. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292326/

Fujiki Y, Okumoto K, Honsho M, Abe Y. Molecular insights into peroxisome homeostasis and peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2022;1869(11):119330. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917894/

Glitsch M. Basic science, Essentials of cell physiology. Surgery (Oxford) 2016;34(8):371–375. https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2016.04.014

Gottlieb SF, Gulani A, Tegay DH. Genetics, Meiosis. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482462/

Görlich D, Kutay U. Transport between the cell nucleus and the cytoplasm. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1999;15:607–60. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10611974/

Guzel E, Arlier S, Guzeloglu-Kayisli O, Tabak MS, Ekiz T, Semerci N, Larsen K, Schatz F, Lockwood CJ, Kayisli UA. Endoplasmic reticulum stress and homeostasis in reproductive physiology and pathology. Int J Mol Sci. 2017;18(4):792. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397763/

Hall JE, Hall ME. Tıbbi Fizyoloji Guyton ve Hall. (14. Baskı). Çeviri Editörü: Prof. Dr. Berrak Ç. Yeğen, Prof. Dr. İnci Alican, Prof. Dr. Zeynep Solakoğlu. Güneş Tıp Kitabevleri. İstanbul 2013. ISBN: 9789752778672

Hawrysh PJ, Myrka AM, Buck LT. Review: A history and perspective of mitochondria in the context of anoxia tolerance. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2022;260:110733. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35288242/

Herrmann T, Leavitt L, Sharma S. Physiology, Membrane. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–PMID: 30855799 Bookshelf ID: NBK538211. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855799/

Him A. Hücre ve fonksiyonel organizasyonu. E. Ağar, *İnsan Fizyolojisi,* İstanbul 2021. İstanbul Medikal Yayıncılık. ISBN: 978-605-7607-79-9.

Infantino V, Todisco S, Convertini P. Mitochondrial physiology: An overview. *Mitochondrial Intoxication. Academic Press.* 2023;1–27 https://doi.org/10.1016/B978-0-323-88462-4.00001-8

Islinger M, Voelkl A, Fahimi HD, Schrader M. The peroxisome: an update on mysteries 2.0. Histochem Cell Biol. 2018;150(5):443–471. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219925/

Janota CS, Calero-Cuenca FJ, Gomes ER. The role of the cell nucleus in mechanotransduction. *Curr Opin Cell Biol.* 2020;63:204–211. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361559/

Kalyani P. Anatomi ve Fizyoloji. (1. Baskı). Çeviri Editörü: Prof.Dr. Arzu Razak Özdinçler. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul 2015. ISBN: -978-605-4949-12-0.

Kaufman RJ, Scheuner D, Schroder M, Shen X, Lee K, Liu CY, Arnold SM. The unfolded protein response in nutrient sensing and differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:411–421. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12042763/

Knight JRP, Sbarrato T, Stoneley M, Willis AE. Ribosomes and Stress - Linked from Birth to Death. Encyclopedia of Cell Biology (2nd). 2023;5:44–56. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821618-7.00218-2

Köylü H. Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji. (2. Baskı). İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul 2016. ISBN: 978-605-4949-63-2.

Kubista M, Dreyer-Lamm J, Ståhlberg A. The secrets of the cell. *Mol Aspects Med.* 2018;59:1–4. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826729/

Lammerding J. Mechanics of the nucleus. *Compr Physiol.* 2011;1(2):783–807. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23737203/

Li J, Ahat E, Wang Y. Golgi Structure and Function in Health, Stress, and Diseases. *Results Probl Cell Differ*. 2019;67:441–485. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435807/

Lippincott-Schwartz J, Roberts TH, Hirschberg K. Secretory protein trafficking and organelle dynamics in living cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:557–589. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11031247/

Marshall P, Gallacher B, Jolly J, Rinomhota S. Anatomy and Physiology in Healthcare. Scion Publishing. Banbury, UK 2017. EBSCO : eBook Academic Collection Trial. ISBN: 9781904842 958.

McCulloch R, Navarro M. The protozoan nucleus. *Mol Biochem Parasitol.* 2016;209(1-2):76–87. doi: 10.1016/j.molbiopara.2016.05.002.

Ohkura H. Meiosis: an overview of key differences from mitosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(5):a015859. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25605710/

Ou YY, Rattner JB. Post-karyokinesis centrosome movement leaves a trail of unanswered questions. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2002;51(3):123–32. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11921169/

Öztürk G. Hücre zarı ve zardan madde taşınması. E. Ağar, *İnsan Fizyolojisi,* İstanbul 2021. İstanbul Medikal Yayıncılık.

Pederson T. The nucleolus. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(3):a000638. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21106648/

Petrany MJ, Swoboda CO, Sun C, Chetal K, Chen X, Weirauch MT, Salomonis N, Millay DP. Single-nucleus RNA-seq identifies transcriptional heterogeneity in multinucleated skeletal myofibers. *Nat Commun.* 2020;11(1):6374. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33311464/

Porter KR, Claude A, Fullam EF. A Study Of Tıssue Culture Cells By Electron Mıcroscopy: Methods And Prelımınary Observatıons. J Exp Med. 1945;81(3):233–246. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19871454/

Rehman I, Gulani A, Farooq M, Simpson B. Genetics, Mitosis. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29494056. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494056/

Ribeiro D, Castro I, Fahimi HD, Schrader M. Peroxisome morphology in pathology. *Histol Histopathol.* 2012;27(6):661–676. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473689/

Rippe K. Dynamic organization of the cell nucleus. Curr Opin Genet Dev. 2007;17(5):373-80. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17913491/

Rhoades RA., Bell DR. Tıbbi Fizyoloji Klinik Tıbbın Temelleri. (1. Baskı). Çeviri Editörü: Prof.Dr. Erdal Ağar. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul 2017. ISBN: -978-605-9528-03-0.

Saftig P. Physiology of the lysosome. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 3. PMID: 21290700. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21290700/

Saini AK, Kumar V. In: Emerging Concepts in Ribosome Structure, Biogenesis, and Function. Kumar V., editor. Academic Press; 2021. Chapter 2-Ribosome structure; pp. 15–31. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816364-1.00007-X

Shrimanker I, Bhattarai S. Electrolytes. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31082167.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082167/

Silbernagl S, Despopoulos A. Renkli Fizyoloji Atlası. (1. Baskı). Çeviri Editörü: Prof.Dr. Zeynep Solakoğlu. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul 2012. ISBN: -978-605-4499-12-0.

Silva BSC, DiGiovanni L, Kumar R, Carmichael RE, Kim PK, Schrader M. Maintaining social contacts: The physiological relevance of organelle interactions. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2020;1867(11):118800. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712071/

Simpson B, Tupper C, Al Aboud NM. Genetics, DNA Packaging. 2023 May 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30480946. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480946/

Solomon EP. İnsan Anatomi ve Fizyolojisine Giriş. (4. Baskı). Çeviri Editörü: Prof. Dr. L. Bikem Süzen. Birol Basın Yayın Dağıtım ve Ticaret Ltd. Şti. İstanbul 2012. ISBN: 975-7179-02-7.

Stephens AD, Banigan EJ, Marko JF. Chromatin's physical properties shape the nucleus and its functions. Curr Opin Cell Biol. 2019;58:76-84. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30889417/

Walker BR, Moraes CT. Nuclear-Mitochondrial Interactions. *Biomolecules.* 2022;12(3):427. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35327619/

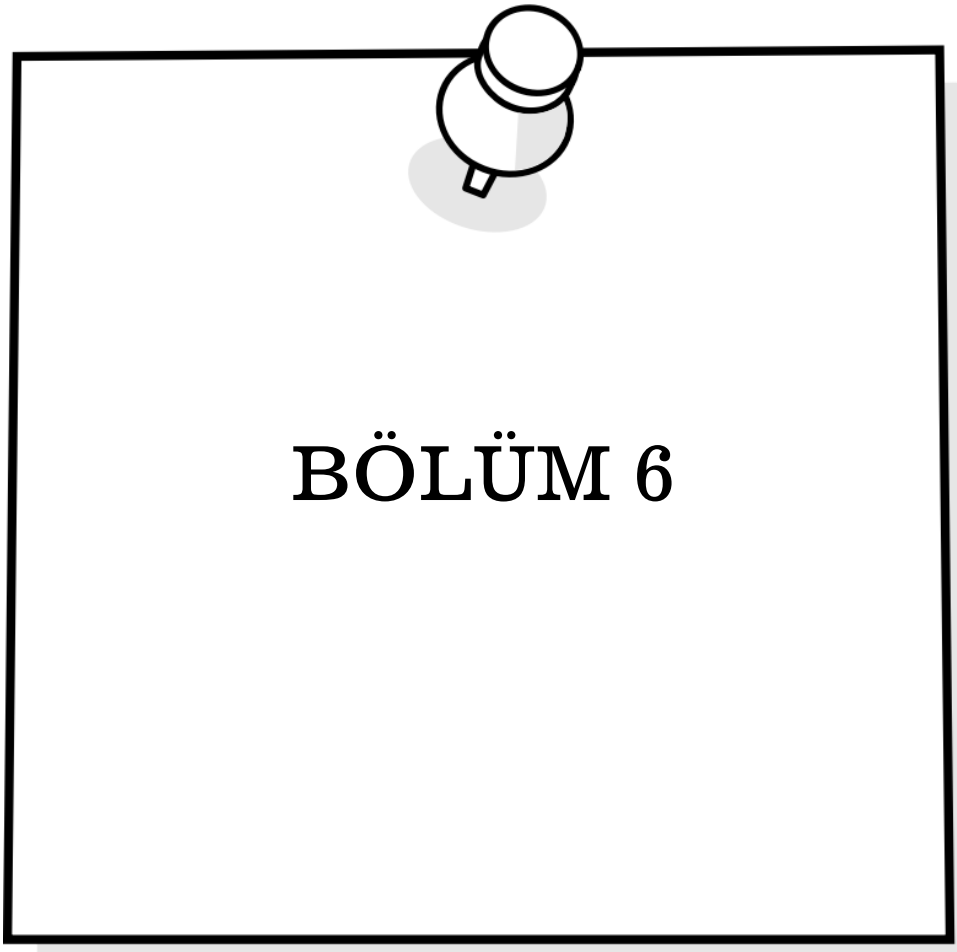
Wang H, Oliferenko S, Balasubramanian MK. Cytokinesis: relative alignment of the cell division apparatus and the mitotic spindle. *Curr Opin Cell Biol.* 2003;15(1):82-7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12517708/

Wieslander L. The cell nucleus. *Exp Cell Res.* 2004 May 15;296(1):1-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15120986/

Wymann MP, Simons K. Membrane dynamics in physiology and disease. *The FEBS Journal*. 2013;280:2729. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23648206/

Yperman K, Kuijpers M. Neuronal endoplasmic reticulum architecture and roles in axonal physiology. *Mol Cell Neurosci.* 2023;125:103822. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36781033/

Zhao W, Ren W, Huang D, Sang Y, Cao L, Huang J. Cell Movement in Health and Disease Chapter 1: Cell structure and physiology. *Cell Movement in Health and Disease*. 2022;3-16. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90195-6.00007-3



BÖLÜM 6

ISBN: 978-625-6971-96-7

FARKLI HASTALIKLARDA KİNÜRENİN YOLAĞI VE METABOLİTLERİ

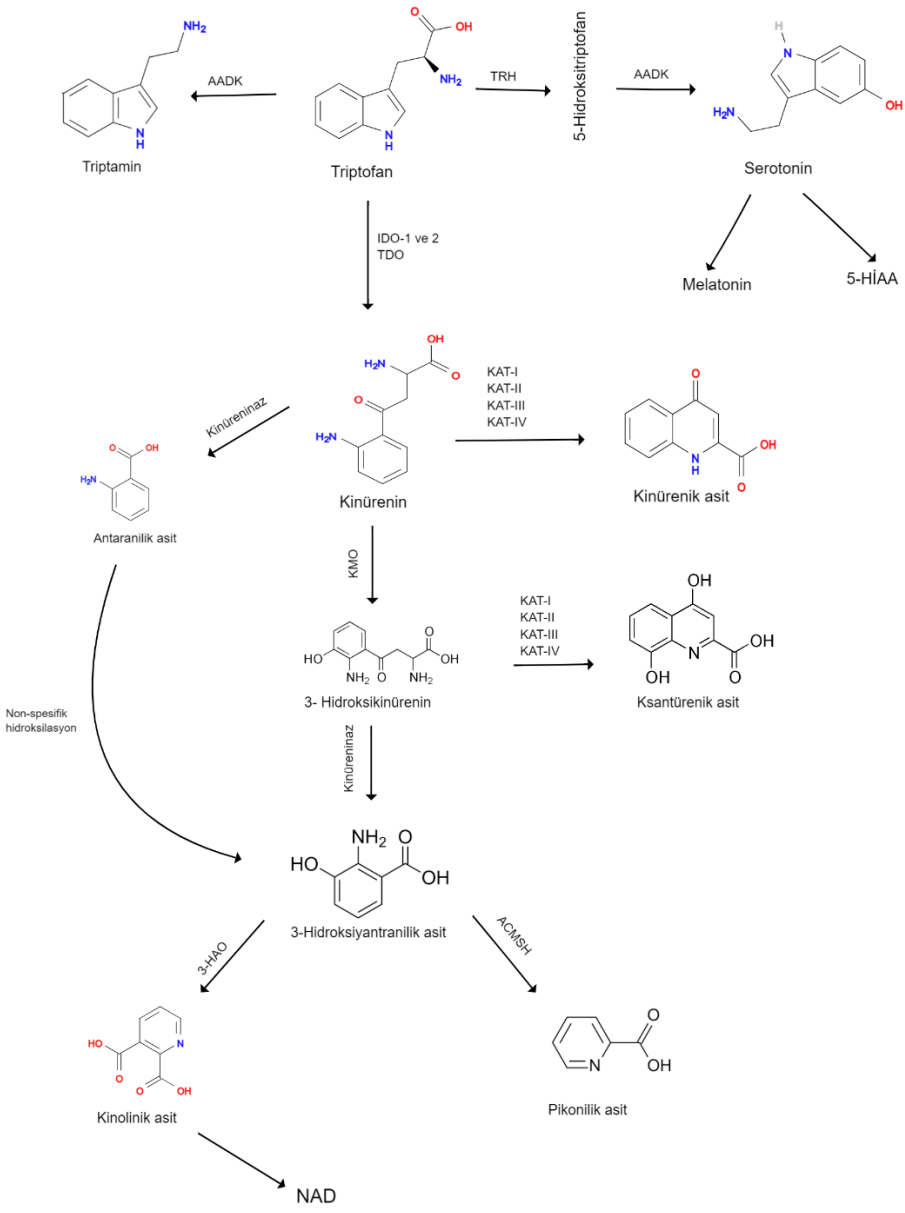
Doç. Dr. Hamit Hakan ALP[1]

1. Giriş

Kinürenin yolağı esansiyel bir amino asit olan yani vücutta sentezlenemeyen ve dışardan besinle alınması zorunlu olan triptofan amino asidinin ana metabolik yolaklarından biridir. Triptofan özellikle serotonin ve melatonin gibi önemli biyolojik etkilere sahip moleküllerin sentezinde öncüldür. Bununla birlikte triptofanın küçük bir parçası serotonine dönüşürken yaklaşık %95'lik kısmı kinürenine dönüşmektedir (Savitz, 2020). Kinürenin yolağında kinürenin, kinürenik asit, kinolinik asit, yolaktaki diğerlerimetabolitler ve enzimler dahil olmak üzere birçoğu hücresel ve organ fonksiyonu üzerinde derin etkiler yaratan çeşitli moleküller üretilmektedir (Agudelo ve ark., 2014). Şekil 1'de triptofan metabolizması ve kinürenin yolağı ara ürünleri ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

Kinürenin yolağı ara metabolitleri ile ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden biri nörodejeneratif hastalıklarla olan ilişkisidir (Bedel, Coşkun, & Coşkun, 2018). Kinürenin yolağının diğer ilgi çekici yönü ise inflamatuar hastalıklarla olan ilişkisidir (Agudelo ve ark., 2014). Bazı proinflamatuar sitokinlerin kinürenin yolağını aktive ettiği ve ara metabolitlerinin ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Mandi & Vecsei, 2012). Bu tür değişiklikler daha sonra detaylı olarak değineceğimiz gibi kanser, otoimmünite ve enfeksiyonlar dahil birçok patolojik durumun başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir.

[1] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.
ORCID: 0000-0002-9202-4944



Şekil 1: Triptofan-Kinürenin Yolağı. TRH: Triptofan hidroksilaz, AADK: Aromatik L-aminoasit dekarboksilaz, KAT: Kinürenin aminotransferaz, IDO: İndolamin-2,3 dioksijenaz, TDO: Triptofan-2,3 dioksijenaz, KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz, 3-HAO: 3-hidroksiksantürenik asit-3,4 dioksijenaz, ACMSH: α-amino-β-karboksimukonat-ε-semialdehit dekarboksilaz, 5-HİAA: 5-hidroksi indol asetik asit, NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid.

ISBN: 978-625-6971-96-7

Kinurenin yolunun sağlık ve hastalıkta merkezi rol oynayabileceği göz önüne alındığında, bu yolak ve ara metabolitlerinin görevlerini, hastalık ve sağlıktaki mekanizmalarını anlamak yeni biyobelirteçlerin tanımlanması ve potansiyel terapötik hedefler hakkında değerli bilgiler sağlanmasına yol açabilir. Bu nedenle bu kitap bölümünde kinürenin yolağı ara metabolitlerinin farklı hastalıklardaki rolü, konsantrasyonlarındaki değişimler ve potansiyel biyobelirteç özellikleri detaylı şekilde ele alınacaktır.

2. Nörodejeneratif ve Nöropsikiyarik Hastalıklarda Kinürenin Yolağı

Kinürenin yolağında oluşan ara metabolitlerin nöro aktif özellikleri vardır (Schwarcz & Stone, 2017). Bu metabolitlerin çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmesi, kinürenin yolağının merkezi sinir sisteminde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir.

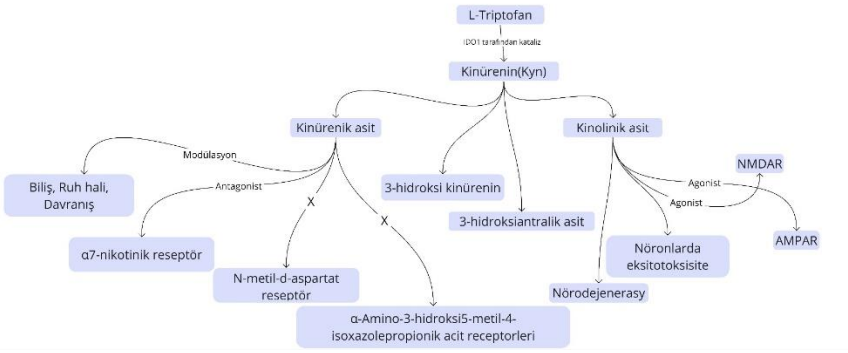
Kinürenin yolağı ara metabolitlerinden kinolinik asit nörodejeneratif hastalıklarda araştırmacılar tarafından en çok araştırılan metabolittir (Esmaeili ve ark., 2020; Guillemin, 2012; Savitz, 2020). Kinolinik asit kan-beyin bariyerini aşamaz ancak triptofan ve kinürenin kan-beyin bariyerini aşarlar. Triptofan mikroglia hücreleri tarafından indolamin-2,3 dioksijenaz katalizörlüğünde kinürenine dönüştürülür. Kinürenin astrositlerde kinürenin aminotransferaz (KAT) katalizi ile kinürenik asite dönüştürülür. 3-hidroksi kinürenin ise 3-hidroksiantranilik asite dönüşür ve bu yolağın son ürünü kinolinik asittir. Kinolink asitin nörodejenatrif hastalıklardaki etkisini anlamak için N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün fonksiyonunu anlamak gerekir. NMDA reseptörü, iyonotropik glutamat reseptör ailesinin bir alt tipidir. NMDA reseptörü, sinaptik plastisite, yani sinapsların zamanla güçlenme veya zayıflama yeteneği için çok önemlidir. Bu özellik öğrenme ve hafıza süreçleri için gereklidir.

Diğer glutamat reseptörlerinden farklı olarak NMDA reseptörü, kalsiyum iyonlarına karşı geçirgendir ve hücre içi sinyal yollarında reseptörün benzersiz bir rol oynamasını sağlar. NMDA reseptör kanalı, dinlenim membran potansiyellerinde magnezyum iyonları (Mg^{2+}) tarafından bloke edilir. Nöronun depolarizasyonu bu bloğu ortadan kaldırır ve glutamat bağlanması kanalın açılmasını sağlar. NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, eksitotoksisite olarak bilinen bir süreç olan nörona aşırı miktarda kalsiyum iyonu akışına yol açabilir. Bu, hücre hasarına ve ölüme neden olabilir, ayrıca felç, travmatik beyin hasarı ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilir (Paoletti, Bellone, & Zhou, 2013; Traynelis ve ark., 2014). Çeşitli nörolojik süreçler ve bozukluklardaki rolü göz önüne alındığında, NMDA reseptörü ilaç geliştirme çalışmaları için bir hedeftir. Örneğin, bir NMDA reseptör antagonisti

olan memantin, orta ila şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisi için onaylanmıştır. Şekil 2'de özetlendiği gibi kinolinik asit NMDA reseptörünün aşırı ekspresyonuna neden olarak eksitotoksisite oluşturur (Stone & Perkins, 1981). Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve diğer nörodejeneratif rahatsızlıkları olan hastalarda yüksek kinolinik asit düzeyleri rapor edilmiştir (Savitz ve ark., 2015). Özellikle Alzheimer hastalığında kinolinik asit nöroinflamasyonla ilişkilendirilmiştir ve kinolinik asitin patogenezde anahtar role sahip olduğu öne sürülmüştür (Guillemin ve ark., 2003). Deney hayvanı çalışmalarında kinolinik asitin Alzheimer hastalığında arttığı rapor edilmiştir (Hestad, Alexander, Rootwelt, & Aaseth, 2022). Bununla birlikte Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada plazma kinolinik asit seviyesinin kontrol grubundan düşük olduğu rapor edilmiştir (Giil ve ark., 2017).

Kinürenin ara ürünlerinden kinolinik asitin bu negatif etkilerinin yanı sıra yapılan bir araştırmada kinerünin yolağının başka bir ürünü olan kinürenik asitin ise NMDA reseptörü antagonisti olduğu ve nöroprotektif özelliğe sahip olduğu rapor edilmiştir (Kepplinger ve ark., 2005; Platten, Nollen, Rohrig, Fallarino, & Opitz, 2019). Bu nedenle beyinde azalan kinürenik asit seviyelerinin nörodejeneratif süreçleri şiddetlendirebileceği düşünülmektedir. Kinürenik asit, kinolinik asit kaynaklı indüklenmenin ardından ortaya çıkan striatal nöronlardaki hücre iskeleti dejenerasyonunu da tersine çevirir (Pierozan ve ark., 2018). Yüksek konsantrasyonda kinürenik asit kinolinik asitin indüklemesi ile oluşan konvülsiyonları da bloke eder (Lapin, 1983). Şekil 2'de de görüldüğü gibi kinürenik asitin NMDA reseptörlerini bloklama özelliğine ek olarak biliş, ruh hali ve davranış modülasyonunda da rolü vardır. Yapılan çalışmalarda, kinürenik asitin astrositler tarafından sentezini kataliz eden KAT-II inhibisyonunun yüksek kinürenik asit seviyelerinin oluşturduğu bilişsel bozukluğu düzelttiği bildirilmiştir (Bortz, Wu, Schwarcz, & Bruno, 2017; Koshy Cherian ve ark., 2014; Potter ve ark., 2010). KAT-II enzimine sahip olmayan farelerin kontrollere kıyasla beyinde daha düşük kinürenik asit seviyeleri ve gelişmiş biliş sergilediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Liang ve ark., 2022).

ISBN: 978-625-6971-96-7



Şekil 2. Kinürenin ara metabolitlerinden bazılarının nörodejeneratif hastalıklardaki rolünü gösteren diyagram. NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü. AMPAR: α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit reseptörü.

Kinürenin yolağı ara metabolitleri nörodejeneratif hastalıkların yanı sıra psikiyatrik hastalıklarla da ilişkilidir. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda kinürenin ve kinürenik asit konsantrasyonlarının artması ile birlikte serebrospinal sıvıda ve postmortem prefrontal kortekste biriktiği bilindirilmiştir (Linderholm ve ark., 2012; Schwarcz ve ark., 2001; Wonodi ve ark., 2011). Şizofreni hastalarında kinürenik asit seviyelerinin düştüğünü rapor eden çalışmalar da mevcuttur (Kanchanatawan, Sirivichayakul, Ruxrungtham, ve ark., 2018). Şizofreni alt gruplarında da çalışmalar yapılmış ve eksiklik sendromu olmayan şizofreni hastalarında yüksek pikonilik asit ve düşük kinolinik asit seviyeleri tespit edilmiştir. Ayrıca ilginç bir şekilde eksiklik sendromu olan şizofreni hastalarında pikonilik asit, ksantürenik asit ve kinolinik asite IgA cevabın çok daha yüksek olduğu, kinürenik asit seviyelerinin ise bu hasta grubunda daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Kanchanatawan, Sirivichayakul, Carvalho, ve ark., 2018). Bunların yanı sıra yapılan kapsamlı bir derlemede şizofreni hastalarında kinürenin yolağı regülasyonundaki bozukluklar ile bazı sitokinler arasında ilişki olduğu ve bu nedenle şizofrenide kinürenin yolağı ile inflamatuar süreçlerin birlikte incelenmesinin gerekli olduğu vurgulanmıştır (Pedraz-Petrozzi, Elyamany, Rummel, & Mulert, 2020).

Kinürenin yolağı metabolitlerinin seviyesi dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda incelenmiştir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivitesi bulunan 102 çocukta yapılan bir çalışmada hasta grubundaki triptofan, kinürenin ve kinolinik asidin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, kinürenik asidin, antranilik asidin ve 3-hidroksi antranilik asidin ise anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmiştir (Evangelisti ve ark., 2017). Bu çalışmada hasta grubundaki triptofan seviyelerinin kontrollerden yüksek olması önemli bir yanlılık oluşturmaktadır çünkü kinürenin yolağının substratının triptofan olduğu düşünüldüğünde

substrat konsantrasyonunun artması bu yolakta yer alan enzimlerin aktivitesinin artmasına ve yolaktaki ara ürün konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir. Kinürenin yolağı metabolitleri seviyesi ve yolakta yer alan enzim aktivitelerinin iyi kurgulanmış çalışmalarda incelenmesine ve hastalıkların teşhis ve prognozunda bu metabolitlerin kullanımı için biyobelirteç özelliklerinin iyi tanımlanmasına ihtiyaç vardır.

Kinürenin yolağı ara metabolitlerinin nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar ile yakından ilişkisi vardır. Bu metabolitler ve enzimlerin obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres ve diğer psikiyatrik hastalıklarda incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca semptomatik olarak birbiri ile örtüşen şizofreni ve bipolar hastalarda bu ara ürünlerin ayrıcı tanıdaki faydalarının da incelenmesine ihtiyaç vardır. Sonuç olarak bu hastalıkların tedavisinde kinürenin yolağı alternatif hedefler sunabilir.

3. Böbrek Hastalıklarında Kinürenin Yolağı

Kinürenin yolağı metabolitlerinin böbrek hastalıklarındaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun en önemli nedeni böbrekle ilişkili durum (akut ya da kronik), hastalık ciddiyeti, tedavi türü ve eşlik eden komorbidite dahil birçok faktörün yolaktaki metabolitler üzerine etkisinin ya da bu metabolitlerdeki değişimin böbrek hastalığı patofizyolojisindeki rolünün kapsamlı bir şekilde incelenememiş olmasıdır.

Kinürenin yolağı metabolitlerinin en çok incelendiği böbrek hastalığı kronik böbrek yetmezliğidir. Kronik böbrek yetmezliğinde özelikle triptofan seviyesinin nasıl değiştiğini incelemek gereklidir. Daha önce yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalarında diyaliz tedavisinin (özellikle hemodiyaliz) triptofan seviyesinde (diğer esansiyel amino asitler de dahil) düşüşe neden olduğu vurgulanmıştır (Bolasco, 2020). Ayrıca kronik böbrek hastalığında ortaya çıkan metabolik asidoz da triptofan düzeyinin değişmesine neden olur (Bailey, 2005). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında yaygın bir durum olan kronik inflamasyon triptofan parçalanmasını sağlayan enzimlerin aktive edilmesine yol açar ve triptofan seviyesinde azalmaya neden olur (Debnath ve ark., 2017). Bu hastalarda tedavide kullanılan diyet kısıtlaması ve ilaçlar da triptofan düzeyinde değişime neden olabilir (Naber & Purohit, 2021).

Kronik böbrek yetmezliğinde triptofan seviyesinin azalmasına rağmen kinürenin yolağının aktive olduğu ve kinürenin, kinürenik asit, 3-hidroksi kinürenin ve kinolinik asit seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Zakrocka & Zaluska, 2022). Böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile kinürenin yolağı metabolitlerinin artışı arasında oransal bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (D. Pawlak, Tankiewicz, Matys,

ISBN: 978-625-6971-96-7

& Buczko, 2003). Aslında kinürenin, IDO ve TDO'nun substratı olan triptofan seviyesi azalırken; kinürenin ara ürünlerinin birikmesi beklenen bir durum değildir. Ancak böbrek fonksiyonlarının bozulması bu ürünlerin atılımı ve geri emiliminde bozulmaya yol açabilir ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sitokinlerin aktive olması ile bu yolak indüklenebilir. Bu hastalarda serum kinürenin metabolitlerinin ölçümüne paralel proinflamatuar sitokin seviyeleri ve idrar örneklerinin de analiz edilmesi bu sonuçların yorumlanmasına yardımcı olabilir. Böbrek hasarı oluşturulmuş deney hayvanı modellerinde kinürenin-3-monooksijenaz aktivitesinin arttığı ve bunun kinürenin seviyesindeki artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Tankiewicz, Pawlak, Topczewska-Bruns, & Buczko, 2003). Kronik böbrek hasarı sürecinde kinürenin yoluyla ilgili gözlemlenen anormalliklerin yanı sıra, triptofan metabolitleri ve kronik böbrek hasarı komplikasyonları arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Tablo 1'de bu çalışmalar ve sonuçları özetlenmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda farklı diyaliz tedavilerin etkileri de incelenmiştir. Hem hemodiyaliz hem de periton diyalizinin kinürenin yolağı metabolitleri seviyesinde düşmeye neden olduğu ancak bu düşüşün her iki tedavi biçiminde birbirinden farklı olduğu ortaya konmuştur (Mor, Kalaska, & Pawlak, 2020).

Akut böbrek hasarında da hasarın neden olduğu durumun ne olduğuna bağlı olarak kinürenin yolağı metabolitlerinde değişimler meydana gelebilir. Pokeweed mitojeni ile akut böbrek hasarı oluşturulan gebrillerde renal indolamin -2,3 dioksijenaz aktivitesi, kinürenin ve hem idrar hem de serum kinolinik asit konsantrasyonunda artış tespit edilmiştir (Saito, Crowley, Markey, & Heyes, 1993). C57BL/6 farelerde sisplatin kaynaklı akut böbrek hasarında, renal dendritik hücrelerde eksprese edilen galektin 3'ün, renal dendritik hücrelerde indolamin-2,3 dioksijenaz ve kinürenin yolunun Toll benzeri reseptör-2'ye bağımlı aktivasyonunu teşvik ederek böbrek hasarına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (D. Pawlak, Domaniewski, Mysliwiec, & Pawlak, 2010). Yapılan deney hayvanı çalışmalarında akut böbrek hasarı oluşturmak için kullanılan ajana bağlı olarak kinürenin yolağında farklı değişiklikler olduğunu söylemek mümkündür. Bu nedenle böbrek hasarı oluşturan tüm ajanların kinürenin yolağı açısından değerlendirilmesi gereklidir.

Tablo 1. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda çeşitli komplikasyonların kinürenin yolağı metabolitleri ile ilişkisi (Zakrocka & Zaluska, 2022)

Komplikasyon	**Kinürenin yol aktivitesi bozukluğu**	**Referans**
Bilişsel bozukluk	Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek plazma kinürenin seviyesi	(Karu ve ark., 2016)
Anksiyete, depresyon	Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek plazma indol-3-asetik asit seviyesi	(Karu ve ark., 2016)
Anemi	3-hidroksi kinürenin hipoksi sırasında karaciğer hepatosellüler karsinom hücrelerinden eritropoetin salınımını inhibisyonu ile ilişkisi KBH hastalarında plazma 3-OHKYN düzeyi ile hematokrit, hemoglobin ve kırmızı kan hücresi sayısı arasında negatif korelasyon Antranilik asit, eritrositlerin ozmotik direncini azaltarak hasar görmesi ile ilişkili	(D. Pawlak, Koda, Wolczynski, Mysliwiec, & Buczko, 2003)
Ateroskleroz	Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda intima media kalınlığı ile ilişkili plazma kinürenin, kinolinik asit ve kinolinikasit/kinürenin oranı Plazma kinürenin / Triptofan oranı yüksek hemodiyaliz hastalarında ortalama karotis arter intima media kalınlığı daha yüksekken, ayak bileği-brakiyal basınç indeksi düşüktür Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında hiperhomosisteinemi ve intima media kalınlığı ile pozitif ilişkili yüksek kinürenik asit ve kinürenik asit/kinürenin oranı	(Tankiewicz ve ark., 2005) (K. Pawlak, Brzosko, Mysliwiec, & Pawlak, 2009) (K. Pawlak, Mysliwiec, & Pawlak, 2010) (Kato ve ark., 2010)
Tromboz	Yüksek plazma trombomodülini ve von Willebrand faktörü ile plazma kinürenin, 3-hidroksi kinürenin ve kinolinik asit arasında pozitif korelasyon Kronik böbrek hasarlı hastalarında yüksek plazma doku faktörü düzeyi ve TF/doku faktörü inhibitörü oranı ile antranilik asit, 3-hidroksi kinürenin, kinürenin/triptofan oranı arasında pozitif korelasyon Artmış monosit kemoattraktan protein-1 konsantrasyonu ile ilişkili yüksek plazma antranilik asit seviyesi Yüksek plazmada çözünür hücreler arası adezyon molekülü-1, kinürenin ve kinürenik asit arasında ilişki	(K. Pawlak, Tankiewicz, Mysliwiec, & Pawlak, 2009) (K. Pawlak, Mysliwiec, & Pawlak, 2009) (K. Pawlak, Kowalewska, Mysliwiec, & Pawlak, 2010) (K. Pawlak, Kowalewska, Mysliwiec, & Pawlak, 2009)
Hiperfibrinoliz	Yüksek plazma kinürenin ile ilişkili yüksek çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörleri aktivitesi	(K. Pawlak, Buraczewska-Buczko, Mysliwiec, & Pawlak, 2010)
Kemik hasarı	Yüksek plazma kinürenin seviyesi subtotal 5/6 nefrektomi sıçanlarda kemik biyomekaniğinin ana parametreleri, kemik geometrisi ve kemik mineral yoğunluğu değerleri ile negatif ilişkili	(Kalaska ve ark., 2017)
Kas hasarı	Yüksek kinürenin ve kinürenik asit seviyesi, kompleks III ve IV bozukluğu nedeniyle mitokondriyal enerji transferi üzerine olumsuz etkili	(Thome ve ark., 2019)

ISBN: 978-625-6971-96-7

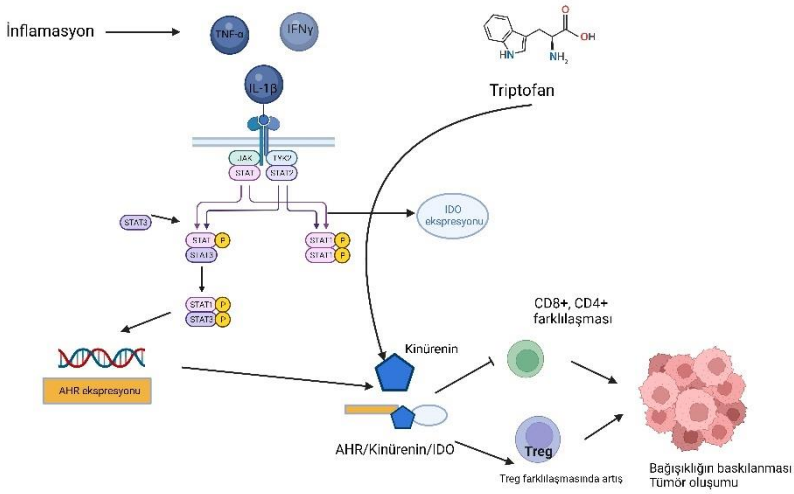
İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise akut böbrek hasarı olan kritik hastalarda idrar triptofan, kinürenin, antranilik asit, serotonin konsantrasyonu ve kinürenin/triptofan oranının anlamlı derecede düştüğü ancak idrar kinürenik asit düzeyinde ise yükselme olduğu tespit edilmiştir (Aregger ve ark., 2018). Ayrıca yüksek kinürenik asit seviyelerinin kötü prognoz, renal replasman tedavisi ve 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Dabrowski, Kocki, Pilat, Parada-Turska, & Malbrain, 2014).

Sonuç olarak böbrek fonksiyonları ile ilgili olarak kinürenin yolağını ayrıntılı şekilde inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların ortak çıktısı özellikle kronik böbrek hasarı olan hastalarda kinürenin yolağı metabolitlerinin üretiminde regülasyonun bozulduğudur. Bu metabolitlerin üretimini regüle edecek inhibitörlerin geliştirilmesi, böbrek hasarı olan hastaların tedavisinden çok bu metabolitlerin toksik etkisinin azaltılmasına ve kronik böbrek hasarı olan bireylerin yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sağlayabilir. Bu metabolitlerin konsantrasyonunu azaltmada diyalizin de tamamen etkili olmadığı göz önüne alındığında, böbrek hasarı olan bireylerde bu metabolitlerin konsantrasyonunu azaltacak girişimlerin incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

4. Kanser ve Kinürenin Yolağı

Kinürenin yolağı ile ilgili kanser üzerine yapılan çalışmalarda indolamin -2,3 dioksijenaz aktivitesi ile ilgili ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Elbette ki diğer metabolitler de kanser hastalarında ya da deney hayvanı modellerinde incelenmiştir. Tümör oluşumunun risk faktörleri ve genetik faktörler ile ilişkili kompleks bir metabolik süreç olduğu göz nüne alındığında, kinürenin yolağının da bu sürecin içeresinde yer alması kaçınılmazdır. Ayrıca kronik inflamasyonun neoplastik lezyonların disregülasyonu, proliferasyonu ve oluşumu ile yakından ilişkili olduğunu biliyoruz, inflamasyon ise kinürenin yolağını aktive etmekte ve indolamin -2,3 dioksijenaz aktivitesini artırmaktadır. Ancak çalışmalar incelendiğinde esas çarpıcı olan indolamin -2,3 dioksijenaz aktivitesi regülasyonunun kanser tedavisinde bir hedef olabileceği iddiasıdır (Abd El-Fattah, 2022). Bu iddiayı kuvvetlendirecek çalışmalar mevcuttur (Ala, 2021). Ayrıca kinürenin yolağı ara metabolitlerinden bazılarının kanser risk faktörlerinden etkilendiği ve bu ara ürünlerin kanser risk faktörlerinin tümör oluşumuna aracılık edebileceği iddia edilmiştir, örneğin tümör oluşumu için bir risk faktörü olan sigara içiminin indolamin -2,3 dioksijenaz aktivitesini düşürdüğü rapor edilmiştir ki bu düşüşün sigaranın immunstimulasyon etkisinden kaynaklandığı varsayılmaktadır (Pertovaara ve ark., 2006). İnflamasyon ve tümör oluşumu arasındaki ilişkide indolamin-2,3 dioksijenazın önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Özellikle bazı proinflamatuar sitokinlerin JAK/STAT sinyalini aktive etmesi ile hem indolamin-2,3 dioksijenaz

aktivitesinin arttığı hem de aril hidrokarbon reseptörünün (ARH) aktive olduğu ve ARH/kinürenin/indolamin-2,3 dioksijenaz etkisi ile CD8+ ve CD4+ farklılaşmasını inhibe ederek tümör oluşumuna olanak sağladığı belirtilmiştir (Şeklil 3). Çeşitli kanser tiplerinde de çalışmalarda indolamin -2,3 dioksijenaz aktivitesinin bozulduğu tespit edilmiştir. Akciğer kanseri hastalarında indolamin -2,3 dioksijenaz aktivitesinin arttığı ve hastalık evresi için iyi bir prediktör olabileceği rapor edilmiştir (Suzuki ve ark., 2010). Meme kanseri hastaları, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış kinürenin ve triptofan seviyeleri tespit edilmiştir (Onesti ve ark., 2019). Özellikle kinürenin, triptofan seviyeleri ve indolamin -2,3 dioksijenaz aktivitesinin yaygın kanser tiplerindeki değişimini alt başlıklar halinde inceleyelim.



Şekil 3. İnflamasyon, kinürenin yolağı ve tümör oluşumu arasındaki ilişki. IDO: İndolamin-2,3 dioksijenaz, AHR: Aril hidrokarbon reseptör

4.1 Meme Kanseri ve Kinürenin Yolağı

Meme kanserinde indolamin -2,3 dioksijenaz aktivitesi ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Yapılan bir çalışmada indolamin -2,3 dioksijenaz ekspresyonunun meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Wei ve ark., 2018). Meme kanserinin ileri evrelerinde indolamin -2,3 dioksijenaz ekspresyonunun daha yüksek olduğu ayrıca FOXP3+ hücre popülasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Isla Larrain ve ark., 2014; Yu ve ark., 2011). Meme kanseri olgularında kinürenin monooksijenaz aktivitesinde de değişim ol-

duğu rapor edilmiştir. Triple negatif insan meme kanserinde kinürenin monooksijenaz ekspresyonunun komşu meme dokularından çok daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Deney hayvanı çalışmasında ise triple negatif meme kanseri taşıyan kinürenin monooksijenaz aktivitesi olmayan farelerde akciğer metastazının daha az olduğu ve hayatta kalma süresinin uzadığı rapor edilmiştir (Huang ve ark., 2020).

Özetle meme kanserinde indolamin -2,3 dioksijenaz ekspresyonu kötü prognoz, artan mikrodamar yoğunluğu ve hastalığın ilerlemesi ile bağlantılıdır. Dirençli meme kanseri vakalarında indolamin -2,3 dioksijenaz aktivitesi inhibisyonu üzerine araştırmalar, literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

4.2 Akciğer Kanseri ve Kinürenin Yolağı

Kinurenin yolağına yönelik araştırmalar, bu yolağın küçük hücreli olmayan akciğer karsinomunda (KHOAK) önemini vurgulamıştır. KHOAK ile ilgili yapılan çalışmalar, indolamin -2,3 dioksijenaz ekspresyonunun arttığını göstermektedir (Volaric ve ark., 2018). Yüksek indolamin -2,3 dioksijenaz ekspresyonu, azalmış kanser hücresi farklılaşmasıyla ilişkilidir ve sıklıkla akciğer adenokarsinomunun agresif formlarında görülür (Mandarano ve ark., 2019). Çalışmalar, akciğer kanserinde artan serum kinürenin/triptofan oranının hastalığın prognozu ile uyumlu olduğunu göstermiştir (Suzuki ve ark., 2010). Ayrıca bu oranın kemoterapi tedavisi ile arttığı ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Creelan ve ark., 2013). Yapılan deney hayvanı çalışmalarında, indolamin -2,3 dioksijenaz inhibitörleri ile akciğer tümör boyutlarının azaltılmasında ve anti-PD-L1 tedavilerinin etkinliğinin arttırılmasında umut vaat eden sonuçlar elde edilmiştir (Spahn ve ark., 2015; Yang ve ark., 2013). Ek olarak, KHOAK hastalarında daha yüksek kinürenin/triptofan oranı, nivolumab gibi tedavilere karşı dirençli gösterebilir (Botticelli ve ark., 2018). Akciğer kanseri örneklerinde P53 ekspresyonu ile indolamin -2,3 dioksijenaz ekspresyonu arasında ters bir ilişkinin olduğuna dair kanıtlar da vardır (Tang ve ark., 2017). Önceki çalışmalar indolamin -2,3 dioksijenaz ve COX-2 arasındaki etkileşimi vurgulayarak potansiyel terapötik yollar önermiştir (Lee ve ark., 2009). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçları özetleyecek olursak indolamin -2,3 dioksijenaz inhibitörlerinin tümör boyutlarını azaltma ve diğer tedavilerin etkinliğini arttırma potansiyeli olduğu söyleyebiliriz.

4.3 Mide Kanser ve Kinürenin yolağı

Mide kanseri olgularında triptofan bağlamında çalışmalar daha eskiye dayanmaktadır. Mide kanseri olan bireylerin mide sıvısındaki triptofan seviyesinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğu bildirilmiştir (Deng ve ark., 2011). Mide sıvında

triptofan artışları göz önünde bulundurularak yapılan bir başka çalışmada mide kanseri olan bireylerde triptofan ve kinürenin seviyesinin gastritli bireylerden yaklaşık 100 kat daha fazla olduğu ve bu iki hastalığın ayrımında önemli bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (Choi, Park, Song, Lee, & Jung, 2016). Geniş örneklem büyüklüğü ile mide kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların yarısında indolamin -2,3 dioksijenaz pozitif kanser hücresi belirlenmiştir. Ayrıca yüksek indolamin-2,3 dioksijenaz ekspresyonu T Reg hücrelerinin aktivasyonu aracılığıyla mide kanserinin kötü prognozu ve immün-tolerans artışı ile ilişkilendirilmiştir (Nishi ve ark., 2018). Ayrıca indolamin-2,3 dioksijenazın mide kanseri için bağımsız bir prognoz faktörü olduğunu ve 3 ve 5 yıllık hayatta kalma oranını tahmin edebileceğini bildirmiştir (Liu ve ark., 2016). Mide kanseri bağlamında kinürenin yolağı ile ilgili çalışmaların çoğu indolamin-2,3 dioksijenaz üzerinde yoğunlaşmıştır. Yine indolamin-2,3 dioksijenaz ekspiresyonunun artışı ile immun supresyonun bozulduğu ve bunun da kanser hücrelerinin proliferasyonu ve metastazını hızlandırdığı hipotezi öne sürülmüştür.

4.4 Diğer Kanser Türleri ve Kinürenin Yolağı

Kolorektal kanser, prostat kanseri, renal hücre karsinomu, hepatoselüler karsinom, glioma, melanoma, osteokarsinom ve tirodi karsinomu dahil birçok kanser tipinde kinürenin yolağı enzimleri ve ara metabolitlerin bir kısmı çalışılmıştır (Ala, 2021). Bu kanser tiplerinde yapılan çalışmaların çoğunda ortak bulgu indolamin-2,3 dioksijenaz ekspresyonunun arttığıdır.

Sonuç olarak kinürenin yolağındaki anormalliklerin farklı kanser türlerinde bağışıklık yanıtını belirgin şekilde azalttığı söylenebilir. Ayrıca bazı kanser tiplerinde indolamin-2,3 dioksijenazın prediktif değerinin de olduğu gösterilmiştir. Ancak burada kinürenin ara metabolitleri ve enzimleri ile ilgili çalışmaların indolamin-2,3 dioksijenaz üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir ve pikonilik asit, kinürenik asit ve kinolinik asit gibi diğer metabolitleri içeren çalışmaların da yapılması gerekmektedir. Ayrıca bu metabolik yolaktaki bozukluğun kanser için bir risk faktörü olup olmadığının da incelenmesi gerekmektedir. Bu yolakta hastalık esnasında meydana gelen düzensizliğin tekrar modülasyonu kanser tedavisi için bir tedavi seçeneği olmayabilir ancak radyoterapi ve kemoterapi gören hastalarda bağışıklık sisteminin tekrar regülasyonuna aracılık edip edemeyeceği de araştırmaya değer bir konudur.

ISBN: 978-625-6971-96-7

5. Diyabet ve Kinürenin Yolağı

5.1 Tip 1 Diyabet ve Kinürenin Yolağı

Tip 1 diyabette kinürenin yolağı metabolitlerini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde öncelikle yine inflamasyon üzerinden bağlantı kurulduğu göze çarpmaktadır. Pankreatik islet hücrelerine inflamatuar sitokin (örn. IFN-γ ve TNF-α) uygulandığı zaman hücrelerde kinürenin ve kinürenik asit konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir (Garcia-Contreras ve ark., 2017). *In vivo* çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tip 1 diyabetli 56 çocukta yapılan bir çalışmada idrar kinürenin seviyesinin arttığı bildirilmiştir ancak bu çalışmada hem kan örneklerinde analiz yapılmamış hem de diğer kinürenin metabolitleri incelenmemiştir (Galderisi ve ark., 2018). Dikkat çekici başka bir çalışmada da insülin tedavisi gören 34 hastada triptofan ve kinürenin düşük seviyeleri tespit edilmiştir ve çalışma sonucunda insülin tedavisinin kinürenin seviyesini düşürdüğü iddia edilmiştir (Gurcu ve ark., 2020). Tip 1 diyabette genetik faktörün önemi göz önüne alındığında kinürenin yolağındaki enzimlerin genetik varyantlarının da incelenmesi ilginç sonuçların elde edilmesine neden olabilir. Bu alanda yapılan bir çalışmada 165 tip 1 diyabetli gençte indolamin-2,3 dioksijenaz varyantı tespit edilmiştir ve bu da azalan kinürenin seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (Orabona ve ark., 2018). Son olarak, Tip 1 Diyabetli 175 anne-çocuk çifti ve 552 kontrol çifti üzerinde yapılan karşılaştırmalı bir çalışma, göbek kordon kanındaki kinürenin/triptofan oranı ile hamilelik öncesi anne obezitesi arasında bir bağlantı olduğunu rapor etmiştir (Vistnes ve ark., 2018). Tip 1 diyabetli hastalarda kinürenin yolağının araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Özellikle bu hasta grubunda diğer ara ürünlerin de incelenmesi ve yolaktaki değişikliğin tam olarak aydınlatılması literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

5.2 Tip 2 Diyabet ve Kinürenin Yolağı

Tip 2 diyabet hastalarında kinürenin metabolizmasının incelendiği çalışmalarda genel bulgu triptofan seviyesinin azaldığı ve kinürenin seviyesinin arttığıdır (Koziel & Urbanska, 2023). Bu durumun nedeni Tip 2 diyabetli hastalarda yaygın olarak görülen kronik stres ve kronik düşük seviyedeki inflamasyonun kinüreninaz enzimini indüklemesi olabilir (Oxenkrug, 2015). Geniş katılımcı ile yapılan bir metabolomik çalışmasında kinürenik asit seviyesinin hem azalmış insülin sekresyonu hem de insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Vangipurapu, Fernandes Silva, Kuulasmaa, Smith, & Laakso, 2020). Bu alandaki önemli bir çalışmada ise 9180 katılımcıya ulaşılmışve çalışma sonucunda triptofan, kinürenin, kinürenik asit ve kinolinik asit seviyelerinin artmış tip 2 diyabet riski ile iliş-

kili olduğu ortaya konmuştur (Qi ve ark., 2022). İlginç bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalara egzersiz uygulanması ile birlikte plazma kinürenik asit seviyesinin arttığı ve kinürenin seviyesinin azaldığı bildirilmiş ve çalışma sonunda egzersizin yararlı etkilerine bu yolağın aracılık edebileceği iddia edilmiştir (Mudry ve ark., 2016).

Gestasyonel diyabette kinürenin yolağı ile ilgili çalışma henüz yapılmamıştır. Gebelikte kinürenin yolağı ve komplikasyon gelişimi ile ilişkisinin incelenmesi önem arz etmektedir.

Sonuç olarak kinürenin yolağının düzensizliği ve diyabet arasında yakın ilişki olduğunu söylemek yanlış olmaz. Diyabet komplikasyonları ve kinürenin yolağı arasındaki ilişkiyi inceleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Kinürenin yolağı ve metabolitleri keşfedildikten sonra koroner arter hastalığından COVID-19'a kadar daha birçok farklı hastalıkta incelenmiş ve bu çalışmaların genelinde bu yolağın regülasyonunda bozukluğa bağlı olarak kinürenin seviyesinde artış ya da azalış rapor edilmiştir (Cihan ve ark., 2022; Gaspar ve ark., 2021). Sonuç olarak, kinürenin yolu, nöroproteksiyondan nörotoksisiteye ve metabolik düzenlemeden immün modülasyona kadar değişen roller oynayan metabolitleri ile çeşitli hastalıklarla karmaşık bir şekilde bağlantılıdır. Bu yolun nüanslarını anlamak, çok çeşitli durumlar için potansiyel tedavi yolları, prediktif değere sahip biyobelirteçler, prognoz belirteci ve risk faktörlerinin belirlenmesine olanak sağlayacaktır. Bu bölümü okuyan araştırmacıların konu ile alakalı yeni çalışma alanları bulacağını umut ediyorum.

Kaynaklar

Abd El-Fattah, E. E. (2022). IDO/kynurenine pathway in cancer: possible therapeutic approaches. *J Transl Med*, *20*(1), 347. doi:10.1186/s12967-022-03554-w

Agudelo, L. Z., Femenia, T., Orhan, F., Porsmyr-Palmertz, M., Goiny, M., Martinez-Redondo, V., . . . Ruas, J. L. (2014). Skeletal muscle PGC-1alpha1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*, *159*(1), 33-45. doi:10.1016/j.cell.2014.07.051

Ala, M. (2021). The footprint of kynurenine pathway in every cancer: a new target for chemotherapy. *European Journal of Pharmacology*, *896*, 173921. doi:10.1016/j.ejphar.2021.173921

Aregger, F., Uehlinger, D. E., Fusch, G., Bahonjic, A., Pschowski, R., Walter, M., & Schefold, J. C. (2018). Increased urinary excretion of kynurenic acid is associated

with non-recovery from acute kidney injury in critically ill patients. *Bmc Nephrology, 19*. doi:10.1186/s12882-018-0841-5

Bailey, J. L. (2005). Metabolic acidosis: An unrecognized cause of morbidity in the patient with chronic kidney disease. *Kidney International, 68*, S15-S23. doi:Doi 10.1016/S0085-2538(15)51228-3

Bedel, H., Coşkun, A., & Coşkun, U. (2018). Kynurenine Pathway and Related Neurodegenerative Disorders. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology, 13*(2), 35-46. doi:10.5336/neuro.2018-60154

Bolasco, P. (2020). Hemodialysis-Nutritional Flaws in Diagnosis and Prescriptions. Could Amino Acid Losses be the Sharpest "Sword of Damocles"? *Nutrients, 12*(6). doi:10.3390/nu12061773

Bortz, D. M., Wu, H. Q., Schwarcz, R., & Bruno, J. P. (2017). Oral administration of a specific kynurenic acid synthesis (KAT II) inhibitor attenuates evoked glutamate release in rat prefrontal cortex. *Neuropharmacology, 121*, 69-78. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.04.023

Botticelli, M., Ciabattoni, L., Ferracuti, F., Monteriù, A., Pizzuti, S., & Romano, S. (2018, 2-5 Sept. 2018). *A Smart Home Services Demonstration: Monitoring, Control and Security Services Offered to the User.* Paper presented at the 2018 IEEE 8th International Conference on Consumer Electronics - Berlin (ICCE-Berlin).

Choi, J. M., Park, W. S., Song, K. Y., Lee, H. J., & Jung, B. H. (2016). Development of simultaneous analysis of tryptophan metabolites in serum and gastric juice - an investigation towards establishing a biomarker test for gastric cancer diagnosis. *Biomed Chromatogr, 30*(12), 1963-1974. doi:10.1002/bmc.3773

Cihan, M., Dogan, O., Ceran Serdar, C., Altuncekic Yildirim, A., Kurt, C., & Serdar, M. A. (2022). Kynurenine pathway in Coronavirus disease (COVID-19): Potential role in prognosis. *J Clin Lab Anal, 36*(3), e24257. doi:10.1002/jcla.24257

Creelan, B. C., Antonia, S., Bepler, G., Garrett, T. J., Simon, G. R., & Soliman, H. H. (2013). Indoleamine 2,3-dioxygenase activity and clinical outcome following induction chemotherapy and concurrent chemoradiation in Stage III non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology, 2*(3), e23428. doi:10.4161/onci.23428

Dabrowski, W., Kocki, T., Pilat, J., Parada-Turska, J., & Malbrain, M. L. N. G. (2014). Changes in Plasma Kynurenic Acid Concentration in Septic Shock Patients Undergoing Continuous Veno-Venous Haemofiltration. *Inflammation, 37*(1), 223-234. doi:10.1007/s10753-013-9733-9

Debnath, S., Velagapudi, C., Redus, L., Thameem, F., Kasinath, B., Hura, C. E., . . . O'Connor, J. C. (2017). Tryptophan Metabolism in Patients With Chronic Kidney Disease Secondary to Type 2 Diabetes: Relationship to Inflammatory Markers. *Int J Tryptophan Res, 10*, 1178646917694600. doi:10.1177/1178646917694600

Deng, K., Lin, S., Zhou, L., Geng, Q., Li, Y., Xu, M., & Na, R. (2011). Three aromatic amino acids in gastric juice as potential biomarkers for gastric malignancies. *Anal Chim Acta, 694*(1-2), 100-107. doi:10.1016/j.aca.2011.03.053

Esmaeili, S., Ghobadi, N., Akbari, V., Moradi, S., Shahlaie, M., Ghobadi, S., . . . Khodarahmi, R. (2020). Pyridine-2,3-dicarboxylate, quinolinic acid, induces 1N4R Tau amyloid aggregation in vitro: Another evidence for the detrimental effect of the inescapable endogenous neurotoxin. *Chemico-Biological Interactions, 315*. doi:ARTN 108884 10.1016/j.cbi.2019.108884

Evangelisti, M., De Rossi, P., Rabasco, J., Donfrancesco, R., Lionetto, L., Capi, M., . . . Villa, M. P. (2017). Changes in serum levels of kynurenine metabolites in paediatric patients affected by ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry, 26*(12), 1433-1441. doi:10.1007/s00787-017-1002-2

Galderisi, A., Pirillo, P., Moret, V., Stocchero, M., Gucciardi, A., Perilongo, G., . . . Baraldi, E. (2018). Metabolomics reveals new metabolic perturbations in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes, 19*(1), 59-67. doi:10.1111/pedi.12524

Garcia-Contreras, M., Tamayo-Garcia, A., Pappan, K. L., Michelotti, G. A., Stabler, C. L., Ricordi, C., & Buchwald, P. (2017). Metabolomics Study of the Effects of Inflammation, Hypoxia, and High Glucose on Isolated Human Pancreatic Islets. *J Proteome Res, 16*(6), 2294-2306. doi:10.1021/acs.jproteome.7b00160

Gaspar, R., Halmi, D., Demjan, V., Berkecz, R., Pipicz, M., & Csont, T. (2021). Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Front Immunol, 12*, 768560. doi:10.3389/fimmu.2021.768560

Giil, L. M., Midttun, O., Refsum, H., Ulvik, A., Advani, R., Smith, A. D., & Ueland, P. M. (2017). Kynurenine Pathway Metabolites in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis, 60*(2), 495-504. doi:10.3233/JAD-170485

Guillemin, G. J. (2012). Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *Febs Journal, 279*(8), 1356-1365. doi:10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x

Guillemin, G. J., Williams, K. R., Smith, D. G., Smythe, G. A., Croitoru-Lamoury, J., & Brew, B. J. (2003). Quinolinic acid in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism, 527*, 167-176.

Gurcu, S., Girgin, G., Yorulmaz, G., Kilicarslan, B., Efe, B., & Baydar, T. (2020). Neopterin and biopterin levels and tryptophan degradation in patients with diabetes. *Sci Rep, 10*(1), 17025. doi:10.1038/s41598-020-74183-w

Hestad, K., Alexander, J., Rootwelt, H., & Aaseth, J. O. (2022). The Role of Tryptophan Dysmetabolism and Quinolinic Acid in Depressive and Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules, 12*(7). doi:10.3390/biom12070998

Huang, T. T., Tseng, L. M., Chen, J. L., Chu, P. Y., Lee, C. H., Huang, C. T., . . . Liu, C. Y. (2020). Kynurenine 3-monooxygenase upregulates pluripotent genes

through beta-catenin and promotes triple-negative breast cancer progression. *EBioMedicine, 54*, 102717. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102717

Isla Larrain, M. T., Rabassa, M. E., Lacunza, E., Barbera, A., Cretón, A., Segal-Eiras, A., & Croce, M. V. (2014). IDO is highly expressed in breast cancer and breast cancer-derived circulating microvesicles and associated to aggressive types of tumors by in silico analysis. *Tumor Biology, 35*, 6511-6519.

Kalaska, B., Pawlak, K., Domaniewski, T., Oksztulska-Kolanek, E., Znorko, B., Roszczenko, A., . . . Pawlak, D. (2017). Elevated Levels of Peripheral Kynurenine Decrease Bone Strength in Rats with Chronic Kidney Disease. *Front Physiol, 8*, 836. doi:10.3389/fphys.2017.00836

Kanchanatawan, B., Sirivichayakul, S., Carvalho, A. F., Anderson, G., Galecki, P., & Maes, M. (2018). Depressive, anxiety and hypomanic symptoms in schizophrenia may be driven by tryptophan catabolite (TRYCAT) patterning of IgA and IgM responses directed to TRYCATs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 80*(Pt C), 205-216. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.06.033

Kanchanatawan, B., Sirivichayakul, S., Ruxrungtham, K., Carvalho, A. F., Geffard, M., Ormstad, H., . . . Maes, M. (2018). Deficit, but Not Nondeficit, Schizophrenia Is Characterized by Mucosa-Associated Activation of the Tryptophan Catabolite (TRYCAT) Pathway with Highly Specific Increases in IgA Responses Directed to Picolinic, Xanthurenic, and Quinolinic Acid. *Mol Neurobiol, 55*(2), 1524-1536. doi:10.1007/s12035-017-0417-6

Karu, N., McKercher, C., Nichols, D. S., Davies, N., Shellie, R. A., Hilder, E. F., & Jose, M. D. (2016). Tryptophan metabolism, its relation to inflammation and stress markers and association with psychological and cognitive functioning: Tasmanian Chronic Kidney Disease pilot study. *BMC Nephrol, 17*(1), 171. doi:10.1186/s12882-016-0387-3

Kato, A., Suzuki, Y., Suda, T., Suzuki, M., Fujie, M., Takita, T., . . . Hishida, A. (2010). Relationship between an increased serum kynurenine/tryptophan ratio and atherosclerotic parameters in hemodialysis patients. *Hemodial Int, 14*(4), 418-424. doi:10.1111/j.1542-4758.2010.00464.x

Kepplinger, B., Baran, H., Kainz, A., Ferraz-Leite, H., Newcombe, J., & Kalina, P. (2005). Age-related increase of kynurenic acid in human cerebrospinal fluid - IgG and beta2-microglobulin changes. *Neurosignals, 14*(3), 126-135. doi:10.1159/000086295

Koshy Cherian, A., Gritton, H., Johnson, D. E., Young, D., Kozak, R., & Sarter, M. (2014). A systemically-available kynurenine aminotransferase II (KAT II) inhibitor restores nicotine-evoked glutamatergic activity in the cortex of rats. *Neuropharmacology, 82*, 41-48. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.03.004

Koziel, K., & Urbanska, E. M. (2023). Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus-Novel Pharmacological Target? *Cells, 12*(3). doi:10.3390/cells12030460

Lapin, I. P. (1983). Antagonism of kynurenine-induced seizures by picolinic, kynurenic and xanthurenic acids. *Journal of Neural Transmission, 56*(2-3), 177-185. doi:10.1007/BF01243276

Lee, S. Y., Choi, H. K., Lee, K. J., Jung, J. Y., Hur, G. Y., Jung, K. H., . . . In, K. H. (2009). The immune tolerance of cancer is mediated by IDO that is inhibited by COX-2 inhibitors through regulatory T cells. *Journal of immunotherapy, 32*(1), 22-28.

Liang, Y., Xie, S., He, Y., Xu, M., Qiao, X., Zhu, Y., & Wu, W. (2022). Kynurenine Pathway Metabolites as Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Dis Markers, 2022*, 9484217. doi:10.1155/2022/9484217

Linderholm, K. R., Skogh, E., Olsson, S. K., Dahl, M. L., Holtze, M., Engberg, G., . . . Erhardt, S. (2012). Increased Levels of Kynurenine and Kynurenic Acid in the CSF of Patients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 38*(3), 426-432. doi:10.1093/schbul/sbq086

Liu, H., Shen, Z., Wang, Z., Wang, X., Zhang, H., Qin, J., . . . Sun, Y. (2016). Increased expression of IDO associates with poor postoperative clinical outcome of patients with gastric adenocarcinoma. *Sci Rep, 6*, 21319. doi:10.1038/srep21319

Mandarano, M., Bellezza, G., Belladonna, M. L., Van den Eynde, B. J., Chiari, R., Vannucci, J., . . . Sidoni, A. (2019). Assessment of TILs, IDO-1, and PD-L1 in resected non-small cell lung cancer: an immunohistochemical study with clinicopathological and prognostic implications. *Virchows Archiv, 474*(2), 159-168. doi:10.1007/s00428-018-2483-1

Mandi, Y., & Vecsei, L. (2012). The kynurenine system and immunoregulation. *Journal of Neural Transmission, 119*(2), 197-209. doi:10.1007/s00702-011-0681-y

Mor, A., Kalaska, B., & Pawlak, D. (2020). Kynurenine Pathway in Chronic Kidney Disease: What's Old, What's New, and What's Next? *Int J Tryptophan Res, 13*, 1178646920954882. doi:10.1177/1178646920954882

Mudry, J. M., Alm, P. S., Erhardt, S., Goiny, M., Fritz, T., Caidahl, K., . . . Wallberg-Henriksson, H. (2016). Direct effects of exercise on kynurenine metabolism in people with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev, 32*(7), 754-761. doi:10.1002/dmrr.2798

Naber, T., & Purohit, S. (2021). Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. *Nutrients, 13*(9). doi:10.3390/nu13093277

Nishi, M., Yoshikawa, K., Higashijima, J., Tokunaga, T., Kashihara, H., Takasu, C., . . . Shimada, M. (2018). The Impact of Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) Expression on Stage III Gastric Cancer. *Anticancer Res, 38*(6), 3387-3392. doi:10.21873/anticanres.12605

Onesti, C. E., Boemer, F., Josse, C., Leduc, S., Bours, V., & Jerusalem, G. (2019). Tryptophan catabolism increases in breast cancer patients compared to healthy controls without affecting the cancer outcome or response to chemotherapy. *J Transl Med, 17*(1), 239. doi:10.1186/s12967-019-1984-2

Orabona, C., Mondanelli, G., Pallotta, M. T., Carvalho, A., Albini, E., Fallarino, F., . . . Grohmann, U. (2018). Deficiency of immunoregulatory indoleamine 2,3-dioxygenase 1in juvenile diabetes. *JCI Insight, 3*(6). doi:10.1172/jci.insight.96244

Oxenkrug, G. F. (2015). Increased Plasma Levels of Xanthurenic and Kynurenic Acids in Type 2 Diabetes. *Mol Neurobiol, 52*(2), 805-810. doi:10.1007/s12035-015-9232-0

Paoletti, P., Bellone, C., & Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience, 14*(6), 383-400. doi:10.1038/nrn3504

Pawlak, D., Domaniewski, T., Mysliwiec, M., & Pawlak, K. (2010). The Kynurenines Are Associated with Oxidative Stress, Inflammation and the Prevalence of Cardiovascular Disease in Patients with End-Stage Renal Disease. *Atherosclerosis Supplements, 11*(2), 41-41. doi:Doi 10.1016/S1567-5688(10)70186-0

Pawlak, D., Koda, M., Wolczynski, S., Mysliwiec, M., & Buczko, W. (2003). Mechanism of inhibitory effect of 3-hydroxykynurenine on erythropoiesis in patients with renal insufficiency. *Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism, 527*, 375-380. doi:10.1007/978-1-4615-0135-0_43

Pawlak, D., Tankiewicz, A., Matys, T., & Buczko, W. (2003). Peripheral distribution of kynurenine metabolites and activity of kynurenine pathway enzymes in renal failure. *Journal of Physiology and Pharmacology, 54*(2), 175-189.

Pawlak, K., Brzosko, S., Mysliwiec, M., & Pawlak, D. (2009). Kynurenine, quinolinic acid--the new factors linked to carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis, 204*(2), 561-566. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.002

Pawlak, K., Buraczewska-Buczko, A., Mysliwiec, M., & Pawlak, D. (2010). Hyperfibrinolysis, uPA/suPAR system, kynurenines, and the prevalence of cardiovascular disease in patients with chronic renal failure on conservative treatment. *Am J Med Sci, 339*(1), 5-9. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181b922a4

Pawlak, K., Kowalewska, A., Mysliwiec, M., & Pawlak, D. (2009). Kynurenine and its metabolites--kynurenic acid and anthranilic acid are associated with soluble

endothelial adhesion molecules and oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Am J Med Sci, 338*(4), 293-300. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181aa30e6

Pawlak, K., Kowalewska, A., Mysliwiec, M., & Pawlak, D. (2010). 3-hydroxyanthranilic acid is independently associated with monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2) and macrophage inflammatory protein-1beta (CCL4) in patients with chronic kidney disease. *Clin Biochem, 43*(13-14), 1101-1106. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.06.008

Pawlak, K., Mysliwiec, M., & Pawlak, D. (2009). Hypercoagulability is independently associated with kynurenine pathway activation in dialysed uraemic patients. *Thromb Haemost, 102*(1), 49-55. doi:10.1160/TH08-10-0696

Pawlak, K., Mysliwiec, M., & Pawlak, D. (2010). Kynurenine pathway - a new link between endothelial dysfunction and carotid atherosclerosis in chronic kidney disease patients. *Adv Med Sci, 55*(2), 196-203. doi:10.2478/v10039-010-0015-6

Pawlak, K., Tankiewicz, J., Mysliwiec, M., & Pawlak, D. (2009). Tissue factor/its pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis, 20*(7), 590-594. doi:10.1097/MBC.0b013e32832da16d

Pedraz-Petrozzi, B., Elyamany, O., Rummel, C., & Mulert, C. (2020). Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia - a systematic review. *J Neuroinflammation, 17*(1), 56. doi:10.1186/s12974-020-1721-z

Pertovaara, M., Heliovaara, M., Raitala, A., Oja, S. S., Knekt, P., & Hurme, M. (2006). The activity of the immunoregulatory enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase is decreased in smokers. *Clin Exp Immunol, 145*(3), 469-473. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03166.x

Pierozan, P., Biasibetti-Brendler, H., Schmitz, F., Ferreira, F., Pessoa-Pureur, R., & Wyse, A. T. S. (2018). Kynurenic Acid Prevents Cytoskeletal Disorganization Induced by Quinolinic Acid in Mixed Cultures of Rat Striatum. *Mol Neurobiol, 55*(6), 5111-5124. doi:10.1007/s12035-017-0749-2

Platten, M., Nollen, E. A. A., Rohrig, U. F., Fallarino, F., & Opitz, C. A. (2019). Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery, 18*(5), 379-401. doi:10.1038/s41573-019-0016-5

Potter, M. C., Elmer, G. I., Bergeron, R., Albuquerque, E. X., Guidetti, P., Wu, H. Q., & Schwarcz, R. (2010). Reduction of endogenous kynurenic acid formation enhances extracellular glutamate, hippocampal plasticity, and cognitive behavior. *Neuropsychopharmacology, 35*(8), 1734-1742. doi:10.1038/npp.2010.39

Qi, Q., Li, J., Yu, B., Moon, J. Y., Chai, J. C., Merino, J., . . . Kaplan, R. C. (2022). Host and gut microbial tryptophan metabolism and type 2 diabetes: an integrative analysis of host genetics, diet, gut microbiome and circulating metabolites in cohort studies. *Gut, 71*(6), 1095-1105. doi:10.1136/gutjnl-2021-324053

Saito, K., Crowley, J. S., Markey, S. P., & Heyes, M. P. (1993). A Mechanism for Increased Quinolinic Acid Formation Following Acute Systemic Immune Stimulation. *Journal of Biological Chemistry, 268*(21), 15496-15503.

Savitz, J. (2020). The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry, 25*(1), 131-147. doi:10.1038/s41380-019-0414-4

Savitz, J., Drevets, W. C., Smith, C. M., Victor, T. A., Wurfel, B. E., Bellgowan, P. S. F., . . . Dantzer, R. (2015). Putative Neuroprotective and Neurotoxic Kynurenine Pathway Metabolites Are Associated with Hippocampal and Amygdalar Volumes in Subjects with Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology, 40*(2), 463-471. doi:10.1038/npp.2014.194

Schwarcz, R., Rassoulpour, A., Wu, H. Q., Medoff, D., Tamminga, C. A., & Roberts, R. C. (2001). Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biological Psychiatry, 50*(7), 521-530. doi:Doi 10.1016/S0006-3223(01)01078-2

Schwarcz, R., & Stone, T. W. (2017). The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology, 112*, 237-247. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.08.003

Spahn, J., Peng, J., Lorenzana, E., Kan, D., Hunsaker, T., Segal, E., . . . Kelley, S. (2015). Improved anti-tumor immunity and efficacy upon combination of the IDO1 inhibitor GDC-0919 with anti-PD-l1 blockade versus anti-PD-l1 alone in preclinical tumor models. *Journal for immunotherapy of cancer, 3*, 1-1.

Stone, T. W., & Perkins, M. N. (1981). Quinolinic Acid - a Potent Endogenous Excitant at Amino-Acid Receptors in Cns. *European Journal of Pharmacology, 72*(4), 411-412. doi:Doi 10.1016/0014-2999(81)90587-2

Suzuki, Y., Suda, T., Furuhashi, K., Suzuki, M., Fujie, M., Hahimoto, D., . . . Chida, K. (2010). Increased serum kynurenine/tryptophan ratio correlates with disease progression in lung cancer. *Lung Cancer, 67*(3), 361-365. doi:10.1016/j.lungcan.2009.05.001

Tang, D., Yue, L., Yao, R., Zhou, L., Yang, Y., Lu, L., & Gao, W. (2017). P53 prevent tumor invasion and metastasis by down-regulating IDO in lung cancer. *Oncotarget, 8*(33), 54548-54557. doi:10.18632/oncotarget.17408

Tankiewicz, A., Pawlak, D., Pawlak, K., Szewc, D., Mysliwiec, M., & Buczko, W. (2005). Anthranilic acid-uraemic toxin damaged red cell's membrane. *Int Urol Nephrol, 37*(3), 621-627. doi:10.1007/s11255-005-0395-x

Tankiewicz, A., Pawlak, D., Topczewska-Bruns, J., & Buczko, W. (2003). Kidney and liver kynurenine pathway enzymes in chronic renal failure. *Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism, 527*, 409-414. doi:10.1007/978-1-4615-0135-0_48

Thome, T., Salyers, Z. R., Kumar, R. A., Hahn, D., Berru, F. N., Ferreira, L. F., . . . Ryan, T. E. (2019). Uremic metabolites impair skeletal muscle mitochondrial energetics through disruption of the electron transport system and matrix dehydrogenase activity. *Am J Physiol Cell Physiol, 317*(4), C701-C713. doi:10.1152/ajpcell.00098.2019

Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., . . . Dingledine, R. (2014). Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function (vol 62, pg 405, 2010). *Pharmacological Reviews, 66*(4), 1141-1141. doi:10.1124/pr.113.002451err

Vangipurapu, J., Fernandes Silva, L., Kuulasmaa, T., Smith, U., & Laakso, M. (2020). Microbiota-Related Metabolites and the Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care, 43*(6), 1319-1325. doi:10.2337/dc19-2533

Vistnes, M., Tapia, G., Marild, K., Midttun, O., Ueland, P. M., Viken, M. K., . . . Stene, L. C. (2018). Plasma immunological markers in pregnancy and cord blood: A possible link between macrophage chemo-attractants and risk of childhood type 1 diabetes. *Am J Reprod Immunol, 79*(3). doi:10.1111/aji.12802

Volaric, A., Gentzler, R., Hall, R., Mehaffey, J. H., Stelow, E. B., Bullock, T. N., . . . Mills, A. M. (2018). Indoleamine-2,3-Dioxygenase in Non-Small Cell Lung Cancer: A Targetable Mechanism of Immune Resistance Frequently Coexpressed With PD-L1. *Am J Surg Pathol, 42*(9), 1216-1223. doi:10.1097/PAS.0000000000001099

Wei, L. J., Zhu, S. S., Li, M. H., Li, F. X., Wei, F., Liu, J. T., & Ren, X. B. (2018). High Indoleamine 2,3-Dioxygenase Is Correlated With Microvessel Density and Worse Prognosis in Breast Cancer. *Frontiers in Immunology, 9*. doi:ARTN 724

10.3389/fimmu.2018.00724

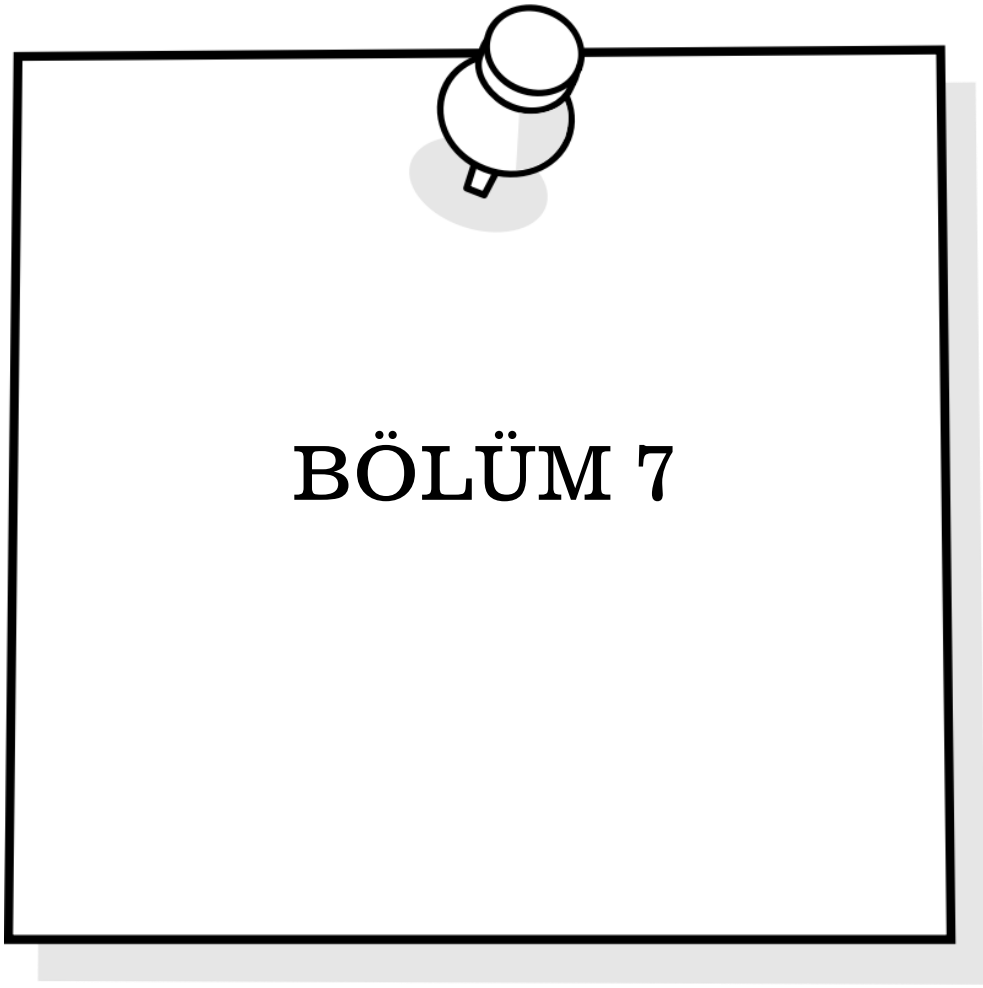
Wonodi, I., Stine, O. C., Sathyasaikumar, K. V., Roberts, R. C., Mitchell, B. D., Hong, L. E., . . . Schwarcz, R. (2011). Downregulated Kynurenine 3-Monooxygenase Gene Expression and Enzyme Activity in Schizophrenia and Genetic Association With Schizophrenia Endophenotypes. *Archives of General Psychiatry, 68*(7), 665-674. doi:DOI 10.1001/archgenpsychiatry.2011.71

Yang, S., Li, X., Hu, F., Li, Y., Yang, Y., Yan, J., . . . Yang, Q. (2013). Discovery of tryptanthrin derivatives as potent inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase with therapeutic activity in Lewis lung cancer (LLC) tumor-bearing mice. *J Med Chem, 56*(21), 8321-8331. doi:10.1021/jm401195n

ISBN: 978-625-6971-96-7

Yu, J., Sun, J., Wang, S. E., Li, H., Cao, S., Cong, Y., . . . Ren, X. (2011). Upregulated expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase in primary breast cancer correlates with increase of infiltrated regulatory T cells in situ and lymph node metastasis. *Clinical and Developmental Immunology, 2011*.

Zakrocka, I., & Zaluska, W. (2022). Kynurenine pathway in kidney diseases. *Pharmacol Rep, 74*(1), 27-39. doi:10.1007/s43440-021-00329-w



BÖLÜM 7

ISBN: 978-625-6971-96-7

ANATOMY AND INJURY OF PLEXUS BRACHIALIS PLEXUS BRACHIALIS ANATOMİSİ VE YARALANMALARI

Gizem KAYA[1]

Doç. Dr. Keziban KARACAN

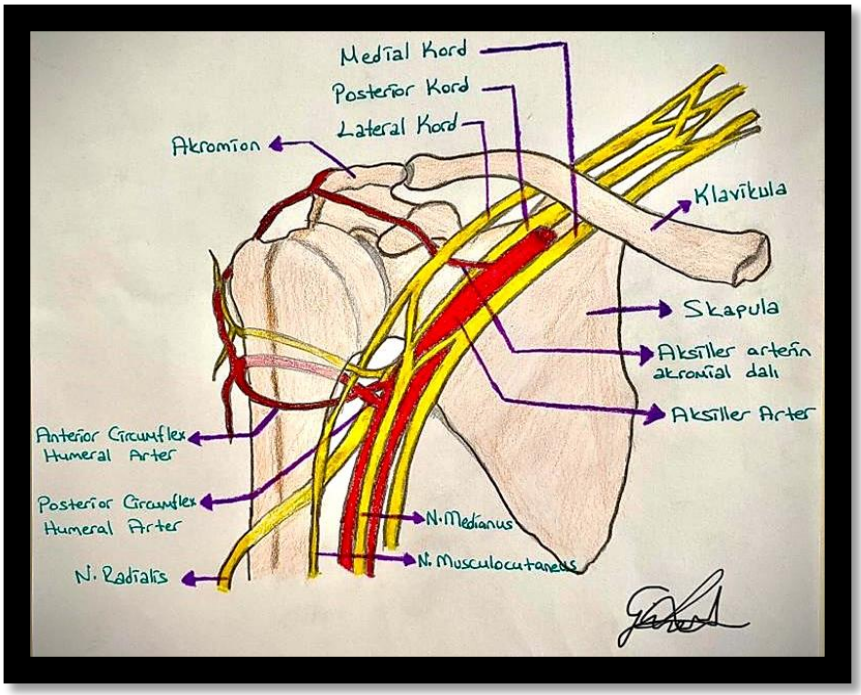
GİRİŞ

Pleksus brakiyalis (BP); Kökler, gövdeler, bölümler, kordlar ve terminal dallar olarak bilinen 5 anatomik bölüme ayrılmış olup, C5-T1 arasındaki omurilik sinirlerinin ventral dallarından oluşan bir sinir topluluğudur ve az da olsa bazı vakalarda C4 ve T2 den de katkı alabilir (Colbert ve ark. 2008,Cunningham 1890).

BP; üst, orta ve alt olmak üzere 3 gövdeye ayrılır. C5 ve C6'nın birleşimi üst gövdeyi, C7 tek başına orta gövdeyi ve C8 ile T1 birleşerek alt gövdeyi oluşturur. Gövdelerin her biri arka ve ön olmak üzere iki dala ayrılır (Colbert ve ark. 2008).

Üst ve orta gövdelerin ön dalları birleşerek lateral kordu, alt gövdenin ön dalı medial kordu, üst, orta ve alt gövdenin arka dalları da birleşerek posterior kordu oluşturur. Kordların isimlendirmesi aksiller arter ile olan ilişkilerine göre yapılır (Şekil 1). Bu noktada aksiller arterin BP'nin kordları ve bölümleri ile olan ilişkisi de dikkat çeker (Miller ve ark. 1993).

[1] Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Esentepe Kampüsü,
ORCID: 0009-0004-2563-6010

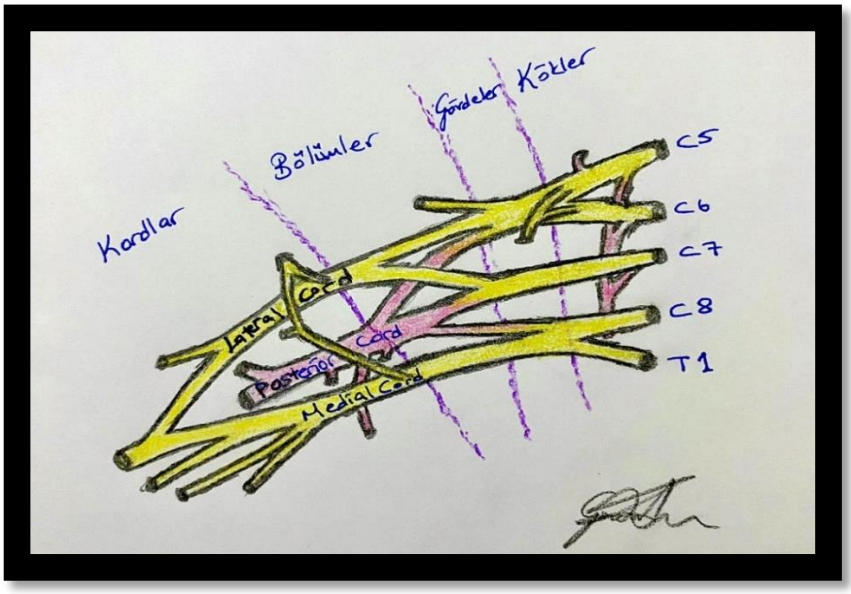


Şekil 1 Aksiller arter ve BP, yazarımız KAYA G. tarafından şematize edilmiştir.

Kordlardan üst ekstremitenin önemli hareketlerinin gerçekleşmesine imkân sağlayacak nervus medianus ,nervus musculocutaneus, nervus axillaris nervus ulnaris ve nervus radialis gibi önemli sinirler çıkar (Desai ve ark. 2018) (Şekil 2). Bu sinirlerin dışında BP'den proksimaldeki bazı kasları innerve eden sinirler de çıkmaktadır (Bayot ve ark. 2018).

BP anatomisi ile alakalı birçok çalışma yapılmış ve çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. 2003 yılında yapılan bir çalışmada Fazan ve ark. 27 erişkin kadavrayı BP açısından incelemiş, bunun sonucunda az bir oran da olsa frenik sinirin BP'den köken aldığını tespit etmişlerdir. Bunun herhangi bir BP lezyonunda ya da yaralanmasında diyafram felcini doğurabileceği sonucuna ulaşmışlardır (Fazan ve ark. 2003).

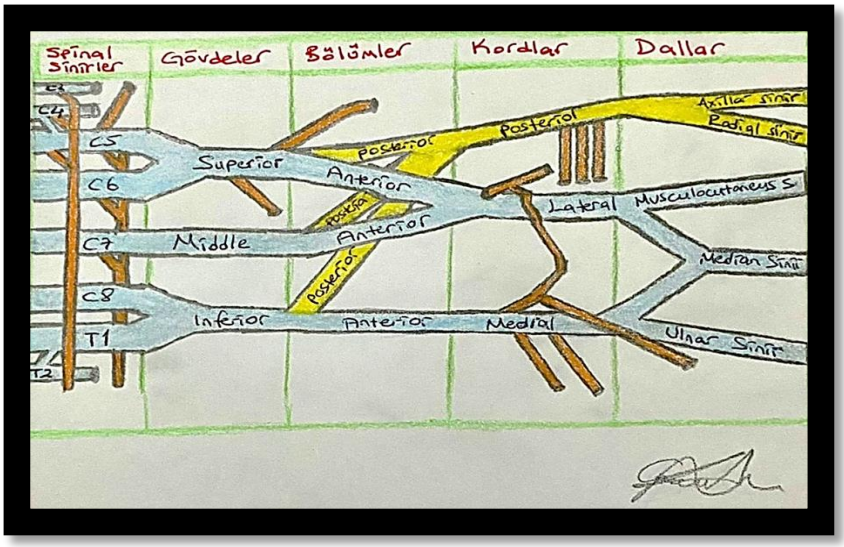
ISBN: 978-625-6971-96-7



Şekil 2 BP'nin kökleri bölümlerinin anatomisi, yazarımız KAYA G. tarafından şematize edilmiştir.

Yine 2021 yılında Elzawawy'in çalışmasında, frenik sinirin üst gövdeden ve supraskapular sinirin normal olgulardan farklı olarak bazı kadavralarda arka korddan çıktığı vurgulanmaktadır (Elzawawy 2021).

Ancak, 2022 de; Neto ve ark. yaptıkları çalışmada, supraskapular sinirin üst gövdeden köken aldığını ve bilinenin aksine üst gövdenin arka bölümünün yanında bulunduğuna yer vermişlerdir. Bunun yanında BP'nin kordları arasında medial kordun en kaudal, lateral kordun santral ve posterior kordun ise en kraniyal olduğu bilgisine ulaşmışlardır (Şekil 3). Çalışmadaki sonuçlarına göre BP'nin, çoğu ders kitabı ve makalede yer verilenden farklı olduğu yönünde değerlendirme yapmışlardır (Neto ve ark. 2022).



Şekil 3 BP anatomisi (supraskapular sinir, ön bölüm ve üst gövdenin arka bölümünün lateralinde), yazarımız KAYA G. tarafından şematize edilmiştir.

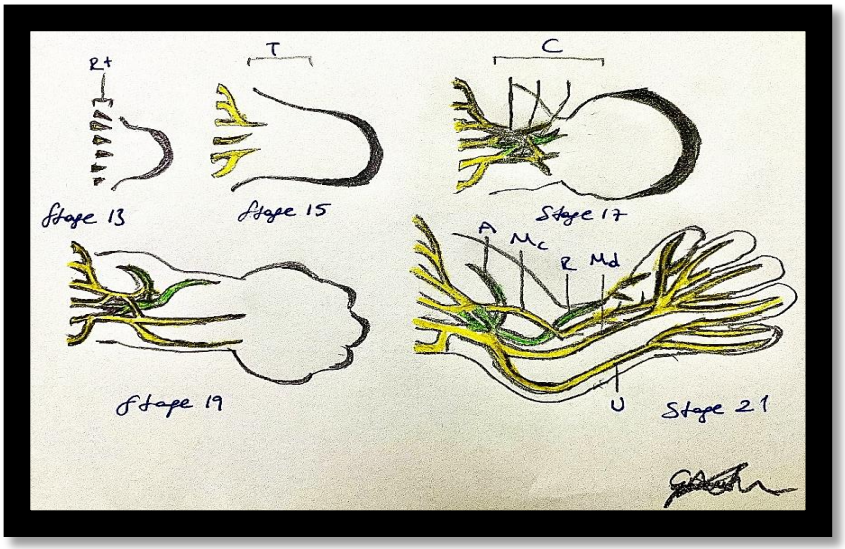
BP'nin kompleks yapısı ve önemli anatomik yapılarla olan komşuluğu varyasyonlarını anlamanın klinik ve cerrahi açıdan oldukça önemli olduğunu bize göstermektedir. Ön arka dalların yerleşimi ya da kordlardan çıkan dalların varyasyonları literatürde sıkça karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle derlememizde farklılık da gösterebilen BP anatomisi ve embriyolojisini inceleyip obstetrik ve erişkin BP yaralanmalarının olası sebeplerini değerlendirerek klinisyenler ve akademisyenler için daha faydalı bilgileri bir araya getirmeyi amaçlamaktayız.

PLEKSUS BRAKİYALİS EMBRİYOLOJİSİ

BP'de rastlanan varyasyon ya da anomalilerin oluşumunu anlamak ve doğru yorumlayabilmek için embriyolojik gelişim sürecini bilmemiz gerekir. BP 3.haftadan itibaren nöral plağın oluşması ile birlikte ektodermden gelişir ve 46-48. günlerde yetişkin BP modeli oluşur. Embriyo gelişirken paraksiyel mezodermden oluşmaya başlayan somitler; miyotom, dermatom ve sklerotom olmak üzere özelleşir. Kasların kökeni olan miyotomlar genişlerler ve longitudinal eksene paralel bir şekilde uzarlar. Spinal sinirdeki primer ventral ramusu; tomurcuklar oluştuğunda üst ekstremite tomurcuğunun mezenkim hücresinin içine geçer. Bu esnada sinirler, özelleşen somitler ile temas kurar. Hedef organ ve Akson büyümesini sağlayan büyüme konisinin temasıyla sinirler oluşur (Şekil 4). Sannes'in 2000 yılındaki çalışmasında bu sistemdeki herhangi bir farklılığın önemli sonuçlar doğurabileceği belirtilmiştir. BP'nin oluşum sürecinin karmaşık olması; farklı var-

ISBN: 978-625-6971-96-7

yasyonlarının ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Bu varyasyonların bilinmesinin, klinikte birçok faydası olacaktır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada da Sinha ve ark.; BP oluşumundaki bu çeşitli varyasyonların anatomistler için de çok önemli olduğunu vurgulamışlardır (Kayalı 1984, Sadler 2022, Tonkin ve ark. 2013, Moore ve ark. 2004, Sinha ve ark. 2012, Daylak 2017, Danışman 2014).

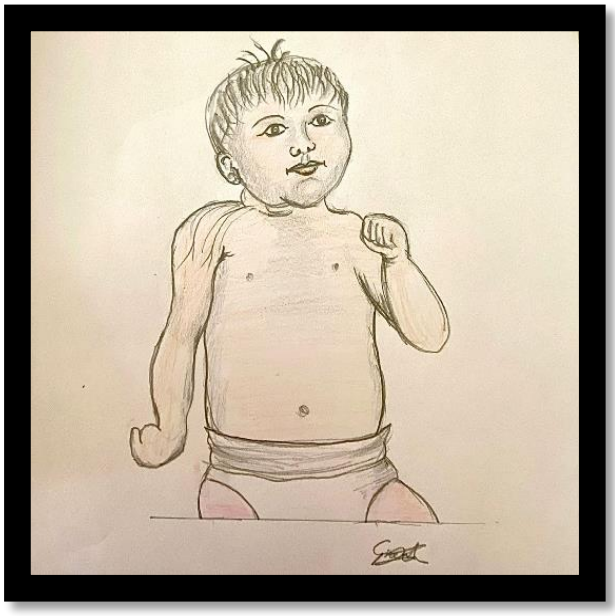


Şekil 4 BP embriyolojisi, yazarımız KAYA G. tarafından şematize edilmiştir.

PLEKSUS BRAKİYALİS'E KLİNİK BAKIŞ

Doğum Yaralanması

Doğumda bebeğin boynundaki traksiyon, BP doğum yaralanmasına sebebiyet verir ve genellikle C5 ile C6 sinir köklerini tutan ve erb felci olarak bilinen üst ekstremitenin felcini meydana getirir. Erb felci olan bireylerde ön kol pronasyonda, bilek fleksiyondadır (Şekil 5). Bu tabloya C7 de katılırsa, el bileği ve parmak fleksörlerindeki paralizi ile birlikte üst ekstremitede "bahşiş bekleme pozisyonu" denilen durum görülür. Etyoloji ve mekanizması tam olarak bilinemese de BP doğum yaralanmasını yüksek doğum ağırlığı, makat doğum, annenin yaşı ve kilosu, doğumda düşük apgar skoru, epidural anestezi gibi birçok maternal ya da fetal faktörün oluşturduğu öne sürülmüştür (Foad ve ark. 2008, Wolf ve ark. 2000, Polcaro ve ark. 2021).



Şekil 5 Erb paralizi olan bir bebek, yazarımız KAYA G. tarafından şematize edilmiştir.

Narakas sınıflandırma sistemi (Tablo 1), yaralanmanın derecesini belirlemek için kullanılmakla birlikte tip 1,2,3 ve 4 olmak üzere seviyelendirilmiştir. Fakat sonraki çalışmalarda tip 2 tip 2a ve tip 2b olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu ayrım yapılırken doğumdan sonraki 2.aya kadar ortaya çıkan ya da çıkmayan el bileği ekstansiyonu baz alınmıştır (Narakas, 1987).

GRUP	**İSİM**	**YARALANAN KÖKLER**
1	Klasik Erb Felci	C5-C6
2a	Erken El Bileği Ekstansiyonu Olan Genişletilmiş Erb Felci	C5-C7
2b	Erken El Bileği Ekstansiyonu Olmayan Genişletilmiş Erb Felci	C5-C7
3	Horner Sendromu Olmayan Total Felç	C5-T1
4	Horner Sendromu Olan Total Felç	C5-T1

Tablo 1 Narakas sınıflandırma sistemine göre BP yaralanma dereceleri

ISBN: 978-625-6971-96-7

Cerrahi karar vermek için yaralanmanın anatomik yerini, ciddiyetini ve kapsamını değerlendirme amacıyla MR'ın yardımı önemlidir. Yaralanmanın şekline göre tedavi seçenekleri değişir. Klasik Erb felci olan bebeklerin %90'ı çoğunlukla kendiliğinden iyileşmesine karşın yaralanması C5-T1 de olan ve ilk 10 haftada belirgin bir iyileşme belirtisi olmayan bebekler ameliyata adaydır (Ruchelsman ve ark. 2009)

Farklı derecedeki sinir yaralanmalarının klinik özellikleri benzer olduğundan, doğum sonrası ve yenidoğan döneminde, planlı klinik muayenelere ihtiyaç vardır. Narakas sınıflandırma sisteminde tip 3 ve tip 4 de bulunan bebeklerde yaralı sinir ağını onarmak için rekonstrüktif mikrocerrahiye gerek duyulur. Bunun yanında 1 aylıkken iyileşmiş olan bebeklerde konservatif tedavi ile devam sağlanır (Shah ve ark. 2021).

Erb felci olan bebeklerde %69 ve %95 arasında değişen bir iyileşme oranı olmasına karşın C5-T1 yaralanması olan bebeklerin çoğu 18 aylıkken kalıcı zayıflıklara sahip olmaktadır (Pondaag ve ark. 2004).

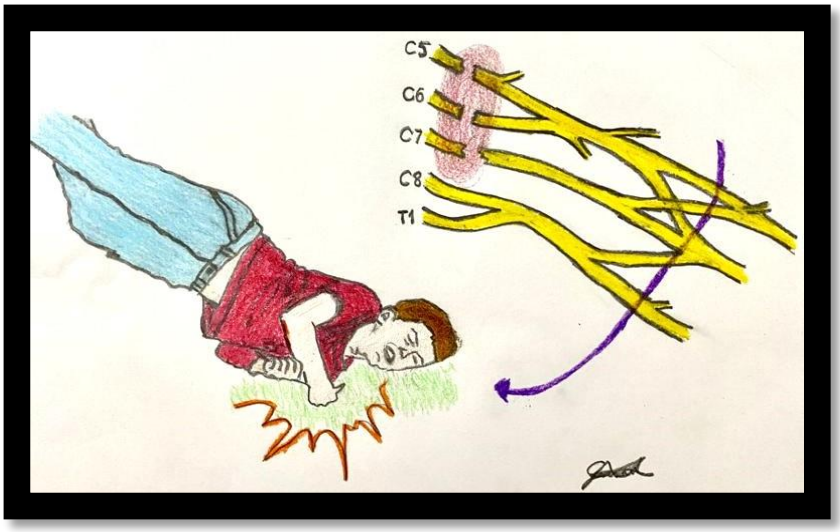
Erişkin Yaralanması

Gelişmekte veya gelişmiş ülkelerde genç erkeklerde daha fazla görülen ve hastaları finansal sıkıntıların yanında psikolojik sorunlar ile de karşı karşıya bırakan BP yaralanmaları genellikle ağır fiziksel aktiviteler sonrasında oluşmakla birlikte birçok farklı durumdan kaynaklı da meydana gelebilir. Gerilme, kırık ve kompresyon gibi durumlar BP yaralanmalarına sebebiyet verebileceği gibi tıbbi yaralanmalar, patlamalar, ateşli silah yaralanmaları ve trafik kazaları da yaygın nedenleri arasındadır. Hastaların çok az bir kısmında görülse de klavikula kırığı olan vakaların bazılarında da akut dönemde BP yaralanması eşlik edebilir.

C5-C6 sinir etkileniminde "duchenne-erb felci'' olarak da bilinen "üst gövde lezyonu'' ortaya çıkar ve el fonksiyonlarının korunmasına karşın dirsek ile omuzda abdüksiyon ve dış rotasyon hareketleri yapılamaz duruma gelir (Şekil 6). Etkilenen sinir C7 ise "orta gövde lezyonu'' olarak adlandırılmaktadır.

C8-T1 etkileniminde el ve el bileği hareketlerinin bozulduğu "klumpke sendromu'' olarak bilinen "alt gövde lezyonu'' görülür (Şekil 7). Klumpke sendromunda, nörolojik hasarın hastada kas kasılmasına yol açtığı durumlarda, el bileği ve parmaklarda fleksiyon şeklinde görülen "pençe el'' deformitesi meydana gelir (Merryman ve ark. 2018).

Tüm kolun hareketlerini etkileyip sarkık bir kola sebep olan C5-T1 sinir etkilenimi durumuna "Total pleksus felci" denir.



Şekil 6 Omuzun aşağı, başın ise karşı tarafa doğru zorlanması sonucu görülen üst gövde lezyonu, yazarımız KAYA G. tarafından şematize edilmiştir.

Tam yırtıklarda hastanın erken ameliyata alınmasına karşın traksiyon yaralanmaları genellikle 6 ay içinde kendiliğinden iyileşme gösterdiğinden ve bu tip hastalarda direkt cerrahi müdahalenin ikinci bir yaralanma riski doğurabilme ihtimalinden dolayı fizyoterapi önerilerek hastalarda kinezyobant, ROM, akupunktur ve TENS gibi rehabilitasyon uygulamaları ile tedavi sağlanır. Ancak 6 ay sonunda sinir fonksiyonlarında düzelme olmadığı gözlemlenirse cerrahi müdahale yapılabilir. Ayrıca ağrı kesici analjezik vb. ilaçlar iyileşme sürecinde cerrahi gereksinimi duyulan veya duyulmayan hastaların tümünde de kullanılabilir (Rich ve ark. 2019, Chang ve ark. 2015, Reid ve ark. 2002, Kitisomprayoonkul 2018).

ISBN: 978-625-6971-96-7



Şekil 7 Klumpke sendromu, yazarımız Kaya G. tarafından şematize edilmiştir.

Sinir greftlemesi, sinir transferleri, serbest işlevli kas transferleri, tendon transferleri ve bu tekniklerin kombinasyonu; kendiliğinden iyileşmenin mümkün olmadığı vakalarda gerek duyulan cerrahi işlemler arasındadır ve yaralanma tipi tedaviyi belirlemede önemlidir (Siqueira ve ark. 2011, Giuffre ve ark. 2010).

Ameliyat öncesi dönemde hastaya kas kuvvetinin artması için ROM egzersizleri yaptırılabilir (Şekil 8). Ameliyat sonrası dönemde ilk olarak hastalar bir süre kol askısı kullanır, bu süreçte dış rotatorları kuvvetlendirmek amacıyla yapılan pasif germelerin hastaya faydası olacaktır. Daha sonra kas gelişimi için tens ve ultrason gibi ajanlar tercih edilebilir. Bunun yanında yer çekiminin ortadan kalkmasıyla birlikte kas aktivitesinin daha kısa sürede gerçekleşmesine olanak sağlayan hidroterapinin yanı sıra mobilizasyon ve manipülasyon gibi çeşitli manuel terapi yaklaşımları da cerrahi sonrası dönemde fayda sağlayacak olan yöntemlerdendir (Orsini ve ark. 2008,Marcolino ve ark. 2008,De Santana Chagas ve ark. 2022,Rasulić ve ark. 2017,Smania ve ark. 2012,Monsivais ve ark. 2020, Frampton 1986,Osumi ve ark. 2019,Verma ve ark. 2019,Hruby ve ark. 2019).



Şekil 8 Fizyoterapist tarafından hastaya yaptırılan ROM egzersizi, yazarımız KAYA G. tarafından şematize edilmiştir.

BP yaralanmasından muzdarip hastalarda yaygın olarak görülen depresyon ve stres bozukluğu gibi psikolojik problemlere karşı ruh sağlığı uzmanlarından destek alındığı takdirde hastanın iyileşme sürecinin olumlu yönde etkileneceğine dair kanıtlar da hali hazırda bulunmaktadır (Brito ve ark. 2021,Yannascoli ve ark. 2018, Hill ve ark. 2021).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada insan vücudunda yerleşim gösteren önemli sinir ağlarından biri olan BP anatomisi ve bu sinir ağındaki yaralanmaların çeşitleri değerlendirilmiştir. BP yaralanmaları hastada fiziki problemler yaratmakla kalmayıp finansal ve psikolojik sıkıntıları da beraberinde getirir. Bu sorunların üstesinden gelmek adına uygun tedavi şekli ve planının bir an önce belirlenmesi için klinik bulgular ve etkilenen köklerin yanı sıra BP anatomisindeki varyasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKÇA

AO, N. (1987). Obstetrical brachial plexus injuries. The paralysed hand, 116-135.

Bayot, M. L., Nassereddin, A., & Varacallo, M. (2018). Anatomy, shoulder and upper limb, brachial plexus.

Brito, S., White, J., Thomacos, N., & Hill, B. (2021). The lived experience following free functioning muscle transfer for management of pan-brachial plexus injury: reflections from a long-term follow-up study. Disabil Rehabil, 43(11), 1517-1525. doi:10.1080/09638288.2019.1668970

Chang, C. Y., Wu, Y. T., Chen, L. C., Chan, R. C., Chang, S. T., & Chiang, S. L. (2015). Massage-induced brachial plexus injury. Physical therapy, 95(1), 109-116.

Colbert, S. H., & Mackinnon, S. E. (2008). Nerve transfers for brachial plexus reconstruction. Hand Clin, 24(4), 341-361, v. doi:10.1016/j.hcl.2008.07.001

Cunningham, D. J. (1890). The Value of Nerve-Supply in the Determination of Muscular Homologies and Anomalies. J Anat Physiol, 25(Pt 1), 31-40.

Danışman M. (2014). Obstetrik Brakiyal Pleksus Felci Hastalarında Üst Ekstremite Uzunluklarının İncelenmesi, Ankara,3-4

Daylak A. (2017). Obstetrik Brakiyal Pleksus Yaralanması Olan

Hastalarda Süpinatoplasti Girişimlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Ankara, 3-4

De Santana Chagas, A. C., Wanderley, D., de Oliveira Ferro, J. K., Alves de Moraes, A., Morais de Souza, F. H., da Silva Tenório, A., & Araújo de Oliveira, D. (2022). Physical therapeutic treatment for traumatic brachial plexus injury in adults: A scoping review. PM&R, 14(1), 120-150.

Desai, S. S., & Varacallo, M. (2018). Anatomy, shoulder and upper limb, musculocutaneous nerve.

Elzawawy, E. M. The Brachial Plexus: More and More Variations. Surg Res. 2021; 3 (2): 1-10. Correspondence: Ehab Mostafa Elzawawy, Professor, Department of Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Alexandria, 21321.

Fazan, V. P. S., Amadeu, A. D. S., Caleffi, A. L., & Rodrigues Filho, O. A. (2003). Brachial plexus variations in its formation and main branches. Acta Cirurgica Brasileira, 18, 14-18

Foad, S. L., Mehlman, C. T., & Ying, J. (2008). The epidemiology of neonatal brachial plexus palsy in the United States. JBJS, 90(6), 1258-1264.

Frampton, V. (1986). Problems in managing reconstructive surgery for brachial plexus lesions contrasted with peripheral nerve lesions. Journal of Hand Surgery, 11(1), 3-9.

Giuffre, J. L., Kakar, S., Bishop, A. T., Spinner, R. J., & Shin, A. Y. (2010). Current concepts of the treatment of adult brachial plexus injuries. The Journal of hand surgery, 35(4), 678-688.

Hill, J. R., Lanier, S. T., Brogan, D. M., & Dy, C. J. (2021). Management of adult brachial plexus injuries. The Journal of hand surgery, 46(9), 778-788.

Hruby, L. A., Sturma, A., & Aszmann, O. C. (2019). Surface Electromyographic Biofeedback as a Rehabilitation Tool for Patients with Global Brachial Plexus Injury Receiving Bionic Reconstruction. Journal of Visualized Experiments(151). doi:10.3791/59839

Kayalı. H. (1984). İnsan Embriyolojisi 3. baski. Tas Matbaasi, İstanbul, 106-144.

Kitisomprayoonkul, W. (2018). Brachial plexus injury after massage: a case report. J Thai Rehabil Med, 28(1), 21-23.

Marcolino, A. M., Barbosa, R. I., Fonseca, M. D. C. R., Mazzer, N., & Elui, V. M. C. (2008). Reabilitação fisioterapêutica na lesão do plexo braquial: relato de caso. Fisioter. mov, 53-60.

Merryman, J., & Varacallo, M. (2018). Klumpke palsy.

Miller, S. F., Glasier, C. M., Griebel, M. L., & Boop, F. A. (1993). Brachial plexopathy in infants after traumatic delivery: evaluation with MR imaging. Radiology, 189(2), 481-484. doi:10.1148/radiology.189.2.8210376

Monsivais, J. J. (2020). Contralateral C7 transfers: An innovative approach to improving peripheral neuropathic pain after traumatic brachial plexus injury with C5 rupture and avulsion of C6, C7, C8 and T1. A case series study. Clin Neurol Neurosurg, 191, 105693. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105693

Moore, K. L., & Persaud, T. V. N. (2004). Embriología clínica. Ed. Spain: Elsevier.

Neto, J. H. S., Neto, B. C., Eiras, A. B. D., Botelho, R. H. S., Carmo, J. M. M., & Passos, M. (2022). The 2-Dimensional and 3-Dimensional Anatomy of the Adult Brachial Plexus Divisions and Cords. Hand (N Y), 17(1), 50-54. doi:10.1177/1558944720906510

Orsini, M., de Mello, M. P., Maron, E. G., Botelho, J. P., dos Santos, V. V., Nascimento, O. J., & de Freitas, M. R. (2008). Reabilitação Motora na Plexopatia Braquial Traumática:: Relato de Caso. Revista Neurociências, 16(2), 157-161.

Osumi, M., Inomata, K., Inoue, Y., Otake, Y., Morioka, S., & Sumitani, M. (2019). Characteristics of phantom limb pain alleviated with virtual reality rehabilitation. Pain Medicine, 20(5), 1038-1046.

Polcaro, L., Charlick, M., & Daly, D. T. (2021). Anatomy, head and neck, brachial plexus. In StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing.

Pondaag, W., Malessy, M., van Dijk, J., & Thomeer, R. Natural history of obstetric brachial plexus palsy. A systematic review, 2004, 46.

Rasulić, L., Savić, A., Živković, B., Vitošević, F., Mićović, M., Baščarević, V., ... & Mandić-Rajčević, S. (2017). Outcome after brachial plexus injury surgery and impact on quality of life. Acta neurochirurgica, 159, 1257-1264.

Reid, S., & Trent, V. (2002). Brachial plexus injuries—report of two cases presenting to a sports medicine practice. Physical Therapy in Sport, 3(4), 175-182.

Rich, J. A., Newell, A., & Williams, T. (2019). Traumatic brachial plexus injury rehabilitation using neuromuscular electrical muscle stimulation in a polytrauma patient. BMJ Case Rep, 12(12). doi:10.1136/bcr-2019-232107

Ruchelsman, D. E., Pettrone, S., Price, A. E., & Grossman, J. A. (2009). Brachial plexus birth palsy. Bull NYU Hosp Jt Dis, 67, 83-89.

Sadler, T. W. (2022). Langman's medical embryology. Lippincott Williams & Wilkins.

Shah, V., Coroneos, C. J., & Ng, E. (2021). The evaluation and management of neonatal brachial plexus palsy. Paediatrics & child health, 26(8), 493-497.

Sinha, R., Chaware, P., Pandit, S., & Motewar, S. S. (2012). Variations in the branching pattern of brachial plexus with their embryological and clinical correlation. J Morphol Sci, 29(3), 167-170.

Siqueira, M. G., & Martins, R. S. (2011). Surgical treatment of adult traumatic brachial plexus injuries: an overview. Arquivos de neuro-psiquiatria, 69, 528-535.

Smania, N., Berto, G., La Marchina, E., Melotti, C., Midiri, A., Roncari, L., ... & Gandolfi, M. (2012). Rehabilitation of brachial plexus injuries in adults and children. Eur J Phys Rehabil Med, 48(3), 483-506.

Tonkin, M., & Oberg, K. C. (2013). Congenital hand I: embryology, classification, and principles. Plastic surgery, 6, 526-47.

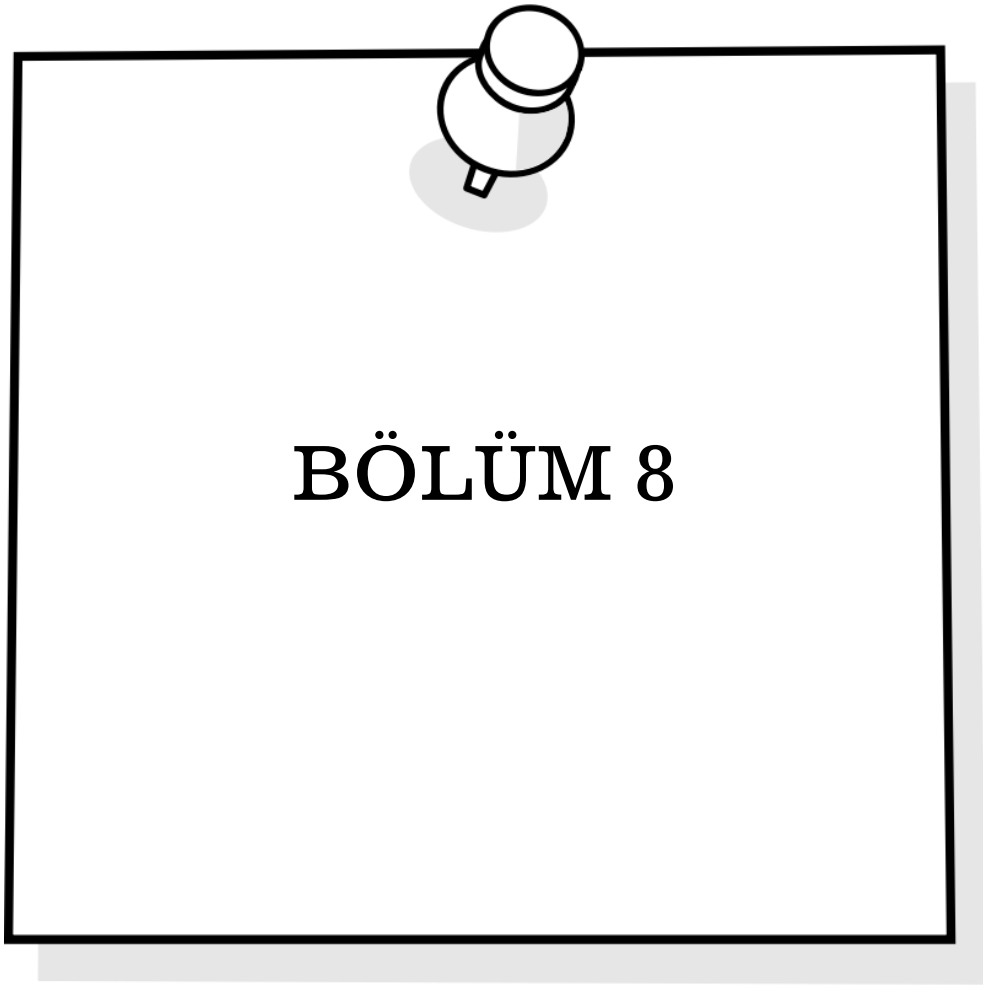
Vallurupalli, A., & Bhardwaj, P. EMBRYOLOGY OF THE UPPER LIMB.,2018

Verma, C., Kini, R., Yardi, S., Puri, V., & Thosar, J. (2019). Post nerve transfer neuroplastic motor retraining program in adults with traumatic brachial plexus injury: A physiotherapist's perspective. Journal of Society of Indian Physiotherapists, 3(2), 53-57.

Wolf, H., Hoeksma, A. F., Oei, S. L., & Bleker, O. P. (2000). Obstetric brachial plexus injury: risk factors related to recovery. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 88(2), 133-138.

Yang, L. J. S., Chang, K. W. C., & Chung, K. C. (2012). A systematic review of nerve transfer and nerve repair for the treatment of adult upper brachial plexus injury. Neurosurgery, 71(2), 417-429.

Yannascoli, S. M., Stwalley, D., Saeed, M. J., Olsen, M. A., & Dy, C. J. (2018). A population-based assessment of depression and anxiety in patients with brachial plexus injuries. The Journal of hand surgery, 43(12), 1136-e1.



BÖLÜM 8

ISBN: 978-625-6971-96-7

KİNÜRENİN YOLAĞI

Doç. Dr. Duygu ERYAVUZ ONMAZ[1]

Triptofan Metabolizması

Esansiyel bir aminoasit olan triptofan çoğunlukla besinler yoluyla alınmakta ve protein sentezinde kullanılmasının yanı sıra memeli hücrelerinde kinürenin, serotonin ve indol yolları olmak üzere üç yolla metabolize edilmektedir (Hubková et al., 2022). Triptofan serotonerjik yolak ile beyinde ve bağırsakta serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) ve epifiz bezinde melatonin sentezi için bir substrat olarak görev yapmaktadır (Höglund, Øverli, & Winberg, 2019). Serotonin triptofanın hidroksilasyonu ve dekarboksilasyonu sonucunda oluşan ve önemli biyolojik rollere sahip olan bir monoamin nörotransmitterdir. Serotoninin biyolojik işlevi insan vücudunda öğrenmeyi, hafızayı, mutluluğu etkileme gibi çeşitli rollerin yanı sıra uyku, davranış ve iştahın düzenlenmesi gibi fizyolojik süreçler de önemli rol oynamaktadır (Tortora et al., 2023). İndol yolağında ise, triptofan kısmen spesifik bağırsak bakterileri tarafından indol ve indol-3-asetik asit, indol-3-karboksaldehit, indol-3-laktik asit ve indol-3-propionik asit türevlerine metabolize olmaktadır. Genel olarak, indol metabolitleri, hücreler arasındaki epitelyal sıkı bağlantıları güçlendirerek bağırsak hücrelerinin epitelyal bariyer fonksiyonlarını desteklediği ve böylece bağırsak epitel bariyerinden sızıntıları önlediği, kontrast nöronal hasarı önledikleri ve anti-enflamatuar etkiler sergiledikleri için faydalı kabul edilmektedirler (Zelante, Puccetti, Giovagnoli, & Romani, 2021). Bununla birlikte triptofanın ana metabolik yolağı kinürenin yolağıdır ve son zamanlarda kinürenin yolağının çeşitli nörolojik, enflamatuvar, endokrin ve immün rahatsızlıklarda rolünün gösterilmesi kinürenin yolağı üzerinde yapılan çalışmaları arttırmıştır (Tsuji et al., 2023).

[1] Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
ORCID: 0000-0001-8564-1824

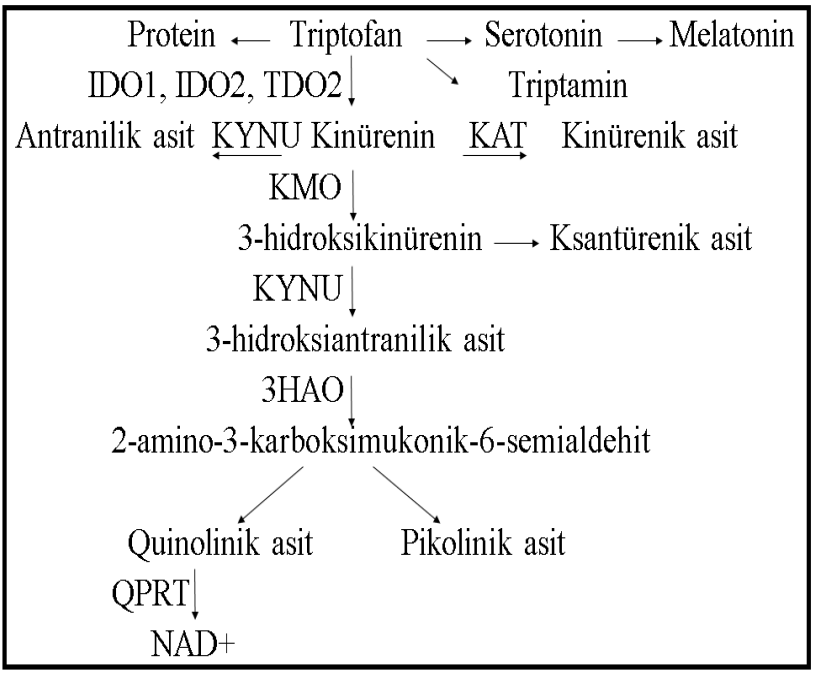
Kinürenin Yolağı

Kinürenin yolağının ilk ve hız kısıtlayıcı basamağı indoleamin-2,3-dioksijenaz (IDO) ve triptofan-2,3-dioksijenaz'ın (TDO) katalizlediği, kinürenin oluşumuyla sonuçlanan basamaktır. IDO gen ailesi, farklı fonksiyonel rollere sahip 2 homolog enzimi kodlamaktadır (IDO1 ve IDO2). Bununla birlikte, IDO2, hem in vitro enzim aktivitesiyle hem de in vivo olarak her bir enzimin yokluğunda serum kinüreninin seviyelerinin analiz edilmesiyle ölçüldüğünde, IDO1'den çok daha zayıf triptofan katabolize edici aktiviteye sahiptir. Dolayısıyla IDO2 ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıyken, kinürenin yolağıyla ilgili çalışmalarda çoğunlukla IDO1'e odaklanılmıştır (Merlo et al., 2020).

Kinürenin yoluyla triptofan katabolizması, nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD^+) sentezi için temel yol olup de novo NAD^+ sentezinin tek yoludur. Alternatif olarak hücreler Preiss-Handler yolağı ya da salvaj (kurtarma) yolağıyla nikotinik asitten NAD^+ üretebilmektedir. NAD^+ ise canlı hücrelerde redoks tepkimelerinde kofaktör görev yapmakta olup, enerji üretimi ve hücre canlılığı için hayati bir role sahiptir. Dolayısıyla kinürenin yolağı da NAD^+ formunda hücresel enerji üretiminde kritik bir role sahiptir (Castro-Portuguez & Sutphin, 2020). Bununla birlikte triptofanın kinürenin yolağıyla metabolizması biyolojik olarak aktif, farklı fonksiyonlara sahip bir dizi bileşiğin oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Kinüreninler karaciğerde TDO, immün sistem hücreleri ve beyinde ise IDO enziminin katalitik etkisiyle oluşmaktadır. Kinürenin yolağının 3 olası metabolik yolu vardır. Fizyolojik koşullar altında kinürenin tercihen 3-hidroksikinürenin ve ardından 3-hidroksiantranilik asit, kinolinik asit ve nihayetinde NAD^+'a metabolize edilmektedir. Kalan kinürenin ise kinürenin aminotransferaz aracılığıyla kinürenik aside metabolize edilmekte ya da kinüreninaz aracılığıyla antranilik asite metabolize olmaktadır (Savitz, 2020). Kinürenin yolağı metabolizması aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.

ISBN: 978-625-6971-96-7

Şekil 1. Triptofanın kinürenin yolağı metabolizması.



IDO, indoleamin-2,3-dioksijenaz; TDO, triptofan-2,3-dioksijenaz; KYNU, kinüreninaz; KAT, kinürenin aminotransferaz; KMO, kinürenin-3 monooksijenaz; 3HAO, 3-hidroksiantranilat dioksijenaz; QPRT, kinolinik asit fosforibozil transferaz.

Kinürenin

Kinürenin yolağının ilk basamağında triptofan IDO veya TDO enzimleri aracılığıyla N-formil kinürenine okside olur ve buda hızlı ve spontan bir reaksiyonla kinürenine dönüşür. Kinürenin aril hidrokarbon reseptörü (AhR) transkripsiyon faktörünün endojen ligandıdır ve immunomodülatör özelliklere sahip ilk kararlı triptofan metabolitidir. Triptofan gibi kinürenin de kolayca kan-beyin bariyerini geçer ve periferik dokulardaki konsantrasyonu beyin konsantrasyonunu etkiler. Merkezi sinir sistemindeki kinürenin miktarının %60'dan fazlasının periferik dolaşımdan kaynaklandığı gösterilmiştir. Kinürenin düşük plazma konsantrasyonlarında glomerüler filtrasyona ve renal tübüllerde neredeyse %100 yeniden emilime uğrar. Bununla birlikte, tip 2 diyabet hastalarında gösterildiği gibi, konsantrasyonu arttığında, kinürenin daha büyük oranda renal yolla elimine edilir. Bu, plazmadaki kinürenin konsantrasyonuna bağlı olarak klerensin katı şekilde düzenlendiğini kanıtlar. Triptofan metabolitlerinin konsantrasyonu, bu amino asidin diyetteki miktarına da bağlıdır, bu nedenle, değişikliklerini gözlemlemek için,

triptofan katabolizmasının mutlak konsantrasyonundan daha gerçekçi bir değerlendirmesini sağlayan kinurenin:triptofan oranı kullanılır (Kiluk, Lewkowicz, Pawlak, & Tankiewicz-Kwedlo, 2021). Kinüreninin farklı deneysel modellerde gözlemlenen faydalı nöroprotektif etkileri geleneksel olarak kinürenik asit üretimine atfedilmektedir. Ancak kinüreninin kendisi de redoks özellikleri göstermektedir. Son çalışmaların sonuçları, kinüreninin ●OH ve ONOO− radikallerinitemizleyici özelliği olduğunu göstermiştir; bu nedenle endojen bir antioksidan görevi görebilmektedir (Ramírez Ortega et al., 2022). Kinürenin, ksenobiyotikler için bir hedef ve bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gören, aril hidrokarbon reseptörünün (AhR) endojen bir ligandıdır. AhR, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan ve diğerlerinin yanı sıra hücresel farklılaşma ve inflamasyonda rol oynayan bir nükleer reseptör ailesine aittir. Bariyer dokularda, özellikle de immün hücrelerde, epitelyal hücrelerde veya endotelyal hücrelerde yaygın olarak eksprese edilir ve öncelikle immünosupresyona katkıda bulunur. AhR'nin aktivasyonu, doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivitesinin azalmasına, T hücresi proliferasyonunun inhibisyonuna ve T hücrelerinin düzenleyici T hücrelerine (Treg'ler) farklılaşmasının artmasına neden olur. Bu nedenle kinürenin, AhR'yi uyarması yoluyla, immün yanıtta inflamasyonun derecesini azaltabilen yeni bir molekül olarak gösterilmiştir (Milligan, 2023).

Normal koşullar altında kinürenin-3 monooksijenaz (KMO) dalı ile 3-hidroksikinürenin oluşumu, bu yolaktaki ana metabolik yol gibi görünmektedir, çünkü bu enzim kinürenin için en yüksek afiniteye sahip enzimdir. Diğer 2 dal ile metabolizma ise yalnızca kinürenin konsantrasyonları arttığında gerçekleşmektedir (Savitz, 2020).

3-hidroksikinürenin

Kinürenin, KMO enzimi tarafından 3-hidroksikinürenine dönüştürülmektedir. Kinürenin yolunun diğer nörotoksik metabolitlerinden farklı olarak, 3-hidroksikinüreninin toksik etkileri NMDA reseptöründen bağımsızdır ve serbest radikallerin üretimi ile ilişkilidir. 3-hidroksikinürenin çoğunlukla insan merceğindeki UV ışığını filtreleme yeteneği ve katarakt oluşumundaki rolü ile bilinmektedir ve tartışmalı bir metabolittir. Çoğunlukla nörotoksik olarak kabul edilirken, aynı zamanda bir serbest radikal temizleyici olarak da hareket edebilmekte ve immün regülasyonda yer almaktadır (Colín-González, Maldonado, & Santamaría, 2013). 3-hidroksikinüreninin güçlü bir antioksidan olduğunu öne süren teoriler mevcuttur,

ancak birçok çalışma normal, sağlıklı hücrelerde bulunanların konsantrasyon aralıklarının dışında antioksidan etkinliğini gözlemlemiştir. Fizyolojik koşullar altında 3-hidroksikinüreninin reaktif otoksidasyon ürünleri üretirken aynı zamanda sitotoksik hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri ürettiği gösterilmiştir. Düşük konsantrasyonları (1-10 μM), reaktif oksijen türevleri (ROS) üretmek ve hücre ölümünü indüklemek için yeterlidir. 100 mikromolardan daha yüksek konsantrasyonları, 24 saatlik bir süre boyunca nöronal hibrid hücre dizilerindeki hücrelerin %85'inden fazlasında toksisite ile ilişkilendirilmiştir (Okuda, Nishiyama, Saito, & Katsuki, 1996). Anormal 3-hidroksikinürenin seviyeleri son kardiyovasküler hastalıklar (Lund et al., 2020); kronik böbrek yetmezliği (Topczewska-Bruns, Pawlak, Chabielska, Tankiewicz, & Buczko, 2002); Alzheimer hastalığı (Schwarz, Guillemin, Teipel, Buerger, & Hampel, 2013); Huntington hastalığı (Guidetti et al., 2006); şizofreni (Condray et al., 2011); depresyon (Miura et al., 2008), B6 vitamini eksikliği (Ciorba, 2013) gibi çeşitli patolojilerle ilişkilendirilmiştir. 3-hidroksikinürenin ayrıca, kinolinik asit oluşumuna aracılık ettiği için de ayrıca hücresel toksisiteyle ilişkilidir. Sonuç olarak, 3-hidroksikinürenin önemli ölçüde hücresel toksisite gösteren bir moleküldür (Okuda, Nishiyama, Saito, & Katsuki, 1996).

3-hidroksiantranilik asit

3-hidroksiantranilik asit 3-hidroksikinüreninin kinüreninaz (KYNU) enzimi aracılı hidrolizi ya da kinüreninden yine KYNU aracılığıyla oluşan antranilik asitin oksidasyonu sonucunda oluşmaktadır. 3-hidroksiantranilik asitte 3-hidroksikinürenine benzer şekilde fizyolojik rolü açısından zıt ekilere sahiptir. 3-hidroskiantranilik asitte 3-hidroksikinürenine benzer şekilde immün sistem regülasyonu ve NO radikallerinin temizliğinde rol oynamaktadır. 3-hidroksiantranilik asit otooksidasyona eğilimlidir ve öncülü 3-hidroksikinürenin ile benzer etkilere sahip olup çoğunlukla toksisite ve süperoksit anyonlarının oluşumu, protein hasarı ile ilişkilidir. 3-hidroksiantranilik asit hızla otoksidasyona uğradığı için 3-hidroksikinüreninin toksik etkilerinin aslında metabolitinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Jamshed et al., 2022).

3-hidroksiantranilik asit ve 3-hidroksikinürenine uzun süre maruz kalan nöronal hücre kültürlerinde hem 3-hidroksikinürenin hem de 3-hidroksiantranilik asitin yüksek konsantrasyonlarının toksik, pro-oksidatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çeşitli o-aminofenolik bileşikler gibi 3-hidroksiantranilik asit de endojen kanserojen olarak etki gösterebilmektedir. Anormal triptofan metabolizmasının insan mesane kanserlerinin etiyolojisiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Boyland, Wallace, & Williams, 1955).

Bununla birlikte, 3-hidroksikinürenin ve 3-hidroksiantranilik asitin fizyolojik rolleriyle ilgili çelişkili bulgular mevcuttur ve bu iki metabolitin antioksidan/pro-oksidan role sahip olduğu gösterilmiştir. 3-hidroksiantranilik asit, metal iyonlarının yokluğunda serbest radikal temizleyici olarak görev yaparken, fizyolojik pH'ta metal iyonlarının varlığında pro-oksidan olarak görev yapmaktadır. 3-hidroksikinürenin, elektron vererek redoks reaksiyonlarına katılan bir indirgeyici madde olarak görev yapar, dolayısıyla antioksidan özelliklere sahip olabilmektedir ve oksidatif dengeyi modüle edebilir. Bununla birlikte, oksidatif koşullar altında 3-hidroksikinürenin, proteinlerin amino gruplarına bağlanarak çapraz bağlı polipeptit zincirlerinin oluşumuna neden olabilmektedir. Ayrıca 3-hidroksikinürenin oksidasyonu sırasında reaktif oksijen türevleri üretilerek lipit oksidasyonuna ve protein ve nükleik asitlerde modifikasyona yol açmaktadır (Eryavuz Onmaz et al., 2021).

Qinolinik asit

Kinolinik aasitin etkilerini aydınlatmaya yönelik çalışmalar daha kesin sonuç vermiş ve kinolinik asitin sitotoksik ve nörotoksik etkilerinin olduğunu göstermiştir. Fizyolojik koşullarda beyinde bulunan kinolinik asit konsantrasyonu kan ve sistemik dokularla karşılaştırıldığında düşüktür. Bununla birlikte, immün aktivasyon sonucunda kinolinik asit seviyeleri dramatik bir şekilde yükselmektedir. Makrofajlar, mikroglia ve dendritik hücreler enflamatuvar koşullar altında kinolinik asitin başlıca sentez yerleridir. Astrositler ve nöronlar kinolinik asiti alıp katabolize etme kapasitesine sahiptir. Ancak enflamatuvar durumlarda katabolik sistem kolayca doymuş hale gelir ve bu da hücrelerde kinolinik asitin toksik düzeyde birikmesine neden olur. Potansiyel bir nörotoksin olarak kabul edilen kinolinik asitin nörotoksik etkisinin glutamat reseptörlerinin bir alt tipi olan nöronal NMDA'nın aktivasyonu, kinolinik asitin glutamat gibi eksitotoksinlerin etkisini potansiyelize etmesi ve glutamatın astrositler tarafından geri alımını engellemesi, kinolinik asitin kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü bozarak ROS üretimini arttırması, endojen antioksidanları tüketmesi ve lipid peroksidasyonunu arttırması ile

ilişkili olduğu düşünülmektedir (Abusoglu, Eryavuz Onmaz, Abusoglu, Humeyra Yerlikaya, & Unlu, 2023; da Silveira et al., 2018).

Pikolinik asit

Pikolinik asit, 2-amino-3-karboksimukonik-6-semialdehit dekarboksilaz (ACMSD) enziminin gerçekleştirdiği enzimatik reaksiyonla kararsız bir öncü metabolit olan 2-amino-3-karboksimukonik-6-semialdehitten üretilmektedir. Pikolinik asit herhangi bir enzim tarafından metebolize edilmeden kinürenin yolunun son ürünü olarak idrar veya safra yoluyla atılmaktadır (Bryleva & Brundin, 2017). Pikolinik asit, kinürenin yolunun başka bir endojen nöroprotektan metabolitidir. Bu monokarboksilik asit üzerinde yapılan araştırmaların çoğu, nikel, çinko, demir, kadmiyum, kurşun ve bakır dâhil olmak üzere bir dizi metal üzerinde etkili bir şelasyon maddesi olarak fiziksel özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Günümüzde, pikolinik asit metal kompleksleri biyoaktif metallerin vücuda diyet takviyesi olarak dâhil edilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Fiziksel özelliklerine ek olarak, hücresel büyümeyi kontrol ettiği, antitümör, antifungal ve antiviral aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir. Pikolinik asit, kinürenik asit ile benzer şekilde etki göstererek kinolinik asit kaynaklı nörotoksisiteyi bloke etmekte, ancak nöroeksitatör komponenti etkilememektedir. Etkileri benzer görünse de pikolinik asit kinürenik asitten daha az etkilidir ve endojen çinkoyu şelatlayarak ve/veya kalsiyuma bağımlı glutamat salınımını zayıflatarak farklı bir mekanizma yoluyla çalıştığı öne sürülmüştür.

Daha az çalışılmış olmasına rağmen, sinnabarinik asit ve ksantürenik asidin de kinürenin yolunun nöroprotektif metabolitleri olduğu düşünülmektedir. Yapısal olarak sinnabarinik asit, glutamat reseptörleri ile etkileşime girmektedir. Son zamanlarda, yüksek performanslı sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi vasıtasıyla, sinabarinik asidin mGlu4 reseptörlerinin endojen ortosterik agonisti olarak hareket ettiği ve ona nöroprotektif aktivite kazandırdığı gösterilmiştir (Hughes, Güner, Iradukunda, Phillips, & Bowen, 2022).

Ksantürenik asit

Kinürenin yolağının, 3-hidroksikinüreninden oluşan bir metaboliti olan ksantürenik asit, kinürenik asitin yapısal bir analoğudur. Spesifik olarak ksantürenik asit, glutamaterjik nörotransmisyonun endojen bir modülatörü olarak işlev görmekte ve ekstraselüler glutamat seviyelerinde net bir azalmaya neden olmaktadır. Bu etkinin, ksantürenik asitin veziküler glutamat taşıyıcısını inhibe etme ve/veya Grup II (mGlu 2 ve mGlu 3) metabotropik glutamat reseptörleri ile etkileşime girme yeteneği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ksantürenik asitin bu özelliklerinin psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde özel bir öneme sahip

olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda, şizofreni hastalarının ve birinci derece akrabalarının hem beyinlerinde hem de serumlarında ksantürenik asit düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, ksantürenik asitin antioksidan, vazorelaksan ve glukoz homeostazını düzenleyici etkileri gösterilmiştir (Sathyasaikumar et al., 2017).

Kinürenik asit

Kinürenik asit, glutamat reseptörü ve iyonotropik reseptörlerin üç alt tipi olan N-metil-D-aspartat (NMDA), kainat ve alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) üzerindeki antagonist etkileri nedeniyle nöroprotektif olarak görev yapmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda kinürenik asit, NMDA ve AMPA reseptörlerinin glutamat bölgesine bağlanır. NMDA'nın glisin modülatör bölgesine glutamata kıyasla yüksek afinitesi nedeniyle, glisin bağlanma bölgesi için yalnızca düşük konsantrasyonlarda kinürenik asit gereklidir. Kinürenik asit aynı zamanda nikotinik kolinerjik sistemde bir nöromodülatör olarak görev yapmakta, α4β2 nAChR ekspresyonunu arttırmakta ve daha spesifik olarak α7-nikotinik asetilkolin reseptörlerini (nAChR'ler) yarışmasız olarak ve voltajdan bağımsız olarak inhibe etmektedir. Ayrıca, çalışmalar kinürenik asitin seçici olarak G-protein-bağlı bir reseptör olan GPR35'e bağlanarak aktivasyonuna yol açtığını göstermiştir.

Kinürenik asidin epilepsi patogenezindeki rolünün keşfedilmesinden beş yıl sonra, başka bir nöroprotektif özelliği olan iskemik beyin hasarını azaltma yeteneği ortaya konmuştur. Kinürenik asidin nöronal aktivite üzerindeki etkilerini ve azalan kinürenik asit seviyelerinin majör depresyon, Alzheimer hastalığı, Huntington Hastalığı, Parkinson Hastalığı vb. ile ilişkili olduğunu belirten çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Reseptörler üzerindeki aktivitesine ek olarak kinürenik asit, hidroksil, süperoksit anyonu ve diğer serbest radikalleri temizleyebildiği için antioksidan özelliklere de sahiptir. Nöronal hastalıklara ek olarak, kinürenik asitteki değişikliklerin aynı zamanda sepsis veya inflamatuar barsak hastalığı (IBD) gibi çeşitli inflamatuar hastalıklarla ilişkili olduğu da gösterilmiş ve kanser hastalarında potansiyel bir belirteç olarak tartışılmıştır. Kinürenik asitin, özellikle G-protein bağlı reseptör 35 (GPR35) veya AhR ile ilişkili sinyal yollarını hedefleyerek immünosüpresif etkilere aracılık ettiği düşünülmektedir. Kinürenik asit, GPR35 ve AhR'nin bir ligandıdır. Tüm bu reseptörler ve sinyal yolakları üzerindeki etkileri göz önüne alındığında kinürenik asitin antienflamatuvar, immunomodülatör, antioksidan ve nöroprotektif etkinliğe sahip olduğu düşünülmektedir (Wirthgen, Hoeflich, Rebl, & Günther, 2018).

ISBN: 978-625-6971-96-7

Sonuç

Sonuç olarak triptofan %90'ın üzerinde kinürenin yolağı ile metabolize olmaktadır. Kinürenin yolağı NAD^+ formunda hücresel enerji üretiminde kritik rol oynamaktadır. Fizyolojik koşullarda triptofan temel olarak karaciğerde TDO enzimi aracılığıyla metabolize olurken, immün aktivasyon boyunca triptofanın IDO1 enzimi aracılı ekstrahepatik dokularda metabolizması hızlanmaktadır. Bunun nedeninin ise immün aktivasyon durumunda artmış enflamatuvar yükün, proenflamatuvar sitokinlerin IDO1 enziminin ekspresyonunu ve aktivitesini arttırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. IDO1, triptofanın kinürenin yolağı aracılığıyla katabolizmasının ilk ve hız sınırlayıcı basamağını katalize eder ve öncelikle plasentadaki antijen sunan hücreler, bazı bağışıklık hücresi alt grupları, mukozal dokularda eksprese edilir. Dolayısıyla IDO1 enziminin enflamatuvar koşullarda indüklenmesinin diğer önemli bir gerekçesinin ise bu hücrelerin enflamatuvar yanıt sırasında artan enerji gereksiniminin NAD^+ yoluyla karşılanması olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte kinürenin yolağında bir dizi farklı biyolojik aktiviteye sahip metabolitin sentezi gerçekleşmektedir. Bu metabolitlerin farklı patolojilerde anormal düzeylerde üretilmesi ise kinürenin yolağında dengesizliklere yol açmakta ve özellikle kinolinik asit, 3-hidroksikinürenin, 3-hidroksiantranilik asit gibi sitotoksik, nörotoksik, oksidan karakterdeki moleküllerin yüksek düzeyde üretilmesi, kinürenik asit, pikolinik asit, ksantürenik asit gibi nöroprotektif ya da sitoprotektif metabolitlerin düzeylerinin azalmasıyla çeşitli nörodejeneratif, nöropsikiyatrik bozukluklar, enflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar ya da maligniteler ile ilişkilendirilmektedir. Tüm bu bulgular göz önüne alındığında kinürenin yolağı üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda oldukça artmıştır. Her geçen gün bu metabolitlerin farklı patolojilerde rol oynadığı ortaya konmaktadır. Kinürenin yolağı metabolitlerinin hem bu hastalıkların tanısı ve progresyonunun takibinde hem de terapötik ajanların geliştirilmesinde oldukça önemli bir role sahip olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

Abusoglu, S., Eryavuz Onmaz, D., Abusoglu, G., Humeyra Yerlikaya, F., & Unlu, A. (2023). Measurement of kynurenine pathway metabolites by tandem mass spectrometry. Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab, 28, 114-121. doi:https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2023.04.003

Boyland, E., Wallace, D. M., & Williams, D. C. (1955). The activity of the enzymes sulphatase and beta-glucuronidase in the urine, serum and bladder tissue. Br J Cancer, 9(1), 62-79. doi:10.1038/bjc.1955.6

Bryleva, E. Y., & Brundin, L. (2017). Kynurenine pathway metabolites and suicidality. Neuropharmacology, 112(Pt B), 324-330. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.01.034

Castro-Portuguez, R., & Sutphin, G. L. (2020). Kynurenine pathway, NAD+ synthesis, and mitochondrial function: Targeting tryptophan metabolism to promote longevity and healthspan. Experimental Gerontology, 132, 110841. doi:https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110841

Ciorba, M. A. (2013). Kynurenine pathway metabolites: relevant to vitamin B-6 deficiency and beyond. Am J Clin Nutr, 98(4), 863-864. doi:10.3945/ajcn.113.072025

Colín-González, A. L., Maldonado, P. D., & Santamaría, A. (2013). 3-Hydroxykynurenine: An intriguing molecule exerting dual actions in the Central Nervous System. NeuroToxicology, 34, 189-204. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.11.007

Condray, R., Dougherty, G. G., Jr., Keshavan, M. S., Reddy, R. D., Haas, G. L., Montrose, D. M., . . . Yao, J. K. (2011). 3-Hydroxykynurenine and clinical symptoms in first-episode neuroleptic-naive patients with schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology, 14(6), 756-767. doi:10.1017/S1461145710001689

da Silveira, T. L., Zamberlan, D. C., Arantes, L. P., Machado, M. L., da Silva, T. C., Câmara, D. F., . . . Soares, F. A. A. (2018). Quinolinic acid and glutamatergic neurodegeneration in Caenorhabditis elegans. NeuroToxicology, 67, 94-101. doi:10.1016/j.neuro.2018.04.015

Eryavuz Onmaz, D., Sivrikaya, A., Isik, K., Abusoglu, S., Albayrak Gezer, I., Humeyra Yerlikaya, F., . . . Tezcan, D. (2021). Altered kynurenine pathway metabolism in patients with ankylosing spondylitis. International Immunopharmacology, 99, 108018. doi:https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108018

Guidetti, P., Bates, G. P., Graham, R. K., Hayden, M. R., Leavitt, B. R., MacDonald, M. E., . . . Schwarcz, R. (2006). Elevated brain 3-hydroxykynurenine and quinolinate levels in Huntington disease mice. Neurobiol Dis, 23(1), 190-197. doi:10.1016/j.nbd.2006.02.011

Höglund, E., Øverli, Ø., & Winberg, S. (2019). Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. Front Endocrinol (Lausanne), 10, 158. doi:10.3389/fendo.2019.00158

Hubková, B., Valko-Rokytovská, M., Čižmárová, B., Zábavníková, M., Mareková, M., & Birková, A. (2022). Tryptophan: Its Metabolism along the Kynurenine, Serotonin, and Indole Pathway in Malignant Melanoma. International Journal of Molecular Sciences, 23(16). doi:10.3390/ijms23169160

Hughes, T. D., Güner, O. F., Iradukunda, E. C., Phillips, R. S., & Bowen, J. P. (2022). The Kynurenine Pathway and Kynurenine 3-Monooxygenase Inhibitors. Molecules, 27(1). doi:10.3390/molecules27010273

Jamshed, L., Debnath, A., Jamshed, S., Wish, J. V., Raine, J. C., Tomy, G. T., . . . Holloway, A. C. (2022). An Emerging Cross-Species Marker for Organismal Health: Tryptophan-Kynurenine Pathway. International Journal of Molecular Sciences, 23(11). doi:10.3390/ijms23116300

Kiluk, M., Lewkowicz, J., Pawlak, D., & Tankiewicz-Kwedlo, A. (2021). Crosstalk between Tryptophan Metabolism via Kynurenine Pathway and Carbohydrate Metabolism in the Context of Cardio-Metabolic Risk—Review. Journal of Clinical Medicine, 10(11). doi:10.3390/jcm10112484

Lund, A., Nordrehaug, J. E., Slettom, G., Solvang, S. H., Pedersen, E. K., Midttun, Ø., . . . Giil, L. M. (2020). Plasma kynurenines and prognosis in patients with heart failure. PLoS One, 15(1), e0227365. doi:10.1371/journal.pone.0227365

Merlo, L. M. F., DuHadaway, J. B., Montgomery, J. D., Peng, W. D., Murray, P. J., Prendergast, G. C., . . . Mandik-Nayak, L. (2020). Differential Roles of IDO1 and IDO2 in T and B Cell Inflammatory Immune Responses. Front Immunol, 11, 1861. doi:10.3389/fimmu.2020.01861

Milligan, G. (2023). GPR35: from enigma to therapeutic target. Trends Pharmacol Sci, 44(5), 263-273. doi:10.1016/j.tips.2023.03.001

Miura, H., Ozaki, N., Sawada, M., Isobe, K., Ohta, T., & Nagatsu, T. (2008). A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. Stress, 11(3), 198-209. doi:10.1080/10253890701754068

Okuda, S., Nishiyama, N., Saito, H., & Katsuki, H. (1996). Hydrogen peroxide-mediated neuronal cell death induced by an endogenous neurotoxin, 3-hydroxykynurenine. Proc Natl Acad Sci U S A, 93(22), 12553-12558. doi:10.1073/pnas.93.22.12553

Ramírez Ortega, D., Ugalde Muñiz, P. E., Blanco Ayala, T., Vázquez Cervantes, G. I., Lugo Huitrón, R., Pineda, B., . . . Pérez de la Cruz, V. (2022). On the Antioxidant Properties of L-Kynurenine: An Efficient ROS Scavenger and Enhancer of Rat Brain Antioxidant Defense. Antioxidants, 11(1). doi:10.3390/antiox11010031

Sathyasaikumar, K. V., Tararina, M., Wu, H. Q., Neale, S. A., Weisz, F., Salt, T. E., & Schwarcz, R. (2017). Xanthurenic Acid Formation from 3-Hydroxykynurenine in the Mammalian Brain: Neurochemical Characterization and Physiological Effects. Neuroscience, 367, 85-97. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.10.006

Savitz, J. (2020). The kynurenine pathway: a finger in every pie. Mol Psychiatry, 25(1), 131-147. doi:10.1038/s41380-019-0414-4

Schwarz, M. J., Guillemin, G. J., Teipel, S. J., Buerger, K., & Hampel, H. (2013). Increased 3-hydroxykynurenine serum concentrations differentiate Alzheimer's disease patients from controls. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 263(4), 345-352. doi:10.1007/s00406-012-0384-x

Topczewska-Bruns, J., Pawlak, D., Chabielska, E., Tankiewicz, A., & Buczko, W. (2002). Increased levels of 3-hydroxykynurenine in different brain regions of rats with chronic renal insufficiency. Brain Res Bull, 58(4), 423-428. doi:10.1016/s0361-9230(02)00813-4

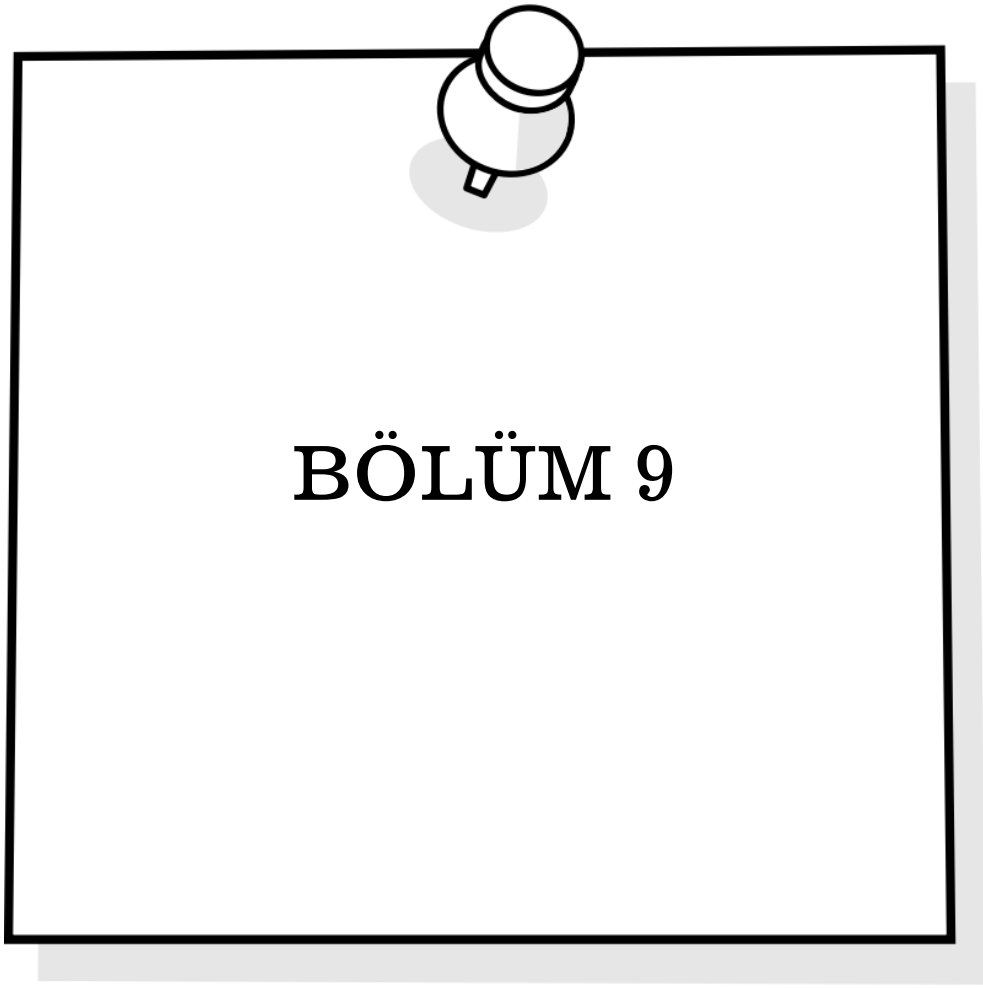
Tortora, F., Hadipour, A. L., Battaglia, S., Falzone, A., Avenanti, A., & Vicario, C. M. (2023). The Role of Serotonin in Fear Learning and Memory: A Systematic Review of Human Studies. Brain Sciences, 13(8). doi:10.3390/brainsci13081197

Tsuji, A., Ikeda, Y., Yoshikawa, S., Taniguchi, K., Sawamura, H., Morikawa, S., . . . Matsuda, S. (2023). The Tryptophan and Kynurenine Pathway Involved in the Development of Immune-Related Diseases. Int J Mol Sci, 24(6). doi:10.3390/ijms24065742

Wirthgen, E., Hoeflich, A., Rebl, A., & Günther, J. (2018). Kynurenic Acid: The Janus-Faced Role of an Immunomodulatory Tryptophan Metabolite and Its Link to Pathological Conditions. Frontiers in Immunology, 8. doi:10.3389/fimmu.2017.01957

Zelante, T., Puccetti, M., Giovagnoli, S., & Romani, L. (2021). Regulation of host physiology and immunity by microbial indole-3-aldehyde. Current Opinion in Immunology, 70, 27-32. doi:10.1016/j.coi.2020.12.004

ISBN: 978-625-6971-96-7



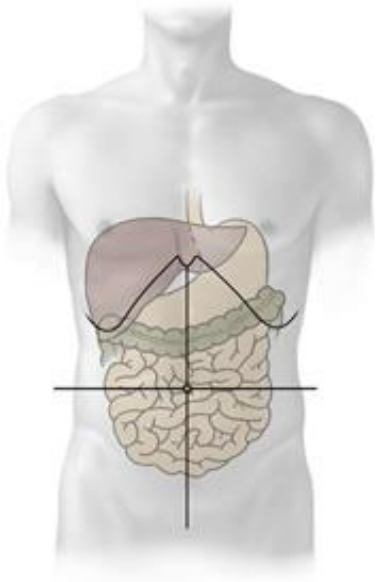
BÖLÜM 9

ISBN: 978-625-6971-96-7

KARACİĞERİN ANATOMİSİ

Doç. Dr. Güneş BOLATLI[1]

Vücudumuzun en büyük bezi ve organı olan karaciğer yaklaşık 1,5 kg ağırlığındadır. Karın boşluğunun sağ üst kadranında, diaphragmanın altında yer alır. 7-11. costaların derininde, orta hattı çaprazlayarak sol meme ucuna doğru incelerek uzanır (Resim 1). Lipidler dışında, sindirim kanalı tarafından absorbe edilen her madde, önce karaciğer tarafından alınır (Ozan, 2004; Moore ve ark., 2015) .



Resim 1. Karaciğerin vücuttaki pozisyonu (Gilroy, 2015).

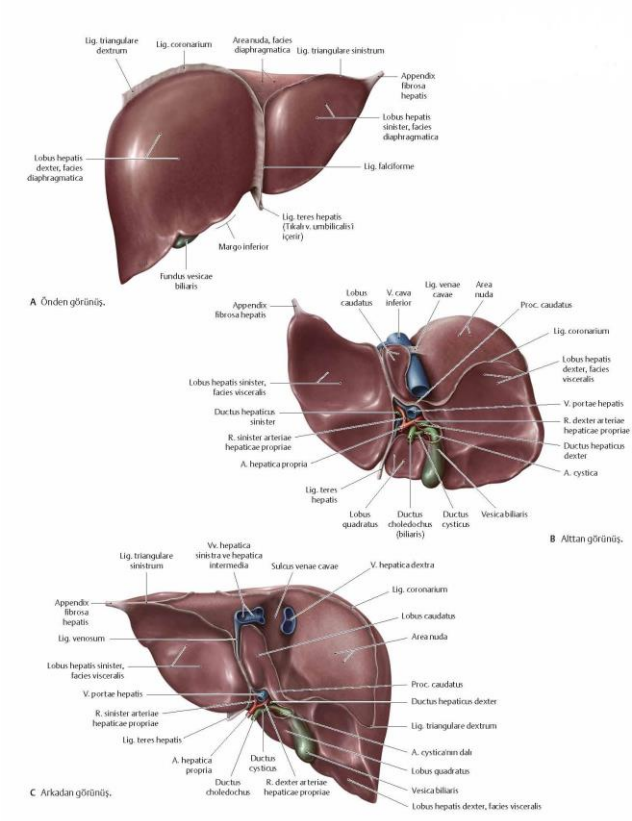
[1] Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0002-7648-0237

Anatomisi ve Komşulukları

Diaphragmanın hemen altında vücudun sağ tarafına yerleşen karaciğer, ligamentler ile mide, duodenum, diaphragma ve karın ön duvarına tutunur. Diaphragma'nın alt bölümüne uyan kısmına facies diaphragmatica, aşağı bakan kısmı ise facies visceralis'dir. Bu iki yüz aşağı ön tarafta margo inferior denilen kenarda birleşir. Facies diaphragmatica'nın ön bölümü ile diaphragma arasındaki çıkmaza recessus subphrenicus, karaciğerin aşağısında sağ böbrek, böbrek üstü bezinin ön tarafında bulunan çıkmaza ise recessus hepatorenalis denir. Ligament falciforme hepatis recessus subphrenicus'u sağ ve sol iki bölüme ayırır. Area nuda (Facies diaphragmatica area nuda ile diaphgramaya yapışıktır), porta hepatis (facies visceralis'de damarların girip çıktığ yer), fossa vesicae fellae (safra kesesinin oturduğu bölge) hariç karaciğer periton ile kaplıdır (Gövsa, 2008; Gilroy, 2016) (Resim 2).

Karaciğer dört loba ayrılmıştır. Fossa vesicae biliaris ile are nuda'daki sulcus venae cavae'dan geçirilen hat karaciğeri iki lob'a ayırır. Bu loblar lobus hepatis dexter ve lobus hepatis sinister olarak isimlendirilir. Sağ lobun visceral yüzünde lobus caudatus ve lobs quadratus denilen iki küçük lob daha vardır (Yıldırım, 2002; Platzer, 2013) (Resim 2).

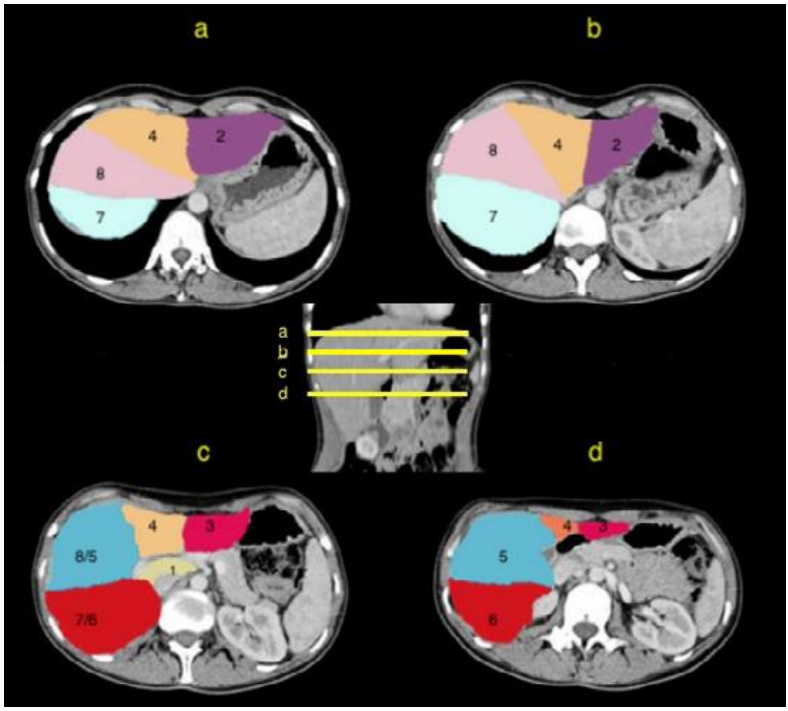
ISBN: 978-625-6971-96-7



Resim 2. Karaciğer anatomisi (Gilroy, 2015).

Segmentleri

Karaciğer içindeki damarsal ve biliyer dağılım lober dağılım ile uygunluk gösterir. A. hepatica propria, v. portae hepatis ve intrahepatik safra yollarının dağılımı segmentasyonda yol gösterici olmuştur (Demir ve ark, 2011). Couinaud 1982 senesinde yaptığı sınıflama günümüzde halen güncelliğini korumaktadır. Hepataktomide önem taşıyan bu segmentasyon kendi vasküler ve biliyer drenajına sahip bağımsız 8 ayrı segmente bölünmüştür (Couinaud, 1982) (Resim 3).



Resim 3. Aksiyal kesit bilgisayarlı tomografi görüntülerinde karaciğer segmentlerinin görünümü (Başak ve ark., 2015).

Ligamentleri

-Ligamentum falciforme hepatis: Karaciğeri diaphragmaya ve karın ön duvarına bağlar.

-Ligamentum coronarium hepatis: Karaciğeri diaphgragmaya bağlar.

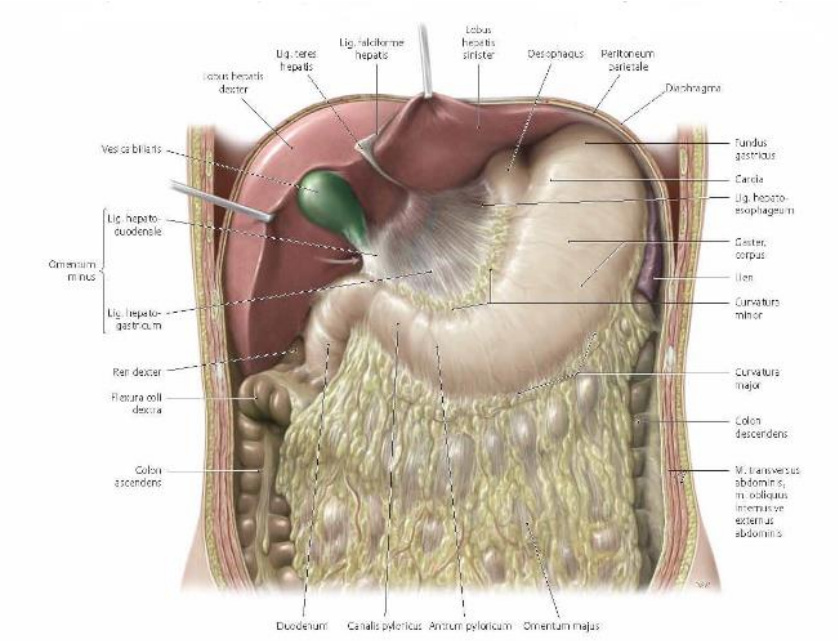
-Ligamentum triangulare dextrum: Lobus hepatis dexter'i diaphragmaya bağlar.

-Ligamentum triangulare sinistrum: Lobus hepatis sinister'i diaphragmaya bağlar.

-Omentum minus: Karaciğeri mide ve duodenum'a bağlar.

-Ligamentum teres hepatis: Doğumdan sonra oblitere olan v.umblicalis'in kalıntısıdır. Ligamentum falciforme hepatis'in iki yaprağı arasında seyreder (Yıldırım, 2004; Gökmen 2008) (Resim 4).

ISBN: 978-625-6971-96-7

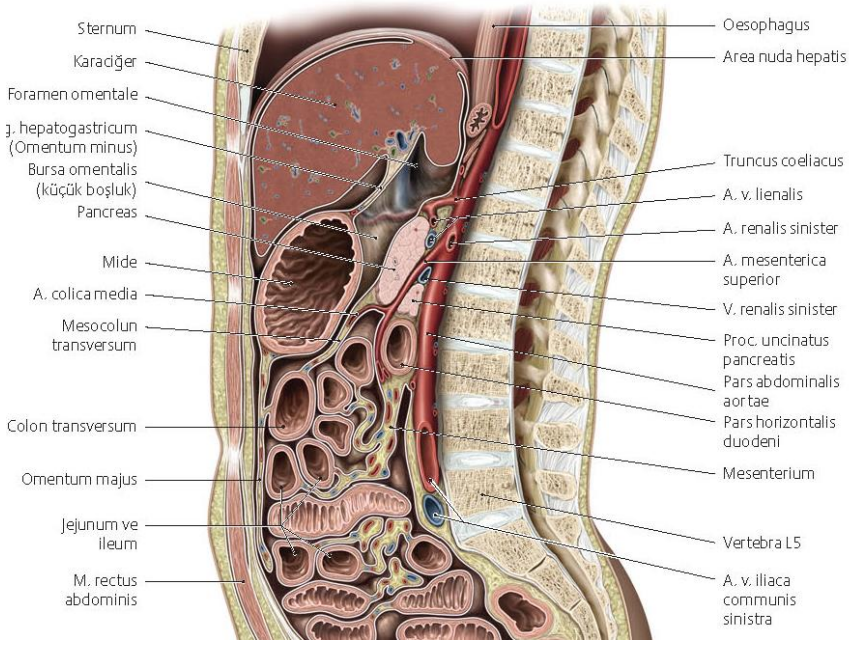


Resim 4. Karaciğerin ligamentleri (Gilroy, 2015).

Komşulukları

Önde: Karın önduvarı, diaphragma, sağ-sol arcus costae, her iki akciğerin basis pulmonisi ve processus xiphoideus,

Arkada: Özafagus, diaphragma, fundus gastricus, v.cava inferior, safra kesesi, sağ böbrek, flexura coli dextra ve duodenum ile komşuluk yapar (Ozan, 2004; Moore ve ark., 2015) (Resim 5).



Resim 5. Karaciğerin komşulukları (Gilroy, 2015).

Fonksiyonları

-Safra üretimi: Günde 700-1200 ml safra üretilir ve duodem'a akıtılır.

-Metabolik fonksiyonları: Karbonhidrat, yağ, protein metabolizması yanında, Fe ve vitamin depolanması, bazı ilaç ve hormon gibi maddelerin atılmasını sağlar.

-Kanın filitrasyonu: Karaciğerden dakikada 1500 ml kan geçer. Geçen kan içindeki bakteriler ve diğer yabancı cisimler fagosite edilerek dolaşım sisteminde çıkarılır (Moore 2015).

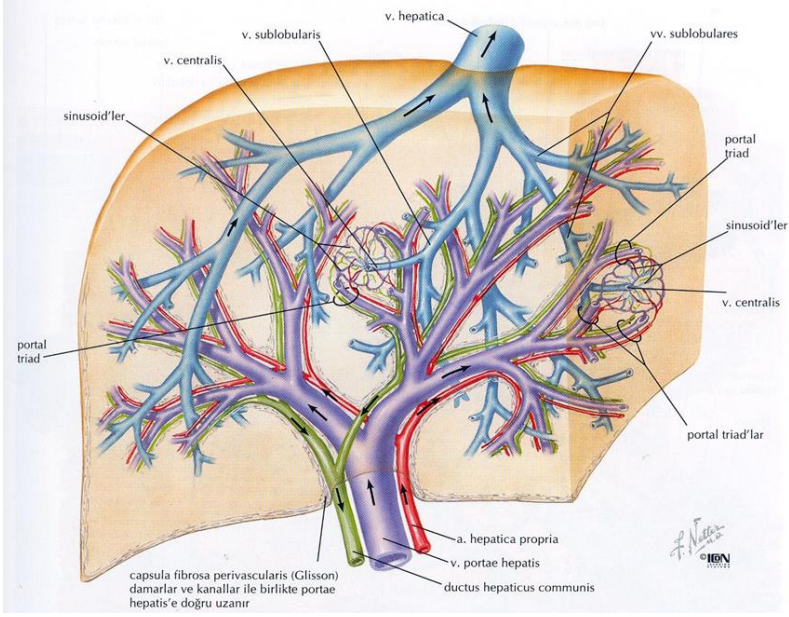
Damarları

A. heatica propria: A. hepatica communis'in dalı olan bu arter karaciğerin arteryel beslenmesini sağlar. Ligamentum hepatoduodonaleden geçip sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır.

V portae hepatis: Sindirim kanalından aldığı oksijenden fakir, besin yüklü kanı karaciğere getirir. V. mesenterica superior ve v. splenica'nın birleşmesi ile oluşur.

ISBN: 978-625-6971-96-7

V. hepaticae: Genellikle 3 adet olan bu venlerkaraciğerin venöz drenajını sağlar. Karaciğer sinuzoidlerindeki kanı toplayan vv. centrales'in birleşmesi ile oluşur (Ozan, 2004) (Resim 6).



Resim 6. Karaciğerin damarları (Netter, 2022)

Karaciğer transplantasyonun da özellikle verici karaciğerinde seçilecek olan hemihepatektomi planında vasküler anatominin iyi bilinmesi gerekir (Başak ve ark, 2015).

Sinirleri

Parasempatik inervasyonu n.vagus, sempatikleri ise T5-9 segmentlerinden gelen n.splanchnicus'lar tarafından inerve edilmektedir (Acer, 2023).

Radyolojisi ve Cerrahisi

Karaciğerin anatomisini görüntüleme yöntemleri kullanarak detaylandırmak, tanı ve tedaviye kılavuzluk etmede oldukça önemlidir. Preoperatif dönemde yapılacak olan sağlıklı bir radyolojik değerlendirme; operasyon esnasında veya sonrasında gelişebilecek komplikasyonları en aza indirir (Başak ve ark, 2015). Özellikle hepatik tümör rezeksiyonunda nonterapötik laparoskopi oranını azaltmak için radyolojik değerlendirmenin çok önemli olduğu bilinmektedir (Adams ve ark., 2006; Chapman ve ark., 2006). Ayrıca preoperatif dönemde yapılan bu değerlendirme, rezeksiyon sonrası geride kalacak olan sağlam karaciğer dokusu

hacmi ve yeterli vaskülarizasyon ve biliyer drenajın sağlıklı olması için gereklidir.

Arteryel varyasyonlar 1953 yılında Michels tarafından sınıflandırılmıştır (Michels, 1966). Karaciğerin arteryel varyasyonlar oldukça sıktır. Hatta bazı çalışmalarda hemen hemen normal anatomi ve varyasyon yüzdesi birbirine yakın tespit edilmiştir (Demir ve ark., 2011). Bu varyasyonlar içinde sayılabilecek olan ve cerrahide önem taşıyan, aksesuar damar (normal damar ile birlikte o bölgeyi besleyen ve farklı bir yerden çıkan ilave bir damardır) ve replase damarda (normal damarın olmadığı, yerine farklı bir yerden çıkan ve normal damarın beslediği sahayı besleyen damardır) vardır (Michels, 1966). Karaciğer naklinde arteryel varyasyonlar kontrendikasyon oluştura riski düşüktür. Fakat anastomoz yapılması gereken arter sayısının artması operasyonu güçleştiren bir faktördür. Normal arterlerin yanı sıra varyasyonel arterlerin de anastomozunun doğru yapılması iskemiden korunmak için gereklidir. Sonuç olarak preoperatif dönemde hepatik arteriyel anatominin iyi bilinmesi cerrahiyi kolaylaştıran, komplikasyonları azaltan ve teknik başarıyı arttıran bir unsurdur (Özbek, 2005; Demir ve ark., 2011).

Arteryel varyasyonlar dışında portal ven varyasyonlarını tespit etmekde oldukça önemlidir. Bu anatomik varyasyonlar cerrahiyi zorlaştırmakta, veya operasyon sonrası komplikasyon riskini artırmaktadır (Koç ve ark., 2007). Karaciğer transplantasyonu, son dönem karaciğer yetmezliğinde hayat kurtarıcı bir yöntemdir. Varyasyonu sık olan bu organın anatomisini iyi bilmek ve tariflemek bu bölge ile ilgilenen klinisyenler için oldukça önemlidir.

Kaynakça

Acer N. (2023). Sağlık Bilimleri İçin Temel Anatomi. İstanbul Tıp Kitabevi. 154

Adams RB, Haller DG, Roh MS. (2006). Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement by Abdalla et al. Ann Surg Oncol, 13: 1281-3.

Başak, M., & Akan, D. (2015). Karaciğerin ve Safra Yollarının Radyolojik Anatomisi. Turk Radiol Semin, 3, 336-348.

Chapman WC, Hoff PM, Strasberg SM. (2006). Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement by Charnsangavej et al. Ann Surg Oncol., 13: 1269-70.

Couinaud, C. (1982). Platelet changes in the cirrhotic patient. Effect of splenectomy. Chirurgie; Memoires de L'academie de Chirurgie, *108*(5), 418-428.

Demir, B., Okur, A. (2011). Canlıdan karaciğer naklinde vericinin ameliyat öncesi vasküler anatomisinin radyolojik değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi

Gilroy AM, Macpherson BR, Ros LM, 2015. Anatomi Atlası. Palme Yayıncılık, p. 350-355.

Gilroy AM, 2016. Anatomi Temel Ders Kitabı, Palme Yayıncılık, p. 47-55.

Gökmen F, 2008. Sistematik Anatomi, Güven Tıp Kitabevi, p. 56-65.

Koç Z, Oguzkurt L, Ulusan S. (2007). Portal vein variations: clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT. Diagnostic and Interventional Radiology, 13: 75-80.

Michels NA. (1966). Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. American Journal of Surgery, 112: 337-347.

Moore K, Agur A, 2015. Temel Klinik Anatomi, Güneş Kitabevi, p. 52-60.

Netter, F. H. (2022). İnsan Anatomisi Atlası. Güneş Tıp Kitabevi, p. 118

Ozan H, 2004. Ozan Anatomi, Nobel Tıp Kitabevi, p. 98

Özbek O. (2005). Canlı karaciğer verici adaylarında multidedektör BT anjiografi ile hepatik arteryel anatominin değerlendirilmesi.

Platzer W, 2013. İnsan Anatomisi Renkli Atlası. 64-9

Van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburt JM, van Hillegersberg R, Rijken AM, van Coevorden F et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases.

Yıldırım M, 2002. Resimli Sistematik Anatomi, Nobel Tıp Kitabevi, p. 69-72.

Yıldırım M, 2004. Topoğrafik Anatomi, Nobel Tıp Kitabevi, p. 148.