

MOLEKÜLER TIPTA HÜCREDEN KLİNİĞE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ülkü KARAMAN

Prof. Dr. Ömer KARAMAN

Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR



İKSAD
Publishing House

MOLEKÜLER TIPTA HÜCRE DEN KLİNİĞE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ülkü KARAMAN

Prof. Dr. Ömer KARAMAN

Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR

YAZARLAR

Prof. Dr. Ali ASLAN

Prof. Dr. Ahmet KAYA

Prof. Dr. Havva ERDEM

Prof. Dr. Yasemin KAYA

Doç. Dr. Gonca GÜLBAY

Doç. Dr. Mücahit SEÇME

Doç. Dr. Tuğba Raika KIRAN

Dr. Öğr. Üyesi Çağrı DOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Deniz YAVUZ BAŞKIRAN

Dr. Öğr. Üyesi ELİF DOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Gülşah AYDIN

Dr. Öğr. Üyesi Nihan BAHADIR

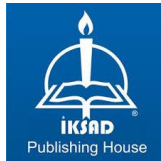
Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN

Dr. Öğr. Üyesi Sümeyya Deniz AYBEK

Uzm. Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Mustafa Kamil SAĞLAM

Uzm. Buse SEMERCİ ARIKAN



Copyright © 2025 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed
or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial
uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and
Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2025©

ISBN: 978-625-378-341-9
Cover Design: İbrahim KAYA
October / 2025
Ankara / Türkiye
Size: 16x24cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....1

BÖLÜM 1

BİTKİSEL ÜRÜNLERİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ: KANITA DAYALI YAKLAŞIMLAR VE PROTOKOLLER

Dr. Öğr. Üyesi Gülşah AYDIN.....3

BÖLÜM 2

HÜCRESEL YAŞLANMAYA MOLEKÜLER BAKIŞ: ZAMANIN PENÇESİNDE GENETİK SAATİN TİK TAKLARI

Doç. Dr. Mücahit SEÇME

Doç. Dr. Gonca GÜLBAY.....23

BÖLÜM 3

KARACİĞER HASTALIKLARININ DÜNYA VE TÜRKİYE GENELİNDE YÜKÜ

Dr. Öğr. Üyesi Deniz YAVUZ BAŞKIRAN.....41

BÖLÜM 4

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERLERİNDE MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Prof. Dr. Havva ERDEM.....53

BÖLÜM 5

PEGANUM HARMALA L.'NİN KANSER TEDAVİSİNDEKİ POTANSİYEL ETKİNLİĞİ

Dr. Öğr. Üyesi Gülşah AYDIN.....71

BÖLÜM 6

METABOLİK SENDROMDA İNFLAMASYON VE BİYOBELİRTEÇLER: ADİPOKİNLER VE OKSİDATİF STRES EKSENİ BİR DEĞERLENDİRME

Doç. Dr. Tuğba Raika KIRAN

Uzm. Buse SEMERCİ ARIKAN.....89

BÖLÜM 7

AKUT GASTROENTERİTLER

Uzm. Dr. Metin ÖZSOY.....119

BÖLÜM 8

GENETİK TANIDA YAPAY ZEKÂ UYGULAMALARI MEVCUT DURUM VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Dr. Öğr. Üyesi Çağrı DOĞAN.....133

BÖLÜM 9

MOLEKÜLER BİR SATRANÇ OYUNU: JAK-STAT YOLAĞI VE MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ GELİŞİMİ

Doç. Dr. Gonca GÜLBAY

Doç. Dr. Mücahit SEÇME.....173

BÖLÜM 10

HEPATORENAL SENDROM

Prof. Dr. Yasemin KAYA

Prof. Dr. Ahmet KAYA.....193

BÖLÜM 11

İNME DEN EPİLEPSİYE GEÇİŞTE FİZYO PATOLOJİK SÜREÇLER

Dr. Öğr. Üyesi ELİF DOĞAN.....211

BÖLÜM 12

KARDİYAK TÜMÖRLER

Dr. Mustafa Kamil SAĞLAM

Prof. Dr. Ahmet KAYA.....219

BÖLÜM 13

GEBELİKTE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARA YAKLAŞIM

Dr. Öğr. Üyesi Nihan BAHADIR.....233

BÖLÜM 14

BİR HÜCRESEL DEJAVU: TROFOBlast VE KANSER HÜCRELERİNİN BENZER GENETİK DİLİ

Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN

Prof. Dr. Ali ASLAN.....255

BÖLÜM 15

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNE BAĞLI HÜCRESEL ADAPTASYON VE ÖLÜM MEKANİZMALARI

Dr. Öğr. Üyesi Sümeyya Deniz AYBEK.....277

ÖNSÖZ

Bilimin sınırlarını her geçen gün daha da genişlediğine tanık olduğumuz şu dönemde, bu dönüşüm sürecinde en çok etkilenen bilimlerden biri de tıp bilimidir. Çalışmalar sadece hastalıkların nedenlerine değil aynı zamanda moleküler düzeydeki gelişmeler ile bireye özgü tanı ve tedavi biçimlerini de evrilmiştir. Çalışmada tıbbın temel bilim ile klinik pratiğinin birleştirdiği bu çağdaş anlayışın bir parçası olan moleküler tıp temel olarak ele alınmıştır. Bu doğrultuda kitap kapsamında hücresel mekanizmalar ile sistem bazında klinik yansımalar arasındaki geniş spektrumunda güncel konular bulunmaktadır. İnmeden epilepsiye geçiş, hücresel yaşlanmanın genetik temelleri, JAK-STAT sinyal yolağının myeloproliferatif neoplazilerdeki rolü ve endoplazmik retikulum stresi ile hücresel ölümün ilişkisi bu tür bölümleri incelendiği kısımlardır. Bu şekilde hastalıkları daha iyi kavrayabilmek için hastalıkların temel mekanizmalarına yönelik bilimsel analizler sunulmaktadır. Bunun yanı sıra genetik tanıda yapay zekâ, bitkisel ürün klinik değerlendirmesi, kanser biyolojisinde yeni moleküler hedefler hakkında verilen bölümler ise geleceğe dönük bilimsel inovasyonları da yansıtmaktadır. Diğer taraftan karaciğer hastalıklarının küresel yükü, metabolik sendromda inflamasyon, metastatik kardiyak tümörler ve hepatorenal sendrom gibi konular ise klinik uygulamalara katkı sunmaktadır. Bu çalışma, araştırmacılara, klinisyenlere ve tıp öğrencilerine en güncel konuları ulaştırmak amacıyla moleküler tıbbın kliniğe yansımalarını vurgulamakta; alanında uzmanlaşmış akademisyenlerin katkıları neticesinde okuyucuya güncel, bilimsel bilgi içeriği sunmaktadır. Bu vesileyle çalışmamıza katkıda bulunan tüm akademisyenlere içten teşekkür ederiz.

Prof. Dr. Ülkü KARAMAN¹

Prof. Dr. Ömer KARAMAN²

Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR³

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. ulkukaraman44@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7027-1613

² Ordu Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Eğitim Bilimleri Bölümü, Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. Okaraman44@hotmail.com Orcid ID: 0000-0003-1363-7548

³ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. mutluyar@gmail.com , Orcid ID: 0000-0002-7145-7476

BÖLÜM 1

BİTKİSEL ÜRÜNLERİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ: KANITA DAYALI YAKLAŞIMLAR VE PROTOKOLLER

Dr. Öğr. Üyesi Gülşah AYDIN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17356612>

¹ Ordu Üniversitesi, Ulubey Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Ordu, TÜRKİYE. gulsahaydin@odu.edu.tr Orcid ID: 0000-0002-5376-0690

Giriş

Kanıtı Dayalı Tıp (EBM), mevcut en iyi bilimsel kanıtların klinik uzmanlık ve hasta değerleriyle bütünleştirilerek sağlık hizmeti kararlarının verilmesini amaçlayan bir yaklaşımdır (Sackett et al., 1996). Bu yaklaşım, yalnızca sentetik ilaçlar için değil, yüzyıllardır toplumların tedavi pratiğinde yer alan bitkisel ürünlerin modern tıp içindeki değerlendirilmesi açısından da kritik öneme sahiptir. Ancak bitkisel ürünlerin EBM çerçevesinde ele alınabilmesi için bazı temel zorlukların aşılması gerekir.

Her şeyden önce, kalite ve güvenlik boyutu öne çıkmaktadır. Bitkisel ürünler farklı coğrafyalarda farklı yetiştirme koşullarına, hasat ve ekstraksiyon yöntemlerine bağlı olarak içerik açısından büyük çeşitlilik gösterebilir. Standardizasyon sağlanmadığında aynı ürün adı altında piyasaya sunulan preparatlar farklı farmakolojik profillere sahip olabilir. Dahası, kontaminasyon, dozaj belirsizliği ya da kasıtlı/advers adulterasyon ciddi güvenlik sorunlarına yol açabilir. Literatürde, arsenik, kurşun veya civa içeren ürünlerin hepatotoksisite ve böbrek yetmezliği gibi ağır yan etkilere sebep olduğu rapor edilmiştir (Wang et al., 2023). Bu nedenle, bitkisel ürünlerin klinik olarak değerlendirilebilmesi için kalite kontrol sistemlerinin ve farmakovijilans uygulamalarının sıkı biçimde kurulması gereklidir.

Bununla bağlantılı olarak ikinci önemli unsur etkinlik kanıtlarıdır. Pek çok bitkisel formülasyon, halk arasında uzun yıllar boyunca güvenle kullanılsa da, modern tıp açısından etkinliğin ispatı randomize kontrollü klinik çalışmalar (RCT'ler) ile mümkündür. Mevcut durumda bu çalışmalar genellikle sınırlı sayıdadır, küçük örneklemelerle yürütülmekte ve metodolojik olarak heterojenlik göstermektedir. Örneğin, *Ginkgo biloba* bilişsel bozukluklar, *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) depresyon ve *Allium sativum* (sarımsak) kardiyovasküler sağlık üzerine incelenmiş; kimi çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilse de, verilerin güvenilirliği ve genellenebilirliği tartışmalı kalmıştır (Bent, 2008). Dolayısıyla, bitkisel ürünlerin bilimsel düzeyde kabul görebilmesi için güçlü tasarıma sahip klinik çalışmalara ve sistematik derlemelere ihtiyaç vardır.

Üçüncü unsur ise regülasyon ve uyum boyutudur. Avrupa Birliği'nde EMA bünyesindeki *Herbal Medicinal Products Committee* (HMPC), bitkisel ürünler için bilimsel monograflar ve rehberler oluşturarak kalite, güvenlik ve etkinlik kriterlerini standardize etmeye çalışmaktadır. 2004/24/EC sayılı

Direktif ile “Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler (GBTÜ)” için basitleştirilmiş ruhsat başvurusu yolu tanınmıştır. Burada ≥ 30 yıllık (en az 15 yılı AB içinde) güvenli kullanım kanıtı yeterli kabul edilmektedir (European Medicines Agency (EMA), 2004-2024). Türkiye’de ise Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu (TİTCK), bitkisel ürünlerin ruhsatlandırılması için hem “Bitkisel Tıbbi Ürün (BTÜ)” hem de “Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün” başvuru yollarını düzenlemiş, farklı kullanım geçmişine sahip ürünler için ayrı gereklilikler belirlemiştir. Bu çerçevede, EBM yaklaşımı yalnızca bilimsel verilerin değil, aynı zamanda regülasyon süreçlerinin de bütünselik değerlendirilmesini gerektirir.

Sonuç olarak, bitkisel ürünlerin modern tıpta güvenilir bir yere sahip olabilmesi, kalite ve güvenlik verilerinin şeffaf biçimde ortaya konulması, etkinliğin güçlü klinik çalışmalarla ispatlanması ve regülasyon süreçleriyle uyumlu şekilde değerlendirilmesiyle mümkündür. Böyle bir bütüncül yaklaşım, halk arasında geleneksel olarak kullanılan formülasyonların bilimsel dayanaklarla desteklenmesini sağlayarak, bu ürünlerin modern sağlık sisteminde daha güvenle kullanılmasının önünü açacaktır.

1. Bitkisel Ürünlerin Tanımı ve Sınıflandırılması

Bitkisel ürünler, tıbbi amaçla kullanılan doğal kaynaklı ürünlerin en geniş grubunu temsil eder ve tarih boyunca hem geleneksel tıp sistemlerinde hem de modern farmasötik geliştirme süreçlerinde önemli bir yer tutmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), “bitkisel ilaç” kavramını, bitkisel droglar, bitki parçaları veya bunlardan elde edilen preparatlar kullanılarak hazırlanan ürünler olarak tanımlamaktadır (Organization, 2003). Ancak bu geniş tanım, regülasyon çerçevesinde daha dar kategorilere ayrılmaktadır.

Avrupa Birliği ve Türkiye’de bitkisel ürünler BTÜ ve GBTÜ olmak üzere başlıca iki sınıfta değerlendirilir. Bunların dışında, birçok ülkede gıda takviyeleri ve fonksiyonel gıdalar da bitkisel kaynaklı ürünlerin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar. Ancak bu ürünler, ilaç olarak değil, gıda mevzuatı çerçevesinde düzenlendiğinden etkinlik ve güvenlik için aranan kriterler daha düşüktür (EMA, 2023a; (TİTCK), 2020; Council, 2004).

1.1. Bitkisel Tıbbi Ürünler

BTÜ, farmakolojik etkinliği ve güvenliği bilimsel kanıtlarla desteklenmiş, tıbbi amaçlı olarak kullanılan preparatlar olarak tanımlanır. DSÖ, bu tür ürünlerin bitkisel droglar veya bunlardan elde edilen ekstraktlar aracılığıyla hazırlanmış olması gerektiğini belirtmektedir (Organization, 2003). BTÜ’ler ruhsatlandırılırken, klinik etkinlik ve güvenlik verilerinin randomize kontrollü klinik çalışmalarla (Faz I–III) desteklenmesi zorunludur. Avrupa Birliği’nde bu ürünler, EMA bünyesindeki *HMPC* tarafından yayımlanan bilimsel monograflar ve rehberlere uygun şekilde değerlendirilir (EMA, 2023a). Türkiye’de ise TİTCK, BTÜ başvurularını klasik ilaç ruhsatlandırma süreçlerine benzer kriterlerle incelemekte; preklinik toksisite, klinik etkinlik ve kalite kontrol verilerini zorunlu kılmaktadır (TİTCK, 2020).

1.2. Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler

GBTÜ, etkinlikleri randomize klinik çalışmalarla değil, uzun süreli güvenli kullanım geçmişiyle desteklenen ürünlerdir. Avrupa Birliği mevzuatına göre bir bitkisel ürünün bu kategoriye girebilmesi için en az 30 yıllık güvenli kullanım geçmişi olması gerekir; bu sürenin en az 15 yılının AB ülkeleri içinde belgelenmiş olması şarttır (Council, 2004). Bu çerçevede, GBTÜ ruhsat başvurularında farmakovijilans verileri, literatür destekleri ve geleneksel kullanım kayıtları yeterli kabul edilmektedir. Türkiye’de ise TİTCK, GBTÜ için benzer bir yaklaşım benimsemekte; 30 yıl ve üzeri kullanım geçmişine sahip ürünler için klinik çalışma verisi zorunlu tutulmamaktadır (TİTCK, 2020). Bu durum, geleneksel formülasyonların bilimsel kanıtlara dayalı olmasa da, güvenli kullanım geçmişine dayanarak yasal statü kazanmasına olanak sağlamaktadır.

1.3. Gıda Takviyeleri ve Fonksiyonel Gıdalar

Bitkisel kaynaklı ürünlerin bir diğer kategorisi gıda takviyeleri ve fonksiyonel gıdalardır. Gıda takviyeleri, tedavi edici amaç taşımaksızın günlük beslenmeyi desteklemek amacıyla kullanılan; vitamin, mineral veya bitkisel ekstrakt içeren ürünlerdir (Martirosyan & Singh, 2015). Fonksiyonel gıdalar ise temel beslenmenin ötesinde, sağlık üzerinde spesifik olumlu etki göstermesi beklenen gıdaları ifade eder. Ancak bu ürünler farmakolojik tedavi amacıyla değil, beslenme desteği amacıyla düzenlenmektedir. Avrupa’da bu ürünlerin regülasyonu *European Food Safety Authority (EFSA)* tarafından yürütülürken,

Türkiye’de Tarım ve Orman Bakanlığı sorumluluğundadır (EFSA Panel on Dietetic Products & Allergies, 2011). Bu yönüyle BTÜ ve GBTÜ’lerden farklıdır; çünkü klinik etkinlik verisi sunma zorunluluğu yoktur ve ilaç ruhsatlandırma prosedürlerine tabi değildirler. Dolayısıyla, gıda takviyeleri ve fonksiyonel gıdaların kanıta dayalı tıp çerçevesinde değerlendirilmesi için farmakolojik etkinlik değil, güvenlik ve beslenme faydalarının gösterilmesi esastır.

2. Bitkisel Ürünlerin Geleneksel Kullanımı

Bitkisel ürünlerin modern tıpta değerlendirilmesinde en önemli tartışma noktalarından biri, halk arasında uzun yıllar boyunca güvenle kullanılan formülasyonların bilimsel kanıtlarla nasıl desteklenebileceği sorunudur. Geleneksel kullanım, özellikle Asya ve Orta Doğu tıp sistemlerinde binlerce yıllık bir geçmişe sahip olup, günümüzde de milyonlarca insan tarafından tercih edilmektedir. DSÖ verilerine göre, gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %70’inden fazlası, birincil sağlık hizmetlerinde geleneksel ve bitkisel tedavilere başvurmaktadır (WHO, 2013). Ancak bu kullanımın kanıta dayalı tıp çerçevesine taşınması, sadece tarihsel deneyime değil, bilimsel metodolojiye dayalı güvenilirlik kriterlerinin karşılanması gerektirir.

Geleneksel kullanım geçmişi, ürünün güvenliği ve potansiyel etkinliği hakkında önemli ipuçları verse de, bilimsel düzeyde ispat için yeterli değildir. Örneğin bir formülasyonun 30 yıl boyunca güvenle kullanıldığına dair kanıt, Avrupa Birliği mevzuatında geleneksel bitkisel tıbbi ürün ruhsatı için yeterli kabul edilebilmekte, ancak bu durum ürünün klinik etkinliğini kesin olarak ortaya koymamaktadır (Council, 2004). Geleneksel kullanımın modern farmasötik değerlendirmeye katkısı, daha çok ön hipotez oluşturma ve klinik araştırmalara yön gösterme şeklinde olmaktadır.

Bilimsel kanıt süreci ise farklı basamaklardan oluşur. İlk aşamada, bitkinin kimyasal bileşenlerinin tanımlanması, farmakolojik aktiviteye sahip olabilecek moleküllerin ayrıştırılması ve standardize edilmesi gerekir (Ekor, 2014). Sonrasında preklinik çalışmalarla (in vitro hücre kültürleri, in vivo hayvan modelleri) biyolojik etkinlik ve toksisite değerlendirilir. Bu veriler olumlu bulunduğunda klinik araştırmalara geçilir. RCT’ler, modern tıbbın altın standart kanıt düzeyini oluşturur ve ancak bu tür çalışmalar, halk arasındaki gözlemsel deneyimleri bilimsel olarak doğrulayabilir (Bent, 2008).

Bitkisel ürünlerde klinik araştırmaların yürütülmesinde ciddi metodolojik zorluklar vardır. Bitkisel formülasyonlar genellikle çok bileşenli karışımlardan oluşur, bu da etki mekanizmasının ve aktif molekülün tanımlanmasını zorlaştırır. Ayrıca, ürünlerin standardizasyonundaki eksiklikler, farklı partiler arasında biyoyararlanım ve farmakolojik etkinlik farklılıklarına neden olabilmektedir (Posadzki et al., 2013). Bu durum, klinik çalışmalardan elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır.

Geleneksel bilgi ile modern bilim arasındaki köprünün kurulabilmesi için iki yaklaşım öne çıkmaktadır: (i) etnofarmakolojik gözlemlerden yola çıkarak etkin bileşenlerin modern farmakolojik yöntemlerle doğrulanması ve (ii) sistematik derleme ve meta-analizlerle mevcut klinik verilerin bütünleştirilmesi. Etnofarmakoloji, yerel toplumların bilgi ve deneyimlerini bilimsel incelemelere yönlendirmek için değerli bir başlangıç noktası sağlamaktadır (Heinrich et al., 2009). Öte yandan, Cochrane gibi uluslararası kuruluşlar tarafından yapılan sistematik incelemeler, bitkisel ürünlerin etkinliğine dair kanıt düzeyini objektif şekilde ortaya koymaktadır (Hu et al., 2011).

Sonuç olarak, geleneksel kullanım ile bilimsel kanıt arasındaki köprü, yalnızca tarihsel verilerin belgelenmesiyle değil, modern analitik yöntemler, prelinik testler, klinik çalışmalar ve regülasyon standartlarının entegrasyonu ile kurulabilir. Bu bütüncül yaklaşım, bir yandan halk arasında güvenle kullanılan formülasyonların değerini tanıırken, diğer yandan bu ürünlerin modern sağlık sisteminde güvenilir ve etkili bir şekilde kullanılmasına zemin hazırlar.

3. Regülasyon ve Ruhsatlandırma Çerçevesi

Bitkisel ürünlerin modern tıp sistemine entegrasyonu yalnızca bilimsel kanıtlarla değil, aynı zamanda ulusal ve uluslararası regülasyon mekanizmalarıyla mümkündür. Regülasyon, ürünlerin kalite, güvenlik ve etkinlik kriterlerini belirleyerek hem hasta güvenliğini korumayı hem de piyasada standardizasyonu sağlamayı amaçlar. Farklı ülkeler ve bölgeler, kendi sağlık otoritelerinin öncelikleri doğrultusunda bitkisel ürünlere yönelik farklı ruhsatlandırma ve denetim süreçleri geliştirmiştir. Türkiye, Avrupa Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri bu açıdan karşılaştırıldığında, benzer yönlerin yanı sıra önemli farklılıklar da dikkat çekmektedir.

Türkiye’de bitkisel ürünler, kullanım amaçlarına göre ilaç veya gıda mevzuatı kapsamında değerlendirilir. Sağlık Bakanlığı’na bağlı TİTCK, BTÜ ve GBTÜ için ruhsatlandırmadan sorumludur. BTÜ başvurularında klinik etkinlik ve güvenlik verileri zorunlu tutulurken, GBTÜ’lerde en az 30 yıllık (Türkiye içinde ya da dünya genelinde belgelenmiş) güvenli kullanım geçmişi temel kriter olarak kabul edilmektedir. Başvurular “Ortak Teknik Doküman (CTD)” formatında yapılır ve farmasötik kalite, preklinik ve klinik bölümleri içerir (TİTCK), 2020).

Gıda Takviyeleri ve Fonksiyonel Gıdalar Tarım ve Orman Bakanlığı’nın sorumluluğundadır. Bu ürünler ilaç olarak değil, gıda mevzuatı çerçevesinde piyasaya arz edilir. Burada öncelik etkinlik kanıtı değil, ürünün güvenli tüketim standardıdır. Etkinlik iddiaları sağlık beyanı kapsamında EFSA kriterlerine uyumlu olmak zorundadır (Bakanlığı, 2013).

Türkiye’deki bu ikili yapı, bitkisel ürünlerin hangi kategoriye dahil edileceğini kritik hale getirmektedir. Aynı ürün, iddia edilen kullanım amacına göre ya ilaç ruhsatlandırma sürecine tabi olabilir ya da gıda takviyesi olarak piyasaya çıkabilir.

Avrupa Birliği’nde bitkisel ürünlerin ruhsatlandırma süreci, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) çatısı altında çalışan HMPC tarafından yönlendirilir. BTÜ’ler klinik etkinlik ve güvenlik verileri ile desteklenmiş ürünlerdir. Başvuru dosyaları klasik ilaç ruhsatlandırma süreciyle paralel olarak CTD formatında hazırlanır (EMA), 2023a). GBTÜ’ler 2004/24/EC sayılı Direktif ile tanımlanan özel bir kategoriye sahiptir. Bu düzenleme ile, ≥30 yıllık (en az 15 yılı AB içinde) güvenli kullanım geçmişine sahip bitkisel ürünler, klinik çalışma verisi olmadan basitleştirilmiş prosedürle ruhsat alabilir. Bu başvurularda literatür, farmakovijilans raporları ve geleneksel kullanım kayıtları temel kanıt olarak kabul edilmektedir (Council, 2004).

EMA, ruhsatlandırma sürecinde monograflar, kılavuz belgeler ve değerlendirme raporları yayımlayarak üye devletlere bilimsel dayanak sağlar. HMPC monografları, Avrupa genelinde ortak bilimsel standartlar oluşturur ve farklı ülkelerde ruhsat başvurularının uyumlu şekilde değerlendirilmesini kolaylaştırır.

Amerika Birleşik Devletleri’nde bitkisel ürünler, Avrupa ve Türkiye’den farklı olarak büyük oranda diyet takviyesi kategorisinde değerlendirilir. ABD’de 1994 tarihli *Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA)*

ile bitkisel ürünler, “dietary supplement” kategorisinde sınıflandırılmıştır. Bu düzenlemeye göre bitkisel ürünler ilaç olarak değil, gıda takviyesi olarak piyasaya sunulur. Bu nedenle piyasaya sürülmeden önce FDA onayı gerekmez; yalnızca üretici, ürünün güvenli olduğunu ve etiket bilgilerinin doğru olduğunu beyan etmekle yükümlüdür (FDA, 1994). Eğer bir bitkisel ürün, spesifik bir hastalığın tedavisi için farmakolojik iddia ile pazarlanacaksa, o zaman FDA’ya ilaç başvurusu yapılması gerekir. Bu durumda süreç klasik ilaç ruhsatlandırma adımlarını (preklinik çalışmalar, Faz I–III klinik araştırmalar, NDA dosyası) takip eder.

Avrupa’da ve Türkiye’de GBTÜ kategorisi sayesinde uzun süreli kullanım geçmişi olan ürünler klinik veri olmaksızın ruhsat alabilirken, ABD’de böyle bir kategori bulunmamaktadır. ABD yaklaşımı, bitkisel ürünlerin çoğunu gıda takviyesi kapsamında serbest bırakarak pazara girişte daha gevşek bir yol izlemektedir. Ancak bu durum, tüketici güvenliği ve kalite kontrol açısından eleştirilmektedir (Gurley, 2012).

4. Kanıtı Dayalı Klinik Değerlendirme İlkeleri

Bitkisel ürünlerin modern sağlık sisteminde güvenli kullanılabilmesi için yalnızca geleneksel kullanım geçmişi yeterli değildir; aynı zamanda etkinlik ve güvenlik verilerinin bilimsel yöntemlerle doğrulanması gerekir. Bu doğrulama süreci, **EBM** ilkelerine dayanır. EBM, klinik kararların verilmesinde mevcut en iyi bilimsel kanıtların, klinik deneyim ve hasta değerleri ile birlikte kullanılması gerektiğini vurgular (Sackett et al., 1996). Bitkisel ürünlerin klinik değerlendirilmesi, hem farmasötik ürünlere benzer metodolojik titizlik hem de bitkisel ürünlere özgü bazı zorlukların dikkate alınması ile gerçekleştirilmelidir.

Klinik değerlendirme ilkelerinin temelinde üç ana unsur bulunmaktadır:

- **Araştırma kanıtlarının gücü:** RCT’ler en yüksek düzeyde kanıt sunar. Ancak bitkisel ürünlerde bu tür çalışmalar genellikle az sayıdadır ve metodolojik heterojenlik gösterir. Örneğin, sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) depresyon tedavisinde çok sayıda RCT ile incelenmiş ve etkinliği orta-şiddetli depresyonda standart antidepresanlara yakın bulunmuştur (Linde et al., 2008). Buna karşılık ginkgo biloba için yapılan çalışmaların sonuçları

heterojen olup, bilişsel fonksiyonlarda sınırlı ve tartışmalı fayda göstermiştir (Birks & Evans, 2009). Bu örnekler, RCT'lerin hem gerekli hem de dikkatli yorumlanması gereken kanıt kaynakları olduğunu göstermektedir.

• **Sistematik derlemeler ve meta-analizler:** Klinik çalışmaların tek başına sınırlılıklarını aşmak için sistematik incelemeler kritik öneme sahiptir. Cochrane veritabanı, bitkisel ürünlerin etkinliğine yönelik çok sayıda derleme yayımlanmış; örneğin zencefilin bulantı-kusma tedavisinde faydalı olabileceğini, echinacea'nın ise üst solunum yolu enfeksiyonlarında sınırlı etkinlik gösterdiğini rapor etmiştir (Hu et al., 2011). Bu tür meta-analizler, bireysel çalışmaların farklılıklarını dengeleyerek daha sağlam sonuçlar elde edilmesine katkı sağlar.

• **Hasta güvenliği ve farmakovijilans:** Klinik değerlendirme yalnızca etkinliği değil, güvenliği de kapsar. Bitkisel ürünlerin yan etkileri sıklıkla hafife alınsa da, ciddi hepatotoksisite (ör. kava kava), kardiyotoksisite (ör. aristoloşik asit içeren ürünler) ve ilaç etkileşimleri (ör. sarı kantaronun CYP3A4 indüksiyonu yoluyla birçok ilacın plazma düzeyini düşürmesi) bildirilmiştir (Ekor, 2014). Bu nedenle, farmakovijilans sistemlerinin kurulması, pazarlama sonrası güvenlik izlemeleri ve advers etki kayıtlarının tutulması EBM ilkelerinin ayrılmaz bir parçasıdır.

EBM çerçevesinde klinik değerlendirme süreci ayrıca şeffaf raporlama, uygun örneklem büyüklüğü, plasebo kontrolü, çift-körleme ve istatistiksel gücün sağlanması gibi metodolojik gereklilikleri içerir. Bitkisel ürünlere özgü olarak ise standardizasyon, aktif bileşenlerin tanımlanması ve partiler arası tutarlılığın sağlanması klinik çalışmalarda özel önem taşır (Gagnier et al., 2006).

Kanıtı dayalı klinik değerlendirme ilkeleri, bitkisel ürünlerin modern tıptaki yerini güçlendirmek için yalnızca etkinlik kanıtı sağlamayı değil, aynı zamanda güvenlik, standardizasyon ve metodolojik şeffaflığı da kapsayan bütünsel bir yaklaşım sunar.

4.1. Bitkisel Ürünlerde Güvenlik Değerlendirmesi

Bitkisel ürünlerin klinik kullanımı açısından güvenlik değerlendirmesi, etkinlik kanıtı kadar kritik öneme sahiptir. Bitkisel kaynaklı ürünlerde sıklıkla “doğal olan zararsızdır” algısı bulunsada, bu durum ciddi toksisite ve ilaç-ilac

etkileşimleriyle sonuçlanabilir. Bu nedenle, regülasyon süreçlerinde güvenli kullanım geçmişi ya da klinik çalışmalarla elde edilen güvenlik verileri, ruhsatlandırmanın temel belirleyicilerinden biridir.

Bitkisel tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılmasında “geleneksel kullanım” kriteri, klinik etkinlik kanıtı zayıf veya sınırlı olan, ancak uzun yıllardır güvenli biçimde kullanılan ürünlere özel bir yol sunar. Bu süreç, özellikle halk arasında yaygın kullanım geçmişi olan formülasyonların modern sağlık sisteminde yasal statü kazanmasını mümkün kılar. Avrupa Birliği’nde ve Türkiye’de, GBTÜ kategorisi bu amaca hizmet eder. Ancak bu süreç, “kanıta dayalı tıp” çerçevesinde klinik verilerin yerine uzun süreli kullanım kanıtlarının ve farmakovijilans raporlarının geçerli kabul edilmesi üzerine inşa edilmiştir (Bent, 2008; Ekor, 2014; Posadzki et al., 2013).

4.2. Etkinlik Değerlendirmesi: Klinik Öncesi ve Klinik Çalışmalar

Bitkisel ürünlerin modern sağlık sisteminde kabul görebilmesi için yalnızca güvenlik değil, aynı zamanda etkinlik kanıtlarının da güçlü şekilde ortaya konması gerekir. Bu süreç, klasik ilaç geliştirme yaklaşımına benzer şekilde prelinik çalışmalar ile başlar, ardından Faz I–IV klinik araştırmalar ile devam eder ve ruhsatlandırma dosyasında klinik kanıtlarla desteklenerek tamamlanır.

4.2.1. *in vitro* ve *in vivo* Prelinik Çalışmalar

Prelinik aşama, bitkisel ürünlerin etkinlik ve güvenlik profilinin değerlendirilmesinde ilk adımdır. *in vitro* çalışmalar hücre kültürü modellerinde yapılır. Bitkisel ekstraktlar veya izole edilen aktif bileşiklerin hedef reseptörler, enzimler veya sinyal yolları üzerindeki etkisi test edilir. Örneğin, sarı kantaron (*H. perforatum*) hücre kültürlerinde serotonin geri alım inhibitörü etkisi göstermiş; ginkgo biloba ise nöronal hücrelerde antioksidan ve nöroprotektif etkiler sergilemiştir (Butterweck & Schmidt, 2007). *in vivo* çalışmalar hayvan modellerinde yapılır. Bu aşamada farmakodinamik etki, farmakokinetik özellikler (absorpsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon – ADME) ve toksisite değerlendirilir. Örneğin, Echinacea preparatları bağışıklık fonksiyonunu artırıcı etkilerini hayvan modellerinde göstermiştir (Talbott, 2012).

Preklinik çalışmaların amacı, insan çalışmalarına geçmeden önce potansiyel etkinliği ve güvenlik sınırlarını belirlemektir. Ancak bitkisel ürünlerde çok bileşenli yapı ve standardizasyon sorunları nedeniyle sonuçların insan klinik çalışmalarına doğrudan genellenmesi zordur.

4.2.2. Faz I–IV Klinik Araştırmalar

Klinik araştırmalar, bitkisel ürünlerin etkinliğini ve güvenliğini doğrulamanın altın standart yöntemidir. Faz I, sağlıklı gönüllülerde yapılır. Öncelikli amaç güvenlik, tolere edilebilirlik ve farmakokinetik özelliklerin belirlenmesidir. Bitkisel ürünlerde genellikle ekstraktın veya aktif bileşimin maksimum tolere edilebilir dozu (MTD) araştırılır. Faz II, küçük hasta gruplarında yürütülür. Burada ilacın terapötik etkinliği ve güvenlik profili ön değerlendirilir. Örneğin, sarımsak (*Allium sativum*) ekstraktlarının hipertansiyon ve lipid düşürücü etkileri üzerine Faz II denemeler yapılmıştır (Ried et al., 2013). Faz III, daha büyük hasta gruplarında yürütülen randomize kontrollü çalışmalardır. İlaç ile plasebo veya mevcut standart tedavi karşılaştırılır. Örneğin, sarı kantaronun depresyon tedavisinde yapılan Faz III denemeler, etkinliğinin bazı antidepresanlarla karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (Linde et al., 2008). Faz IV ise pazarlama sonrası dönemi kapsar. Burada uzun dönem güvenlik, nadir advers etkiler ve gerçek yaşam verileri toplanır. Bitkisel ürünlerde farmakovijilans sistemleri özellikle bu aşamada kritik önemdedir.

4.3. Ruhsatlandırma için Klinik Kanıtların Gereklilikleri

Klinik kanıtlar, ruhsatlandırma dosyasının en önemli bileşenlerinden biridir. Ancak gereklilikler, ürünün kullanım geçmişine ve başvuru kategorisi göre değişmektedir. Türkiye’de BTÜ için, klinik etkinlik kanıtı zorunludur. Faz I–III klinik araştırmalardan elde edilen veriler başvuru dosyasında yer almalıdır. GBTÜ için ≥ 30 yıllık güvenli kullanım geçmişi olan ürünlerde klinik etkinlik verisi zorunlu değildir. Etkinlik iddiaları “geleneksel kullanım” ifadesiyle sınırlı kalır (örneğin: “Geleneksel olarak soğuk algınlığı semptomlarının hafifletilmesinde kullanılır”) (TİTCK, 2020). Ruhsat dosyası CTD formatında hazırlanır. Klinik bölümde ya klinik çalışma verileri (BTÜ) ya da literatür ve geleneksel kullanım verileri (GBTÜ) sunulur.

Avrupa’da BTÜ, klinik etkinlik ve güvenlik verileri zorunludur. Faz I–III çalışmaları ve gerekirse meta-analizler destekleyici veri olarak istenir.

GBTÜ için de “Directive 2004/24/EC” kapsamında, ≥ 30 yıl güvenli kullanım geçmişı (≥ 15 yıl AB içinde) olan ürünler için klinik etkinlik çalışması zorunlu değildir. Ancak bu ürünlerde endikasyonlar “geleneksel kullanım” beyanı ile sınırlandırılır (Council, 2004). EMA-HMPC monografları, klinik kanıt gerekliliklerinin çerçevesini belirler ve ruhsat dosyalarının standardizasyonunu sağlar.

GBTÜ ruhsatlandırmasında klinik etkinlik çalışmaları zorunlu değildir; bunun yerine güvenlik ve etkinlik iddiaları literatür raporları, farmakovijilans verileri ve monograflar ile desteklenir. Avrupa’da EMA-HMPC tarafından hazırlanan topluluk monografları, bitkisel drogların bilinen endikasyonlarını, güvenilirlik profilini ve olası advers etkilerini standart hale getirir. Türkiye’de de farmakope verileri, literatür desteği ve uluslararası monograflar kabul görmektedir.

Güvenlik açısından farmakovijilans raporları önemlidir. Bu raporlar ürünün uzun dönem kullanımı sırasında gözlenen advers olayları, ilaç-ilaç etkileşimlerini ve olası toksisite risklerini içerir. Böylece, ürün klinik etkinliği doğrudan randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmasa bile, “geleneksel kullanımda güvenli” olduğu için ruhsat alabilir. Ancak bu ürünlerde endikasyon beyanı sınırlıdır; örneğin, “Geleneksel olarak soğuk algınlığı semptomlarının hafifletilmesinde kullanılır” ifadesi kullanılabilir, ancak “soğuk algınlığını tedavi eder” gibi kesin iddialar yasaktır.

Etkinlik değerlendirmesi, bitkisel ürünlerde hem prelinik hem de klinik çalışmaların bütüncül entegrasyonu ile mümkündür. İn vitro ve in vivo çalışmalar potansiyel mekanizmaları aydınlatırken, randomize kontrollü klinik denemeler ve meta-analizler etkinliğin bilimsel kanıtını sağlar. Türkiye ve Avrupa’da ruhsatlandırma süreçleri, klinik kanıt gerekliliklerini kullanım geçmişine bağlı olarak farklılaştırmaktadır. Bu farklılıklar, geleneksel ürünlerin daha kolay ruhsat almasını sağlarken, yeni veya kısa süreli kullanım geçmişı olan ürünler için daha yüksek düzeyde kanıt yükümlülüğü getirmektedir.

5. Farmakolojik Standartlaştırma ve Etkin Bileşenlerin Belirlenmesi

Bitkisel ürünlerin modern tıpta kabul görebilmesinin önündeki en büyük engellerden biri, içeriklerinin karmaşık ve değişken yapısıdır. Aynı bitki türü, farklı coğrafi koşullarda yetiştiğinde ya da farklı ekstraksiyon yöntemleri

kullanıldığında biyoaktif bileşenlerin miktarı önemli ölçüde değişebilir. Bu nedenle, farmakolojik standartlaştırma ve etkin bileşenlerin belirlenmesi, hem güvenlik hem de etkinlik açısından kritik öneme sahiptir.

Bitkisel ürünlerde standartlaştırma, ürünün her serisinin belirli bir kalite düzeyinde ve benzer farmakolojik profile sahip olmasını garanti etmeyi amaçlar. Standartlaştırma eksikliği, klinik çalışmalardan elde edilen sonuçların tutarsızlığına yol açabilir. Örneğin, Ginkgo biloba ekstraktları üzerine yapılan çalışmaların bazıları bilişsel fonksiyonlarda fayda gösterirken, diğerleri anlamlı sonuç bulamamıştır. Bu farklılığın başlıca nedeni, kullanılan ekstraktların flavonoid ve terpen lakton içeriklerindeki varyasyondur (Mahadevan & Park, 2008). Bitkisel ürünlerde etkinlik çoğu zaman tek bir bileşenden değil, birden çok bileşenin sinerjik etkisinden kaynaklanır. Ancak ruhsatlandırma açısından genellikle marker compound veya lead compound seçilerek farmakolojik etkinlik bu bileşik üzerinden değerlendirilir. Örneğin, sarı kantaronun antidepresan etki için farmakolojik etken maddeler hiperisin ve hiperforinden (Butterweck, 2003), yeşil çay içeriğindeki Epigallocateşin gallat (EGCG) antioksidan ve antikanser etkiler için belirleyici bileşen olarak değerlendirilir (Yang & Wang, 2016). Bu nedenle bitkisel ürünlerin kalitatif ve kantitatif içerik analizlerinin gerçekleştirilmesi ve standardize edilmesi önem arz etmektedir. Bileşenlerin kimyasal parmak izi (fingerprint) profillerini çıkarmak için HPLC, TLC, GC-MS gibi kromatografik yöntemler kullanılır. Aktif bileşiklerin yapısal doğrulaması ve miktar tayini için NMR, UV-Vis, LC-MS/MS gibi Spektroskopik yöntemlere başvurulur. Bazı ürünlerde yalnızca kimyasal değil, biyolojik aktiviteye dayalı testler yapılır (ör. Echinacea ekstraktlarında immün modülatuvar etki testleri) (Cos et al., 2004). Bu yöntemler sayesinde ürünün aktif bileşenlerinin belirli aralıklarda kalması sağlanır ve klinik çalışmalarda karşılaştırılabilirlik mümkün olur.

Standardizasyonun gerçekleştirilmesi ruhsatlandırma başvuruları için de önem arz etmektedir. Türkiye’de TİTCK, başvuru dosyalarında ürünün marker bileşenlerinin belirtilmesini ve kalite kontrol raporlarında her seride aynı miktar aralıkların gösterilmesini talep etmektedir. GMP (Good Manufacturing Practices) ve GACP (Good Agricultural and Collection Practices) belgeleri standartlaştırmayı destekleyen zorunlu dokümanlardır (TİTCK, 2020). Avrupa’da EMA monograflarında her bitki için marker bileşenler tanımlanır ve ruhsat başvurularında bu değerlerin sağlanması istenir. Örneğin, Ginkgo biloba

monografında flavonoid içeriğinin %22–27, terpen laktonların %5–7 olması şarttır (EMA), 2023b).

Standartlaştırma sürecinde en önemli zorluk, çok bileşenli ürünlerde sinerjik etkileşimlerin dikkate alınamamasıdır. Tek bir marker bileşen üzerine odaklanmak, ürünün tüm farmakolojik profilini yansıtmayabilir. Bu nedenle günümüzde metabolomik yaklaşımlar, biyolojik fingerprinting ve sistem biyolojisi tabanlı yöntemler kullanılmaya başlanmıştır (Liang et al., 2004). Bu yeni yöntemler, bitkisel ürünlerin çok bileşenli yapısını daha kapsamlı şekilde değerlendirmeye olanak tanımaktadır.

Sonuç

Bitkisel ürünler, hem geleneksel tıp uygulamalarında hem de modern farmasötik araştırmalarda önemli bir yere sahiptir. Ancak bu ürünlerin sağlık sisteminde güvenilir ve etkin biçimde kullanılabilmesi için EBM ilkelerinin titizlikle uygulanması gerekir. Tarihsel olarak uzun süreli kullanım geçmişi ile elde edilen deneyim, modern klinik araştırmalarla sağlanan bilimsel veriler ve ulusal–uluslararası regülasyon çerçevelerinin bir araya getirilmesiyle, bitkisel ürünlerin tıbbi değerinin daha güçlü ve sürdürülebilir biçimde ortaya konması mümkündür.

Bu kitap bölümünde aktarılan bulgular, özellikle dört temel sonuca işaret etmektedir. İlk olarak, kalite ve standardizasyon, bitkisel ürünlerin güvenilirliğinin temel taşıdır. Yetiştirme koşulları, hasat yöntemleri, ekstraksiyon süreçleri ve marker bileşiklerin belirlenmesi, ürünlerin farmasötik tutarlılığını sağlamak açısından kritik önemdedir. İkinci olarak, güvenlik değerlendirmesi yalnızca toksikolojik testlerle sınırlı kalmamalı; uzun dönem farmakovijilans raporları ve gerçek yaşam verileriyle desteklenmelidir. Zira adulterasyon, kontaminasyon ve doz belirsizlikleri bitkisel ürünlerde sık karşılaşılan risklerdir ve ancak sıkı kalite kontrol sistemleri ile önlenabilir. Üçüncü olarak, etkinlik kanıtları randomize kontrollü klinik çalışmalar ve meta-analizlerle güçlendirilmelidir. Geleneksel kullanım geçmişi değerli bir referans olmakla birlikte, modern klinik uygulamalarda kabul görmek için metodolojik olarak güçlü bilimsel verilere ihtiyaç vardır. Dördüncü olarak, regülasyon ve ruhsatlandırma süreçleri, bitkisel ürünlerin uluslararası dolaşımını ve kabulünü belirleyen en kritik unsurlardan biridir. Türkiye’de TİTCK, Avrupa’da EMA-HMPC ve ABD’de FDA farklı düzenlemeler

benimsemekte, bu da ürünlerin bir bölgede ruhsatlı iken diğerinde kabul görmemesine yol açabilmektedir. GBTÜ ruhsatlandırma süreci, modern klinik etkinlik verileri sunmadan da ürünlerin yasal statü kazanmasını sağlar. Ancak bu süreç, yalnızca uzun dönem güvenli kullanım geçmişi ve farmakovijilans verileri ile desteklenen ürünler için geçerlidir. Böylece, halk arasında yüzyıllardır kullanılan bitkisel formülasyonlar, bilimsel çerçevede tanımlanarak güvenli bir şekilde pazara sunulabilir.

Bitkisel ürünlerde güvenilirliğin sağlanabilmesi için farmakope monograflarının kapsamı genişletilmeli, marker bileşiklere dayalı kimyasal tanımlama ve kalite kontrolleri zorunlu hale getirilmelidir. Bilimsel kanıt tabanının güçlendirilmesi için büyük ölçekli, çok merkezli randomize kontrollü denemeler teşvik edilmeli ve kamu-özel sektör iş birlikleri bu alana yönlendirilmelidir. Farmakovijilans sistemleri daha etkin hale getirilerek ulusal ve uluslararası düzeyde bitkisel ürünlere özgü advers etki bildirimleri toplanmalı ve şeffaf bir şekilde paylaşılmalıdır. Ayrıca Türkiye, Avrupa ve ABD gibi farklı regülasyon sistemleri arasındaki farklılıkların azaltılması, DSÖ'nün küresel stratejisi doğrultusunda regülasyonun uluslararası uyumlaştırılması ile mümkün olabilir. Bu durum, bitkisel ürünlerin küresel pazarda daha hızlı ve güvenli bir şekilde yer bulmasını sağlayacaktır.

Bunun yanı sıra, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının bitkisel ürünlere entegrasyonu, farmakogenetik ve sistem biyolojisi temelli analizlerle hangi hasta gruplarında etkinlik veya risklerin öne çıktığını belirlemeyi mümkün kılacaktır. Son olarak, sağlık profesyonellerinin bilgi düzeyinin artırılması da kritik bir gerekliliktir. Hekim ve eczacılara yönelik eğitim programlarına kanıt dayalı fitoterapi içerikleri dahil edilmeli, böylece bitkisel ürünler yalnızca halk arasında kullanılan destekleyici unsurlar değil, bilimsel kanıtlarla temellendirilmiş tedavi seçenekleri olarak ele alınabilmelidir.

Sonuç olarak, bitkisel ürünler sağlık alanında “geleneksel bilgi” ile “modern bilim” arasında güçlü bir köprü işlevi görmektedir. Bu köprü'nün sağlam kalabilmesi, bilimsel kanıtların artırılması, regülasyon süreçlerinin şeffaflaştırılması ve klinik uygulamalara disiplinler arası iş birliğiyle entegre edilmesine bağlıdır. Gelecekte bitkisel ürünlerin rolü, yalnızca tamamlayıcı tedavi seçenekleri olarak değil, aynı zamanda kanıt dayalı tıbbın ayrılmaz bir parçası olarak şekillenecektir.

Kaynaklar

- Herbal medicinal products: HMPC monographs and guidelines, (2023a).
- Herbal medicinal products: HMPC monographs and guidelines., (2023b).
- Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (DSHEA), (1994).
- Bitkisel Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Kılavuzu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, (2020).
- WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023. Geneva: WHO, (2013).
- Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği, (Tebliğ No: 2013/49), (2013).
- Bent, S. (2008). Herbal medicine in the United States: review of efficacy, safety, and regulation: grand rounds at University of California, San Francisco Medical Center. *Journal of general internal medicine*, 23 (6), 854-859.
- Birks, J., & Evans, J. G. (2009). Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane database of systematic reviews* (1).
- Butterweck, V. (2003). Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? *CNS drugs*, 17 (8), 539-562.
- Butterweck, V., & Schmidt, M. (2007). St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 157 (13), 356-361.
- Cos, P., Bruyne, T. D., Hermans, N., Apers, S., Berghe, D. V., & Vlietinck, A. (2004). Proanthocyanidins in health care: current and new trends. *Current medicinal chemistry*, 11 (10), 1345-1359.
- Directive 2004/24/EC on traditional herbal medicinal products. Official Journal of the European Union., (2004).
- EFSA Panel on Dietetic Products, N., & Allergies. (2011). Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function. *EFSA Journal*, 9 (4), 1984.
- Ekor, M. (2014). The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in pharmacology*, 4, 177.
- European Medicines Agency (EMA), C. o. H. M. P. H. (2004-2024). *Guidelines on herbal medicinal products, 2004–2024*.

- https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc?utm_source=chatgpt.com
- Gagnier, J. J., Boon, H., Rochon, P., Moher, D., Barnes, J., Bombardier, C., & Group*, C. (2006). Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *Annals of internal medicine*, 144 (5), 364-367.
- Gurley, B. J. (2012). Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 1): origins, mechanisms, and the impact of botanical dietary supplements. *Planta medica*, 78 (13), 1478-1489.
- Heinrich, M., Edwards, S., Moerman, D. E., & Leonti, M. (2009). Ethnopharmacological field studies: a critical assessment of their conceptual basis and methods. *Journal of ethnopharmacology*, 124 (1), 1-17.
- Hu, J., Zhang, J., Zhao, W., Zhang, Y., Zhang, L., & Shang, H. (2011). Cochrane systematic reviews of Chinese herbal medicines: an overview. *PloS one*, 6 (12), e28696.
- Liang, Y.-Z., Xie, P., & Chan, K. (2004). Quality control of herbal medicines. *Journal of Chromatography B*, 812 (1-2), 53-70.
- Linde, K., Berner, M. M., & Kriston, L. (2008). St John's wort for major depression. *Cochrane database of systematic reviews* (4).
- Mahadevan, S., & Park, Y. (2008). Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *Journal of food science*, 73 (1), R14-R19.
- Martirosyan, D. M., & Singh, J. (2015). A new definition of functional food by FFC: what makes a new definition unique? *Functional foods in health and disease*, 5 (6), 209-223.
- Organization, W. H. (2003). *WHO guidelines on good agricultural and collection practices [GACP] for medicinal plants*. World Health Organization.
- Posadzki, P., Watson, L., & Ernst, E. (2013). Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *European journal of clinical pharmacology*, 69 (3), 295-307.
- Ried, K., Frank, O., & Stocks, N. (2013). Aged garlic extract reduces blood pressure in hypertensives: a dose-response trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67 (1), 64-70.

- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. M., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. In (Vol. 312, pp. 71-72): British Medical Journal Publishing Group.
- Talbott, S. M. (2012). *A guide to understanding dietary supplements*. Routledge.
- Wang, H., Chen, Y., Wang, L., Liu, Q., Yang, S., & Wang, C. (2023). Advancing herbal medicine: enhancing product quality and safety through robust quality control practices. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1265178.
- Yang, C. S., & Wang, H. (2016). Cancer preventive activities of tea catechins. *Molecules*, 21 (12), 1679.

BÖLÜM 2

HÜCRESEL YAŞLANMAYA MOLEKÜLER BAKIŞ: ZAMANIN PENÇESİNDE GENETİK SAATİN TİK TAKLARI

Doç. Dr. Mücahit SEÇME¹

Doç. Dr. Gonca GÜLBAY²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17356987>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, ORDU, Türkiye.
mehtersecme@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-2084-760X

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, ORDU, Türkiye.
goncagulbay@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-5201-6352

Giriş

Her insan embriyolojik sürecin başladığı andan itibaren biyolojik bir saatin işleyişine teslim olur. Bu biyolojik saatin işleyiş mekanizması ne sürekli kullandığımız dijital göstergelere ne de duvarda asılı duran saatlerin işleyişine benzer. Biyolojik saatin işleyiş kromozomlarımızın uçlarındaki telomerlerin uzunluğundan, hücrenin enerji santralleri olan mitokondrilerin aktivitelerine, hücre bölünmesinden hücrede ölümün indüklenmesine kadar çok fazla mekanizmanın regülasyonuna uzanır. Hücresel yaşlanma bağlamında bir hücre kendi bölünüp, çoğalıp büyürken bir yandan da kendi sonluluğuna doğru ilerlemektedir. Doğanın kaçınılmaz yasası hücresel boyutta ta aynı şekilde işlemekte ve her hücre kendine ait genetik saatin tik takları içinde biyolojik ömrünü tamamlamaktadır. Genetik saatin her bir “tik’i” hücre bölünmesiyle her bir “tak’ı” da telomer kısalmasıyla ilişkili olup bu anlamlı ömrün melodisini oluşturmaktadır.

Yaşlanma, organizmasının fizyolojik kapasitesinin giderek azalması, genomik instabilite, telomer kısalması, epigenetik modifikasyonlar, mitokondriyal disfonksiyon gibi çok çeşitli genetik değişimlerin içinde bulunduğu karmaşık biyolojik bir süreci içermektedir (Guo ve ark., 2022). Yaşlanma, kademeli ve geri döndürülemez bir patofizyolojik süreç olup çeşitli hastalıklara karşı duyarlılığın artmasıyla ilgili karmaşık bir biyolojik olgudur (Mo, 2024). Yaşlanma süreci, doku ve hücrelerin fonksiyonlarında azalma, immun sistemin zayıflaması bunun yanında nörodejeneratif hastalıkların, kardiyovasküler hastalıkların, dermatolojik hastalıkların da dahil olduğu süreçlere yatkınlığın ve duyarlılığın artmasına çok yönlü olarak katkı sunabilir (Pagiatakis ve ark., 2021; Guo ve ark., 2022; Mo, 2024).

Hücresel senesens hücrelerin bölünmeyi bıraktığı ancak canlılığını sürdürme noktasında aktif oldukları ve metabolik olarak aktivitelerini sürdürdükleri süreci ifade eden özel bir biyolojik olgudur. Hücresel senesense girmiş hücreler hücre morfolojisi, gen ifadesi, sinyal iletimi, hücre-hücre bağlantıları ve hücre metabolizmasında belirgin farklılıklara sahip olabilirler (Salama ve ark., 2014; Grootaert, 2024). Hücresel olarak senesense girmiş hücreler ayrıca çevrelerine pro-inflamatuar sitokinleri, kemokinler, büyüme faktörleri ve proteazlar gibi çeşitli sinyal molekülleri salgılar ve bunlara topluca SAPS (senescence-associated secretory phenotype; yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi) olarak adlandırılır (Birch ve Gil 2020; Grootaert, 2024). Hücresel

boyutta meydana gelen değişiklikler yaşlanma süreci ile birlikte etkilenmektedir. Bu anlamda “hücre sel yaşlanma” kavramı insan fibroblast hücreleri üzerinde 1961 yılında Hayflick ve Moorehead tarafından sunulmuştur. Hayflick ve Moorehead hücre sel yaşlanma kavramını bu hücrelerin hücre döngülerinin uzun süreli veya geri dönüşümsüz olarak durması olarak raporlamışlardır. Hücre kültürü koşullarında hücrelerin belirli bir sayıda bölünebilme kabiliyeti durumu ve bu sınırlılık “replikatif yaşlanma” olarak tanımlanmıştır (Hayflick, ve Moorhead 1961; Sikora ve ark., 2018; Binen ve Özcan 2021).

Modern tıp ve biyoteknoloji alanında meydana gelen gelişmeler insan sağlığı, hastalıkların tedavisi ve ömür uzunluğu gibi biyolojik olaylarda beklentiyi yükseltmiştir (Anyanwu ve ark., 2024; Lyu ve ark., 2024). Yaşlanma süreci modern genetiğin perspektifinden incelendiğinde yaşlanmanın çeşitli endojen ve ekzojen streslerin total katkısı ile şekillendiği düşünülmektedir. Bu stresler arasında en önemli noktalar telomerlerin kısalması, genetik kararsızlığın artması, DNA hasarının artması ve sonrasında DNA tamir sistemlerindeki disfonksiyon, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, otofaji mekanizmasındaki bozulmalar, mitokondrilerin disfonksiyonu, kök hücre stoklarının tükenmesi, hücre sel senesens gibi çok katmanlı durumlar sıralanabilir (Gorbunova ve ark., 2007; Barbosa ve ark., 2019; Pagiatakis ve ark., 2021; Guo ve ark., 2022; Yuan ve ark., 2025). Ayrıca beslenme, kalori kısıtlamaları ve mikrobiyota gibi faktörler de yaşlanma sürecinde rol alan ve uzun ömürlülükle ilişkilendirilmiş durumlardır (Guo ve ark., 2022; Ghosh ve ark., 2022; Tessier ve ark., 2025). Bu kaçınılmaz moleküler süreçler hücre sel ve sistemik düzeyde belirgin olup genetik, çevresel etmenler, yaşam tarzı ve çevre gibi belirteçlerin arasındaki çoklu etkileşimler tarafından kontrol edilir. Küresel nüfus yaşlanması ve bu durumun halk sağlığı sorunu olarak sınıflandırılmasının önemli sosyal etkileri de olmuştur (Birch ve Gil 2020; Mo 2024).

1. Yaşlanma Biyolojisi ve Moleküler Mekanizmalar

İleri sürülen moleküler süreçler ve yaşlanma modelleri yaşlanma biyolojisinin tek bir mekanizma ile açıklanamayacak kadar karmaşık olduğunu rapor etmektedir (İpek ve Tunca 2016). Hücre sel yaşlanmanın altında yatan

moleküler genetik mekanizmaların aydınlatılması hem yaşlanma biyolojisini anlama hem de yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan hastalıkların önlenmesi ve tedavisinin yapılması noktasında önem taşımaktadır (Davalli ve ark., 2016).

1.1. Telomerler ve Yaşlanmadaki Roller

Yaşla birlikte maruz kalınan DNA hasarının genomun farklı noktalarını etkilediği bilinmektedir. Kromozomlarımızda telomer olarak isimlendirilen yaşlanma süreciyle doğrudan ilişkilendirilmiş yaşa bağlı bozulmaya duyarlı bölgeler vardır (Blackburn ve ark., 2006; López-Otín ve ark., 2013). Hücre tipine ve durumuna bağlı olarak değişebilmekle birlikte ortalama elli kez bölündükten sonra hücrelerde bölünme yetenekleri kaybolmakta ve bu durum replikatif yaşlanma olarak isimlendirilmektedir. Bu replikatif yaşlanmanın temel genetik sebepleri arasında kromozomların uç bölgelerinde bulunan telomerlerin her hücre bölünmesinde kısalması yer almaktadır (Hemann ve ark 2001; İpek ve Tunc 2016).

Telomerler, ökaryotik kromozomların uç kısımlarında DNA-protein yapıların oluşan ve kromozomların bozulmasına ve hasar almasına karşı koruyucu rolü ve bütünlüğünü sağlama gibi görevleri bulunan yapılardır. Kromozomların uçlarında bulunan telomerik yapılar, TTAGGG tekrar ünitelerinden oluşur (Bilici, 2020). Heterokromatik bölgeler olup genomun bütünlüğüne de katkı sağlamaktadır. Ayrıca DNA'yı nükleaz etkisinden ve degradasyondan korur. (Hemann ve ark 2001; Ergün 2008; Tzanetakou ve ark., 2014; İpek ve Tunc 2016). Telomer uzunluğunun düzenlenmesi moleküler biyolojik açıdan oldukça karmaşık ve çok faktörlüdür. Popülasyonda bireyler arasında, türler arasında yüksek değişkenlikle karakterize olup, bunun yanında hücresel yaşlanmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Telomer uzunluğunun yüksek oranda kalıtsal olduğu ve kronolojik yaşla ters orantılı olduğu bildirilmektedir. Telomer kaybının yaşlanmayla bağlantılı birçok kronik hastalıkla ilişkili olduğu da rapor edilmektedir (Tzanetakou ve ark., 2014).

Her hücre bölünmesinde telomerler kısalır ve kritik bir uzunluğun altına indiklerinde hücre artık bölünemeyecek kısalığa gelir ve bu durum hücreyi yaşlanma sürecine sokar. Hücrenin artık bölünemeyecek telomer kısalığına geldiği bu bölünme sınırı “hayflick sınırı” olarak tanımlanmaktadır. Telomer kısalması yaşlanma biyolojisinde sınırlayıcı faktör olarak görev alır (Hayflick,

ve Moorhead 1961; Gorgoulis ve ark., 2019; Binen ve Özcan 2021). Replikatif DNA polimerazların lineer DNA molekülerinin uçlarını tamamen kopyalama kapasitesinden yoksun olduğu bilinmektedir. Bu özel replikasyon işlemi telomeraz adı verilen bir DNA polimerazın kendine özgü bir özelliğidir. Fakat çoğu memeli somatik hücreleri telomeraz ekspresyonuna sahip olmadığından dolayı kromozomların replikasyon işlemlerini tamamlayamadığından telomerlerde kümülatif kayıp gerçekleşir. Telomerlerdeki bu kısalma ve tükenme replikatif yaşlanmanın ve sınırlı proliferatif kapasitenin oluşum mekanizmasını açıklar (Olovnikov 1996; Hornsby 2007; López-Otín ve ark 2013).

1.2. Serbest Radikallerin Yaşlanmadaki Roller

Hücrenel senesensin en önemli nedenlerinden birisinin de reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi ve/veya antioksidan savunma eksikliğinden kaynaklanan “oksidatif stres” olduğu öne sürülmüştür (Colavitti, ve Finkel 2015; Grootaert 2024) . Oksijenli sonulum esnasında ortaya çıkan reaktif serbest radikallerin hücrelerin önemli bileşenleri ile tepkimeye girdiği ve bu olaylar sonucunda hücrenel yaşlanmaya neden olduğu sonucu öne sürülmektedir. Bu durum günümüzde mitokondri ilişkili oksidatif stres teorisi olarak da adlandırılmaktadır (Harman 2006; İpek ve Tunca 2006).

Oksidatif stres başta olmak üzere hücrenin maruz kaldığı çeşitli stres koşullarının hücrenel yaşlanmayı uyarabildiği rapor edilmektedir. Aerobik solunumun yan ürünü olarak biyokimyasal olarak ortaya çıkan peroksit, süperoksit ve hidrojen radikalleri gibi reaktif moleküller hücrenel yapılara hasar vererek hücrenel yaşlanmayı uyarabilmektedirler. Normal düzeydeki reaktif oksijen türleri çeşitli gen ekspresyonlarının ve sinyal iletiminin kontrolü gibi mekanizmaların regülasyonuna katkı sağlayabilmektedir (Davalli ve ark.2016; Maldonado ve ark 2023; Gómez ve ark 2023).

Hücrede yüksek reaktif oksijen türleri seviyesi yaşlanmayı uyarırken, düşük seviyedeki reaktif oksijen türleri seviyesi ise stres direncini artırarak yaşam süresinin uzamasına katkıda bulunabilmektedir. Hücrede biyokimyasal reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen türleri, hücrenel metabolizmada redoks dengesinin bozulmasını ve oksidatif stresin indüklenmesini uyarır. Metabolizma reaksiyonları sonucu ortaya çıkan bu reaktifler hem nükleer hem de mitokondriyal DNA ile hücrenel

komponentlerden lipitlere, proteinlere zarar vererek çeşitli hücre sel sinyal iletim mekanizmalarında değ iş ikliklere ve oksidatif stresin indüklenmesine dolayısıyla da hücre sel yaş lanma sürecinin ortaya çıkmasına yol açmaktadırlar (Davalli ve ark 2016; Binen ve Özcan 2021; Hong ve ark., 2024).

Hücrede biyokimyasal reaksiyonlar sonucu ortaya çı kmış serbest radikaller antioksidan enzimler tarafından katalize edilen tepkimelerle süpürülerek ortadan kaldırılır. Böylece bu metabolik reaksiyonlar sonucu oluşmuş olan serbest radikallerin etkileri zayıflatılır veya ortadan kaldırılır. Bu zararlı reaktif moleküllerin sentezi ve ortadan kaldırılmasına yönelik den ge bozulup serbest radikaller oradan kaldırılamaz ve birikim ger çekleşmeye baş larsa oksidatif stres indüklenmiş olur. Yaş lanma sürecinde özellikle antioksidan enzimlerin hem ekspresyon seviyelerindeki azalma hem de enzimatik aktivitenin azalması ile oksidatif stres sürecinin tetiklendiği rapor edilmektedir. Sonuç olarak yaş lanma ile birlikte reaktif oksijen türlerinin ortadan kaldırılamayıp oksidatif stres birikiminin olduğu ve bunun da hücrede çeşitli mekanizmalar üzerinden olumsuz etkileri olduğu görülmektedir (Finkel 2003; Rizvi, ve Maurya 2007; Reddy ve ark 2008).

Serbest radikaller lipid, karbonhidrat, protein ve nükleik asitler gibi hücre sel yapılara zarar vererek bu yapıların fonksiyonlarını tam olarak yapmalarını engeller ve dolayısıyla hücre sel hasara sebebiyet verir. Hücrede bu şekilde proteinlerin yapısının bozulması, DNA hasarının indüklenmesi, sinyal iletiminde bozulmalar, hücre haberleşmesinde meydana gelebilecek aksaklıklar, hücrede çeşitli genlerin ekspresyonlarının değ iş mesi gibi pek çok hücre sel faaliyetlerin yerine getirilememesi veya sürdürülememesi gibi durumları ortaya çıkarır. Tüm bu hücre sel süreçler, yaş lanma süreciyle doğrudan veya dolaylı şekilde ilişkilendirilmiştir (Finkel 2003; Rattan 2006; Guachalla ve ark., 2010; Luceri ve ark 2017).

Hücre sel metabolizma sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin genetik materyal ile (özellikle de DNA yapısında yer alan timin bazı ile) reaksiyona girerek DNA hasarını tetiklediği, tek zincir iplik kırıklarına sebep olduğu bilinmektedir. DNA'daki bu zincir kırıklarının DNA tamir mekanizmaları ile tamir edilmekte, eğer tamir iş lemi başarılı bir şekilde ger çekleştirilemezse hücrede programlı hücre ölümü olan apoptoz uyarılmaktadır (Maynard ve ark., 2015; Robert ve Wagner 2020). Bu serbest radikaller nükleer genoma ek olarak mitokondriyal DNA'ya da hasar verebilmektedir. Tetiklenen mutasyonlar

yaşlanan hücrelerde mitokondriyal fonksiyonların azalmasına sebep olmaktadır (Green ve Kroemer, 2004;).

Serbest radikaller yapısında çoklu doymamış yağ asitleri içeren lipidleri okside ederek lipid peroksidasyonuna sebep olur ve bu peroksidasyon sonucu ortaya çıkan lipid radikalleri oldukça kararsız yapıda ve reaksiyona girme eğilimindedirler. Hücre membranı ile hücre organellerinden mitokondri, endoplazmik retikulum, lizozom gibi yapılar zarlarında içerdikleri doymamış asitler sebebiyle lipid peroksidasyonundan etkilenerek yapılarında ve fonksiyonlarında bozulma gerçekleşebilir. Bu süreçler hücre ölümünün indüklenmesi, lizozom enzimlerinin sitoplazmaya sızması ile otoliz gibi süreçlerle ve hücre yaşlanma ile de ilişkili olabilir (Kregel, ve Zhang 2007; Zheng ve ark., 2024).

1.3. Genomik instabilite ve Yaşlanmadaki Rolü

Genomik instabilite yani kararsızlık durumu, DNA’da mutasyonlar, kromozomal kırıklar, yanlış onarımlar, anöploidi ya da telomer kısalması gibi kalıcı hasarların birikmesiyle ortaya çıkar ve birçok türde de hücre yaşlanmanın önemli bir nedenidir. Genomik instabilite gen ekspresyonunun düzensizleşmesine ve dolayısıyla hücre fizyolojik yaşlanmanın bozulmasına, hücre büyümesinin durmasına ve sonunda hücre ölümüne yol açar (Aguilera ve García-Muse.2013; Vijg, ve Suh, 2013; Guo ve ark., 2022).

DNA sürekli olarak radyasyon ve kimyasallar gibi dışsal veya serbest radikaller, elektron taşıma zincirinden enerji üretiminin yan ürünleri gibi hücre içi kaynaklı her türlü mutajene maruz kalır. DNA tamir sistemleri bu mutajenlerden kaynaklanan DNA hasarını onarmakta ancak bazılarının onarımdan kaçması ve zamanla mutasyon ve hasarın birikimi ile genomik instabilite artmaktadır. Hücre her ne kadar yaşlıysa bu süreçte biriktirdiği genomik instabilite durumu da daha yüksek düzeyde olmaktadır. Bu mutasyonlar nokta mutasyonu, DNA kırıkları ve translokasyonlar dahil çok farklı düzeyde olabilir ve aynı amino asidi kodlayan sessiz bir mutasyondan onkogenlerin aktivasyonuna veya tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına kadar geniş perspektifte etki gösterebilir (Aunan ve ark., 2016). Biriken DNA hasarı, karsinogenez ve nörodejeneratif hastalıklar gibi diğer yaşa bağlı bozukluklarla doğrudan ilişkilidir (Kryston ve ark 2011; Aunan ve ark., 2016).

1.4. Epigenetik Süreçler ve Yaşlanmada Roller

Epigenetik değışiklikler, yaşam boyu tüm hücrelerimizde ve dokularımızda derin etkiler bırakır (Talens ve ark., 2012). Epigenetik mekanizmalardaki değışiklikler DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kromotin yeniden modellenmesi gibi süreçleri içerir. Artan histon H4K16 asetilasyonu, H4K20 trimetilasyonu veya H3K4 trimetilasyonu ile azalan H3K9 metilasyonu veya H3K27 trimetilasyonu, yaşa bağılı epigenetik izleri oluşturur (Fraga ve Esteller, 2007; Han ve Brunet, 2012). Epigenetik desenlerin ortaya çıkmasında veya sürdürülmesinde çoklu enzimatik sistemler arasında DNA metiltransferazlar, histon asetilazlar, deasetilazlar, metilazlar ve demetilazlar ile kromotin yeniden modellenmesinde rol oynayan protein kompleksleri yer alır (López-Otín ve ark., 2013).

Epigenetik, DNA baz dizisinde değışikliğe sebep olmadan genin fonksiyonunda oluşan kalıtsal değışiklikleri içermektedir (Dupont ve ark 2009). Yaşlanma mekanizmalarının yaklaşık %20-30 kadarı genetikle açıklanırken geriye kalan sebepler epigenetikten kaynaklandığı ve bu değışikliklerin da yaşlanma sürecinde ne kadar büyük öneme sahip olduğunu göstermektedir. Bunlar arasında maruz kalınan çevresel etmenler, yaşam tarzı, uygulanan diyetler gibi çeşitli parametreler epigenetik değışiklikler aracılı olarak hücrenin stres direncini veya fonksiyonunu değıştirebildiğinden yaşlanma sürecine etki etmektedir (Morris ve ark 2019; Binen ve Özcan 2021; Wang ve ark., 2022).

Kodlamayan RNA'lar (non-coding RNA; ncRNA) protein kodlamayan fakat gen ekspresyonlarını regüle eden, epigenetik modifikasyonlar ve kromotin yeniden modellenmesi de dahil pek çok biyolojik aktivite için önemli olan RNA türleridir (Mattick ve ark 2023). miRNA, uzun kodlamayan RNA'lar, piwi-RNA vd. kodlamayan RNA türleri, hücre döngüsünün regülasyonu, DNA hasarı tespiti veya tamiri, mitokondriyal disfonksiyon, telomer kısalması gibi hücresel yaşlanmayla ilişkili pek çok biyolojik mekanizmada ve sinyal iletim yollarının regülasyonda görev almaktadır (He ve ark., 2018; Mattick ve ark., 2023; Baptista ve ark., 2024; Turko ve ark., 2025).

1. 5. Yaşlanmayla İlişkili Diğer Mekanizmalar

“İmmünolojik ve endokrin teori”, yaşlanmayla birlikte hormonal düzeyde azalma ve bağışıklık sisteminde zayıflama olduğunu ve bu durumların yaşlanmayı uyardığını savunan teoridir. Ayrıca bilim insanları besinlerden

alınan kalori miktarlarının azaltılmasının yaşam süresini uzattığına yönelik görüşler de mevcuttur ve bu teori “kalori kısıtlama teorisi” olarak kabul görmektedir. Ayrıca diyabetin uzun dönem komplikasyonları ile yaşlılık fenotipi arasındaki benzerlikten yola çıkan yaşlanmanın glikasyon hipotezi de öne sürülmektedir (Jin., 2010; İpek ve Tunca 2016;).

Ayrıca canlılığın üreme dönemine gelinceye kadar büyüme ve gelişim için gerekli ve avantajlı olan büyüme faktörü vb. genlerin daha sonraki süreçte zıt şekilde çalışarak yaşlanmaya katkı sağladığını savunan “antagonistik pleiotropi” yaklaşımları da vardır (Austad, ve Hoffman 2018). Model organizmalar üzerinde yapılan moleküler biyolojik çalışmalarda bazı genlerin yaşlanma süreciyle olduğu rapor edilmiştir. Bu genler arasında INDY geni, Klotho geni DAF-2, AGE-1 ve sirtuin gibi genler rapor edilmiştir (Yu ve ark., 2021; Bin-Jumah ve ark 2022; Kanbay ve ark., 2023).

Sonuç

Yaşlanma organizmanın zamanla fizyolojik kapasitesinde azalma ile karakterize doku homeostazisinin azaldığı, çok yönlü olarak çevresel, biyokimyasal, genetik, epigenetik bir çok moleküler mekanizmanın içinde rol aldığı çok boyutlu ve karmaşık bir süreçtir (Guo ve ark., 2022).

Yaşlanma, hücre sel ve moleküler düzeyde, genomik insatabilite, telomer kısalması, mitokondriyal disfonksiyon, serbest radikal etkileşimleri, çeşitli genlerin ekspresyon değişimleri, sinyal iletim mekanizmalarındaki farklılıklar, kodlamayan RNA’lar, epigenetik değişiklikler, kök hücre azalması, immun sistem zayıflaması, stres faktörleri, glikasyon, kalori alımı gibi biyokimyasal süreçler ve yaşam tarzı gibi çevresel etmenlere de bağlı olarak hücre sel, moleküler ve çevresel düzeyde bir dizi etkileşimin şekillendirdiği çok geniş kapsamlı bir biyolojik süreçtir. Tüm bu mekanizmalar yaşlanmanın tek bir mekanizma ile açıklanamayacağını aksine çok sayıda moleküler ve hücre sel olarak dinamik bir ağın bütünsel analizi yaklaşımıyla açıklanabileceğini bize göstermektedir. Gelecekte bu biyolojik ağın daha detaylı açıklanması ve genetik olarak işleyen bu saatin tik taklarının tam olarak keşfedilmesi moleküler kaderimizin ve bu süreçle ilişkili hastalıklarımızın mekanizmalarının aydınlatılmasına ve yaşa bağlı hastalıkların önlenmesine, uzun ve sağlıklı yaşamın sırlarının aralanmasına ve yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine zemin hazırlayacaktır.

Kaynaklar

- Aguilera, A., & García-Muse, T. (2013). Causes of genome instability. *Annual review of genetics*, 47, 1–32. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-111212-133232>
- Anyanwu, E. C., Arowoogun, J. O., Odilibe, I. P., Akomolafe, O., Onwumere, C., & Ogugua, J. O. (2024). The role of biotechnology in healthcare: A review of global trends. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 21(1), 2740–2752. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2024.21.1.0382>
- Aunan, J. R., Watson, M. M., Hagland, H. R., & Søreide, K. (2016). Molecular and biological hallmarks of ageing. *The British journal of surgery*, 103(2), e29–e46. <https://doi.org/10.1002/bjs.10053>
- Austad, S. N., & Hoffman, J. M. (2018). Is antagonistic pleiotropy ubiquitous in aging biology?. *Evolution, medicine, and public health*, 2018(1), 287–294. <https://doi.org/10.1093/emph/eoy033>
- Baptista, H. S., Portela, L. M. F., Fioretto, M. N., Mattos, R., Ribeiro, I. T., Lorente, A. B. L., Oliveira, J. I. N., & Justulin, L. A. (2024). Influence of aging and maternal protein restriction on PIWI-interacting RNA expression in the offspring rat ventral prostate. *Scientific reports*, 14(1), 30372. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77901-w>
- Barbosa, M. C., Grosso, R. A., & Fader, C. M. (2019). Hallmarks of Aging: An Autophagic Perspective. *Frontiers in endocrinology*, 9, 790. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00790>
- Bilici, E. (2020). The Role Of Telomeric Activity And Telomerases In Aging With Neoplastic Changes. *Journal of Scientific Reports-A*, 45: 267-282.
- Bin-Jumah, M. N., Nadeem, M. S., Gilani, S. J., Al-Abbasi, F. A., Ullah, I., Alzarea, S. I., Ghoneim, M. M., Alshehri, S., Uddin, A., Murtaza, B. N., & Kazmi, I. (2022). Genes and Longevity of Lifespan. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1499. <https://doi.org/10.3390/ijms23031499>
- Binen, T., & Özcan, E. N. (2021). Hücresel yaşlanma. *Bioinforange*. <https://www.bioinforange.com/wp-content/uploads/2021/06/Hucresel-Yaslanma-Guncel-Tugce-Binen2542.pdf>

- Birch, J., & Gil, J. (2020). Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes & development*, 34(23-24), 1565–1576. <https://doi.org/10.1101/gad.343129.120>
- Blackburn, E. H., Greider, C. W., & Szostak, J. W. (2006). Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nature medicine*, 12(10), 1133–1138. <https://doi.org/10.1038/nm1006-1133>
- Colavitti, R., & Finkel, T. (2005). Reactive oxygen species as mediators of cellular senescence. *IUBMB life*, 57(4-5), 277–281. <https://doi.org/10.1080/15216540500091890>
- Davalli, P., Mitic, T., Caporali, A., Lauriola, A., & D'Arca, D. (2016). ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 3565127. <https://doi.org/10.1155/2016/3565127>
- Dupont, C., Armant, D. R., & Brenner, C. A. (2009). Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Seminars in reproductive medicine*, 27(5), 351–357. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237423>
- Ergün, M. A. (2008). Replikatif Yaşlanma, Hücresel Senesens ve Apoptozis: Sonuçları ve Hastalıklardaki Önemi [Replicative Ageing, Cellular Ageing and Apoptosis: Outcomes and Importance in Diseases]. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 28(6 Suppl 1), S21-S26
- Finkel T. (2003). Oxidant signals and oxidative stress. *Current opinion in cell biology*, 15(2), 247–254. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(03\)00002-4](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(03)00002-4)
- Fraga, M. F., & Esteller, M. (2007). Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends in genetics : TIG*, 23(8), 413–418. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.05.008>
- Ghosh, T. S., Shanahan, F., & O'Toole, P. W. (2022). The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 19(9), 565–584. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00605-x>
- Gómez, J., Mota-Martorell, N., Jové, M., Pamplona, R., & Barja, G. (2023). Mitochondrial ROS production, oxidative stress and aging within and between species: Evidences and recent advances on this aging effector.

- Experimental gerontology, 174, 112134.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112134>
- Gorbunova, V., Seluanov, A., Mao, Z., & Hine, C. (2007). Changes in DNA repair during aging. *Nucleic acids research*, 35(22), 7466–7474.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkm756>
- Gorgoulis, V., Adams, P. D., Alimonti, A., Bennett, D. C., Bischof, O., Bishop, C., Campisi, J., Collado, M., Evangelou, K., Ferbeyre, G., Gil, J., Hara, E., Krizhanovsky, V., Jurk, D., Maier, A. B., Narita, M., Niedernhofer, L., Passos, J. F., Robbins, P. D., Schmitt, C. A., ... Demaria, M. (2019). Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*, 179(4), 813–827.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
- Green, D. R., & Kroemer, G. (2004). The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science (New York, N.Y.)*, 305(5684), 626–629.
<https://doi.org/10.1126/science.1099320>
- Grootaert M. O. J. (2024). Cell senescence in cardiometabolic diseases. *NPJ aging*, 10(1), 46. <https://doi.org/10.1038/s41514-024-00170-4>
- Guachalla, L. M., & Rudolph, K. L. (2010). ROS induced DNA damage and checkpoint responses: influences on aging?. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 9(20), 4058–4060. <https://doi.org/10.4161/cc.9.20.13577>
- Guo, J., Huang, X., Dou, L., Yan, M., Shen, T., Tang, W., & Li, J. (2022). Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 391. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>
- Han, S., & Brunet, A. (2012). Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends in cell biology*, 22(1), 42–49.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2011.11.001>
- Harman D. (2006). Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1067, 10–21. <https://doi.org/10.1196/annals.1354.003>
- Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental cell research*, 25, 585–621.
[https://doi.org/10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6)
- He, J., Tu, C., & Liu, Y. (2018). Role of lncRNAs in aging and age-related diseases. *Aging medicine (Milton (N.S.W.))*, 1(2), 158–175.
<https://doi.org/10.1002/agm2.12030>

- Hemann, M. T., Strong, M. A., Hao, L. Y., & Greider, C. W. (2001). The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell*, 107(1), 67–77. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00504-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00504-9)
- Hong, Y., Boiti, A., Vallone, D., & Foulkes, N. S. (2024). Reactive Oxygen Species Signaling and Oxidative Stress: Transcriptional Regulation and Evolution. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 13(3), 312. <https://doi.org/10.3390/antiox13030312>
- Hornsby P. J. (2007). Telomerase and the aging process. *Experimental gerontology*, 42(7), 575–581. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.03.007>
- İpek E., Tunca R. (2016). Yaşlanmanın Biyolojisi. *Animal Health Prod and Hyg*, 5(2) : 467 – 471
- Jin K. (2010). Modern Biological Theories of Aging. *Aging and disease*, 1(2), 72–74.
- Kanbay, M., Copur, S., Ozbek, L., Mutlu, A., Cejka, D., Ciceri, P., Cozzolino, M., & Haarhaus, M. L. (2023). Klotho: a potential therapeutic target in aging and neurodegeneration beyond chronic kidney disease-a comprehensive review from the ERA CKD-MBD working group. *Clinical kidney journal*, 17(1), sfad276. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad276>
- Kregel, K. C., & Zhang, H. J. (2007). An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 292(1), R18–R36. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00327.2006>
- Kryston, T. B., Georgiev, A. B., Pissis, P., & Georgakilas, A. G. (2011). Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutation research*, 711(1-2), 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.12.016>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Lyu, Y. X., Fu, Q., Wilczok, D., Ying, K., King, A., Antebi, A., Vojta, A., Stolzing, A., Moskalev, A., Georgievskaya, A., Maier, A. B., Olsen, A.,

- Groth, A., Simon, A. K., Brunet, A., Jamil, A., Kulaga, A., Bhatti, A., Yaden, B., Pedersen, B. K., ... Bakula, D. (2024). Longevity biotechnology: bridging AI, biomarkers, geroscience and clinical applications for healthy longevity. *Aging*, 16(20), 12955–12976. <https://doi.org/10.18632/aging.206135>
- Luceri, C., Bigagli, E., Femia, A. P., Caderni, G., Giovannelli, L., & Lodovici, M. (2017). Aging related changes in circulating reactive oxygen species (ROS) and protein carbonyls are indicative of liver oxidative injury. *Toxicology reports*, 5, 141–145. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.017>
- Maldonado, E., Morales-Pison, S., Urbina, F., & Solari, A. (2023). Aging Hallmarks and the Role of Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(3), 651. <https://doi.org/10.3390/antiox12030651>
- Maynard, S., Fang, E. F., Scheibye-Knudsen, M., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2015). DNA Damage, DNA Repair, Aging, and Neurodegeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(10), a025130. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025130>
- Mattick, J. S., Amaral, P. P., Carninci, P., Carpenter, S., Chang, H. Y., Chen, L. L., Chen, R., Dean, C., Dinger, M. E., Fitzgerald, K. A., Gingeras, T. R., Guttman, M., Hirose, T., Huarte, M., Johnson, R., Kanduri, C., Kapranov, P., Lawrence, J. B., Lee, J. T., Mendell, J. T., ... Wu, M. (2023). Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 24(6), 430–447. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8>
- Mo, E. (2024). The cellular and molecular biology of aging. *BIO Web of Conferences*, 142, 03002. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202414203002>
- Morris, B. J., Willcox, B. J., & Donlon, T. A. (2019). Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1865(7), 1718–1744. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.039>
- Olovnikov A. M. (1996). Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Experimental gerontology*, 31(4), 443–448. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(96\)00005-8](https://doi.org/10.1016/0531-5565(96)00005-8)

- Park, C. B., & Larsson, N. G. (2011). Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *The Journal of cell biology*, 193(5), 809–818. <https://doi.org/10.1083/jcb.201010024>
- Pagiatakis, C., Musolino, E., Gornati, R., Bernardini, G., & Papait, R. (2021). Epigenetics of aging and disease: a brief overview. *Aging clinical and experimental research*, 33(4), 737–745. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01430-0>
- Rattan S. I. (2006). Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free radical research*, 40(12), 1230–1238. <https://doi.org/10.1080/10715760600911303>
- Reddy Thavanati, P. K., Kanala, K. R., de Dios, A. E., & Cantu Garza, J. M. (2008). Age-related correlation between antioxidant enzymes and DNA damage with smoking and body mass index. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 63(4), 360–364. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.4.360>
- Rizvi, S. I., & Maurya, P. K. (2007). Alterations in antioxidant enzymes during aging in humans. *Molecular biotechnology*, 37(1), 58–61. <https://doi.org/10.1007/s12033-007-0048-7>
- Robert G, Wagner JR. (2020). ROS-Induced DNA Damage as an Underlying Cause of Aging. *Adv Geriatr Med Res*, 2(4):e200024. <https://doi.org/10.20900/agmr20200024>
- Salama, R., Sadaie, M., Hoare, M., & Narita, M. (2014). Cellular senescence and its effector programs. *Genes & development*, 28(2), 99–114. <https://doi.org/10.1101/gad.235184.113>
- Sikora, E., Bielak-Żmijewska, A., & Mosieniak, G. (2018). What is and what is not cell senescence. Czym jest i czym nie jest starzenie komórki?. *Postepy biochemii*, 64(2), 110–118. https://doi.org/10.18388/pb.2018_120
- Tessier, A. J., Wang, F., Korat, A. A., Eliassen, A. H., Chavarro, J., Grodstein, F., Li, J., Liang, L., Willett, W. C., Sun, Q., Stampfer, M. J., Hu, F. B., & Guasch-Ferré, M. (2025). Optimal dietary patterns for healthy aging. *Nature medicine*, 31(5), 1644–1652. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03570-5>
- Tzanetakou, I. P., Nzietchueng, R., Perrea, D. N., & Benetos, A. (2014). Telomeres and their role in aging and longevity. *Current vascular*

- pharmacology, 12(5), 726–734.
<https://doi.org/10.2174/1570161111666131219112946>
- Yuan, Z., Nepovimova, E., Wu, Q., & Kuca, K. (2025). Role of circadian CLOCK signaling in cellular senescence. *Biogerontology*, 26(5), 177.
<https://doi.org/10.1007/s10522-025-10319-7>
- Talens, R. P., Christensen, K., Putter, H., Willemsen, G., Christiansen, L., Kremer, D., Suchiman, H. E., Slagboom, P. E., Boomsma, D. I., & Heijmans, B. T. (2012). Epigenetic variation during the adult lifespan: cross-sectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs. *Aging cell*, 11(4), 694–703. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00835.x>
- Turko, R., Hajja, A., Magableh, A. M., Omer, M. H., Shafqat, A., Khan, M. I., & Yaqinuddin, A. (2025). The emerging role of miRNAs in biological aging and age-related diseases. *Non-coding RNA research*, 13, 131–152.
<https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2025.05.002>
- Vijg, J., & Suh, Y. (2013). Genome instability and aging. *Annual review of physiology*, 75, 645–668. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183715>
- Wang, K., Liu, H., Hu, Q., Wang, L., Liu, J., Zheng, Z., Zhang, W., Ren, J., Zhu, F., & Liu, G. H. (2022). Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 374. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01211-8>
- Yu, Z., Seim, I., Yin, M., Tian, R., Sun, D., Ren, W., Yang, G., & Xu, S. (2021). Comparative analyses of aging-related genes in long-lived mammals provide insights into natural longevity. *Innovation (Cambridge (Mass.))*, 2(2), 100108. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100108>
- Zheng, Y., Sun, J., Luo, Z., Li, Y., & Huang, Y. (2024). Emerging mechanisms of lipid peroxidation in regulated cell death and its physiological implications. *Cell death & disease*, 15(11), 859.
<https://doi.org/10.1038/s41419-024-07244-x>

BÖLÜM 3

KARACİĞER HASTALIKLARININ DÜNYA VE TÜRKİYE GENELİNDE YÜKÜ

Dr. Öğr. Üyesi Deniz YAVUZ BAŞKIRAN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17357069>

¹Inönü Üniversitesi Karaciğer Nakil Enstitüsü, Malatya, Türkiye.
denizbaskiran@gmail.com Orcid ID: 0000-0001-9129-9762

Giriş

Karaciğer, insan vücudunun en büyük organlarından biridir ve çok yönlü işlevleriyle yaşamın sürdürülebilmesi için kritik öneme sahiptir. Metabolizmanın merkezinde yer alan bu organ, protein sentezi, glikojen depolama, safra üretimi, toksinlerin temizlenmesi, ilaç metabolizması ve bağışıklık sistemine katkı gibi görevler üstlenmektedir. Karaciğerin fonksiyon kaybı, sistemik düzeyde çok sayıda komplikasyona neden olarak bireysel, toplumsal ve ekonomik düzeyde ağır sonuçlar doğurmaktadır.

Karaciğer hastalıklarının önemi tarih boyunca bilinmektedir. Antik Yunan döneminde Hipokrat; sarılık ve hepatomegali ile ilgili gözlemler yapmış, Orta Çağ'da İbn-i Sina; karaciğerin kan üretimindeki rolünden söz etmiştir. Modern tıpta 20. yüzyıldan itibaren viral hepatitlerin keşfi, alkolün karaciğer üzerindeki zararlı etkilerinin tanımlanması ve günümüzde obeziteye bağlı karaciğer yağlanması artışı ile birlikte karaciğer hastalıklarının kapsamı giderek genişlemiştir. Bu tarihsel süreç, karaciğer hastalıklarının yalnızca biyolojik bir sorun değil, aynı zamanda toplumsal bir mesele olduğunu da göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2024 Küresel Hepatit Raporu'na göre dünya genelinde yaklaşık 254 milyon kişi HBV, 50 milyon kişi HCV ile yaşamaktadır (WHO. Global hepatitis report 2024). Viral hepatitler her yıl 1,3 milyon ölüme yol açmaktadır. Küresel Kanser Gözlemevi (IARC) 2022 verilerine göre karaciğer kanseri 830.000'den fazla ölüme sebep olmuş ve en ölümcül üçüncü kanser türü olmuştur (IARC. Global Cancer Observatory: Cancer Today). Global Burden of Disease (GBD) 2019 verileri ise karaciğer hastalıklarının yılda yaklaşık 2 milyon ölüme neden olduğunu bildirmektedir (GBD 2019 Liver Cirrhosis Collaborators). Bu ölümlerin büyük çoğunluğu siroz ve hepatoselüler karsinom gibi kronik hastalık komplikasyonları ile ilişkilidir. Karaciğer hastalıklarının yükünü benzersiz kılan nokta, hem bulaşıcı hem de bulaşıcı olmayan nedenlerin birlikte rol oynamasıdır. HBV ve HCV gibi viral enfeksiyonlar özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek prevalansa sahiptir. Buna karşın, yüksek gelirli ülkelerde alkol kullanımına bağlı alkolik karaciğer hastalığı (ALD) ve obeziteye bağlı Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) giderek artmaktadır. Bu ikili epidemi, küresel sağlık sistemleri için büyük bir meydan okumadır (Younossi ZM et al). Nitekim MASLD'nin küresel prevalansı %25'e

ulaşmış olup, obezite ve tip 2 diyabet epidemileri ile birlikte artış göstermektedir (Rinella, Mary E et al).Türkiye’de yapılan çalışmalar da MASLD prevalansının %30 düzeyinde olduğunu ortaya koymaktadır(Değertekin,Bülentetal).

Karaciğer hastalıklarının yükü yalnızca mortalite ve morbidite ile sınırlı değildir. Bu hastalıkların ekonomik etkileri çok büyüktür. HBV ve HCV tedavisinde kullanılan doğrudan etkili antivirallerin maliyetleri, MASLD ve ALD nedeniyle hastane yatışları, yoğun bakım süreçleri ve karaciğer nakilleri ülkelerin sağlık bütçelerinde önemli pay almaktadır. ABD’de bir karaciğer naklinin ilk yıl maliyetinin yaklaşık 800.000 USD olduğu bildirilmiştir (Asrani, Sumeet K et al). Avrupa’da MASLD’nin ulusal sağlık bütçelerine yükünün %1-3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye’de ise hepatoselüler karsinomun yıllık ekonomik yükü 2 milyar TL olarak rapor edilmiştir (Habka D et al). Ekonomik yükün ötesinde, karaciğer hastalıklarının psikososyal sonuçları da dikkate değerdir. Kronik karaciğer hastaları yorgunluk, depresyon, anksiyete ve bilişsel sorunlar nedeniyle yaşam kalitelerinde ciddi düşüş yaşamaktadır. HBV ve HCV taşıyıcıları toplumda damgalanma ve ayrımcılıkla karşı karşıya kalabilmektedir [9]. Aileler ise bakım yükü, ekonomik sıkıntılar ve duygusal stres nedeniyle olumsuz etkilenmektedir. Bu bağlamda karaciğer hastalıkları yalnızca biyomedikal değil, aynı zamanda sosyal bir sağlık problemidir.

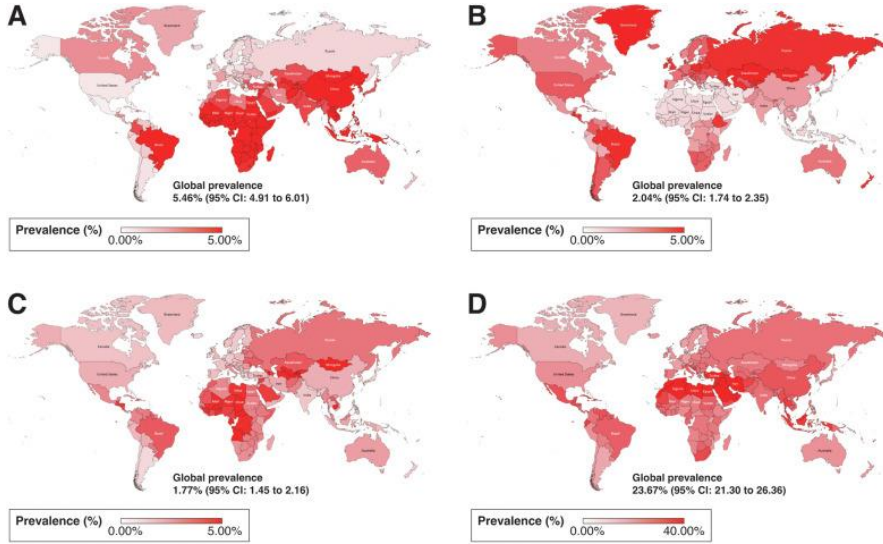
DSÖ’nün 2030 hedefleri arasında viral hepatit eliminasyonu bulunmaktadır. Ancak 2024 raporunda HBV için tanı oranı %13, tedavi oranı %3; HCV için ise tanı oranı %36, tedavi oranı %20 seviyelerinde kalmıştır. Bu da hedeflere ulaşmanın zorluğunu ortaya koymaktadır.

1. Küresel Epidemiyoloji

Viral hepatitler dünya çapında karaciğer hastalıklarının en önemli nedenlerinden biridir. HBV, Afrika ve Asya’da yüksek prevalansa sahiptir; HCV ise Orta Doğu, Orta Asya ve bazı Avrupa bölgelerinde ciddi bir halk sağlığı sorunudur . MASLD’nin küresel prevalansı %25 civarında olup obezite ve tip 2 diyabet epidemileriyle birlikte artmaktadır ALD özellikle Avrupa’da sirozun başlıca nedenlerinden biridir .

Hepatoselüler karsinom (HCC), genellikle HBV, HCV, MASLD ve ALD zemininde gelişmektedir. IARC verilerine göre karaciğer kanseri 2022’de

dünya genelinde 830.000'den fazla ölüme yol açmış ve en ölümcül üçüncü kanser olmuştur GBD verileri 1990–2017 arasında siroz mortalitesinde %10'un üzerinde artış olduğunu göstermektedir.



Şekil 1. (A) Hepatit B virüsünün yaygınlığı, (B) Hepatit C virüsünün yaygınlığı, (C) Alkol kaynaklı karaciğer hastalığının yaygınlığı ve (D) Alkol kaynaklı olmayan yağlı karaciğer hastalığının yaygınlığı (≥20 yaş yetişkinlerde).

Zobair M. Younossi, Grace Wong, Quentin M. Anstee, Linda Henry, The Global Burden of Liver Disease, Clinical Gastroenterology and Hepatology, Volume 21, Issue 8, 2023, Pages 1978-1991,

ISSN 1542-3565, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.015>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356523003154>)

4)

2. Ekonomik Etkisi

Karaciğer hastalıklarının ekonomik yükü doğrudan sağlık harcamaları (ilaç, hastane, nakil) ve dolaylı maliyetler (iş gücü kaybı, üretkenlik azalması, erken emeklilik) olarak ikiye ayrılır. Younossi ve arkadaşlarının 2016 tarihli çalışmasında kronik karaciğer hastalıklarının dünya çapındaki ekonomik yükünün yüz milyarlarca dolar olduğu belirtilmiştir ABD’de bir karaciğer

naklinin ilk yıl maliyeti yaklaşık 800.000 USD'dir Avrupa'da MASLD'nin ulusal sağlık bütçelerine yükü %1-3 arasında hesaplanmaktadır.

Tablo 1. Karaciğer Hastalıklarının Küresel Ekonomik Yükü

Bölge / Hastalık Türü	Yıllık Tahmini Maliyet
HBV ve HCV tedavisi	50–60 milyar USD
MASLD	100+ milyar USD
ALD	30–40 milyar USD
Karaciğer nakli	20+ milyar USD

3. Psikososyal ve Toplumsal Etkiler

Karaciğer hastalıkları sadece maddi değil, aynı zamanda manevi yük de doğurmaktadır. Kronik hastalar depresyon, anksiyete ve yorgunluk gibi semptomlarla yaşam kalitelerinde ciddi düşüş yaşar (Smith-Palmer Jet al). HBV ve HCV hastaları toplumda damgalanma ve ayrımcılıkla karşılaşabilir (İbrahim, Yasmin et al.). Aileler bakım yükü, ekonomik sıkıntılar ve psikolojik stres nedeniyle tükenmişlik sendromuna girebilir (GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators). Yaşam kalitesi ölçümlerinde (örn. SF-36, CLDQ) karaciğer hastalarının skorları genel popülasyona kıyasla belirgin derecede düşüktür.

4. Türkiye’de Karaciğer Hastalıklarının Yükü

Türkiye’de MASLD prevalansı yaklaşık %30 olup bu, 3,8 milyon NASH hastası ve 133 bin sirozlu birey anlamına gelmektedir [6]. HBV taşıyıcılığı erişkinlerde %4 civarındadır (Çınar Tanrıverdi, Esra et al). Türkiye’de 6.152 HCC hastasının ekonomik yükü yaklaşık 2 milyar TL olarak hesaplanmıştır (Akarca US et al). TÜİK verilerine göre karaciğer hastalıklarına bağlı ölüm oranı tüm ölümler içinde %1,63 olup, yaşa göre ölüm hızı 100.000’de 7,14’tür (Turkish Statistical Institute).

Tablo 2. Türkiye’de Karaciğer Hastalıklarının Yükü

Gösterge	Değer
MASLD prevalansı	%30 (3,8 milyon NASH, 133 bin siroz)
HBV taşıyıcılığı	%4
HCC hasta sayısı	6.152
HCC yıllık ekonomik yükü	2 milyar TL
Karaciğer hastalığına bağlı ölüm oranı	%1,63 (YBÖ: 7,14/100.000)

5. Çocukluk Çağı ve Özel Gruplar

Çocukluk çağında görülen biliyer atrezi, metabolik hastalıklar ve vertikal geçişli HBV enfeksiyonları önemli sağlık sorunlarıdır. Doğum dozu hepatit B aşısının uygulanması, pek çok düşük ve orta gelirli ülkede eksik kalıyor. Ayrıca, hepatit B veya C virüsü ile enfekte hastaların yaklaşık %80'i teşhis edilemiyor ve yapılması gereken tedaviler ekonomik gerekçelerle uygulanamıyor.

Çocukluk döneminde HBV aşılamaının eksikliği ilerleyen yıllarda siroz ve HCC yükünü artırmaktadır ve bu hastalarda karaciğer nakilleri hem ekonomik hem psikososyal açıdan aileler için zor bir sürece yol açmaktadır. Yetişkin hastalarla kıyaslandığında, kronik hepatit C veya hepatit B ile enfekte çocuk ve ergenlerin tedavisine çok daha az önem verilmektedir. Bu nedenle, pediatrik HBV ve HCV enfeksiyonlu hastaların yönetimi, tanısı ve tedavisine ilişkin kanıtlarda önemli boşluklar bulunmaktadır. Modern tedavilere erişimleri sınırlı kalmaktadır.(Pokorska-Śpiwak, Maria et al)

6. Küresel ve Ulusal Politikalar

DSÖ 2030 yılına kadar viral hepatit eliminasyonunu hedeflemektedir. Kronik karaciğer hastalıklarının başlıca nedeni olan Hepatit B (HBV) ve C (HCV) enfeksiyonu aynı zamanda önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Bu nedenle, hepatit B ve C, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en önemli küresel halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmiştir. WHO, 2016 yılında viral hepatiti 2030 yılına kadar halk sağlığı tehdidi olarak ortadan kaldırmak için iddialı bir plan başlattı. Ne yazık ki, 2022'de güncellenen küresel stratejide WHO, önemli ilerleme kaydedilmesine

rağmen 2020 için küresel sağlık hedeflerinin çoğunun kaçırıldığını belirtti (Dünya Sağlık Örgütü. 2022-2030 HIV, Viral Hepatit ve CYBE Stratejileri.).HBV doğum dozu aşılması, HCV için uygun fiyatlı antiviral ilaçlara erişim, MASLD için obeziteyle mücadele ve ALD için alkol politikalarının güçlendirilmesi öncelikli adımlardır. Türkiye’de de tarama programlarının yaygınlaştırılması, obeziteyle mücadele ve karaciğer nakline erişimin artırılması önemlidir.

Sonuç

Karaciğer hastalıkları, günümüzde hem küresel hem de ulusal ölçekte sağlık sistemlerini zorlayan, multidisipliner yaklaşımlar gerektiren önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çalışmamızın ortaya koyduğu veriler, bu hastalıkların yalnızca klinik bir tablo değil, aynı zamanda ekonomik, sosyal ve psikolojik boyutları olan çok yönlü bir yük yarattığını göstermektedir. Özellikle siroz, hepatoselüler karsinom ve obeziteye bağlı MASLD gibi kronik tablolar, mortalite ve morbidite açısından giderek artan bir tehdit oluşturmaktadır.

Türkiye’de MASLD, HBV ve HCC prevalansının yüksekliği, ülkemizin küresel eğilimlerle paralel ancak bazı yönleriyle daha özgün bir epidemiyolojik profile sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, sağlık politikalarının yalnızca tedavi odaklı değil, aynı zamanda koruyucu hekimliği merkeze alan stratejilerle şekillendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Nitekim obezite ile mücadele, aşı programlarının etkin uygulanması, alkol tüketiminin sınırlandırılması ve düzenli tarama programları, hastalık yükünün azaltılmasında temel bileşenlerdir.

Karaciğer hastalıklarının ekonomik yansımaları da dikkate değerdir. Antiviral tedavi maliyetleri, uzun süreli hastane yatışları ve karaciğer nakilleri, sağlık bütçelerinde önemli bir paya sahiptir. Ancak bu maliyetlerin yalnızca finansal değil, aynı zamanda iş gücü kaybı, üretkenliğin azalması ve ailelere yansıyan sosyoekonomik sorunlarla birleşerek çok daha geniş bir etki alanı yarattığı unutulmamalıdır. Bu bağlamda, erken tanı ve etkin tedavi programlarının yalnızca klinik fayda değil, ekonomik sürdürülebilirlik açısından da önemi büyüktür.

Çalışmamızın bir diğer dikkat çekici yönü, karaciğer hastalıklarının psikososyal etkilerinin göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamasıdır. Hastaların yaşadığı damgalanma, anksiyete ve depresyon gibi sorunlar, tıbbi

tedavinin ötesinde psikososyal destek mekanizmalarını zorunlu kılmaktadır. Hasta ve ailelerinin bakım yükünü hafifletecek sosyal hizmet uygulamaları, kronik karaciğer hastalıklarının yönetiminde tedavinin ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, karaciğer hastalıkları ile mücadele, yalnızca hepatoloji ve cerrahi alanlarının değil, aynı zamanda halk sağlığı, ekonomi, psikoloji ve sağlık politikalarının ortak katkısını gerektiren bütüncül bir çabayı zorunlu kılmaktadır. Etkin aşılama ve tedavi programları, toplum temelli tarama ve erken tanı uygulamaları, obezite ve alkolle mücadele stratejileri, yapay zekâ destekli erken öngörü sistemleri ve hasta-aile odaklı destek hizmetleri bu mücadelenin temel taşlarını oluşturmaktadır. Bu yaklaşım hayata geçirildiğinde, hem Türkiye’de hem de dünyada karaciğer hastalıklarının oluşturduğu ağır yükün azaltılması ve toplum sağlığının iyileştirilmesi mümkün olacaktır.

Kaynaklar

- Akarca US, Unsal B, Sezgin O, et al. Characteristics of Newly Diagnosed Hepatocellular Carcinoma Patients Across Turkey: Prospective Multicenter Observational 3K Registry Study. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32(12):1019–1028. doi:10.5152/tjg.2021.201171.
- Asrani, Sumeet K, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-171. doi:10.1016/j.jhep.2018.09.014.
- Çınar Tanrıverdi, Esra, et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and HIV in pregnant women from Eastern Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(3):260-265. doi:10.5152/tjg.2018.17634.
- Değertekin, Bülent, et al. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32(3):302-312. doi:10.5152/tjg.2021.20062.
- Dünya Sağlık Örgütü. 2022-2030 HIV, Viral Hepatit ve CYBE Stratejileri. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 2022.
- GBD 2019 Liver Cirrhosis Collaborators. Global burden of cirrhosis and liver cancer, 1990–2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):245–266. doi:10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
- GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(10):973-1003. doi:10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
- Habka D, Mann D, Landes R, Soto-Gutierrez A. Future Economics of Liver Transplantation: A 20-Year Cost Modeling Forecast and the Prospect of Bioengineering Autologous Liver Grafts. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131764. doi:10.1371/journal.pone.0131764.
- IARC. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2023.
- Ibrahim, Yasmin, Umstead M, Wang S, et al. The Impact of Living With Chronic Hepatitis B on Quality of Life: Implications for Clinical Management. *J Patient Exp.* 2023;10:23743735231211069. doi:10.1177/23743735231211069.

- Pokorska-Śpiewak, Maria, Marczyńska M, et al. The influence of hepatitis B and C virus coinfection on liver histopathology in children. *Eur J Pediatr*. 2015;174(3):345-353. doi:10.1007/s00431-014-2402-7.
- Rinella, Mary E, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542-1556. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003.
- Smith-Palmer J, Cerri K, Sbarigia U, et al. Impact of stigma on people living with chronic hepatitis B: a systematic literature review. *Patient Relat Outcome Meas*. 2020;11:95–107. doi:10.2147/PROM.S226936.
- Turkish Statistical Institute (TURKSTAT). Causes of death statistics, 2022.
- WHO. Global hepatitis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
- Younossi ZM, Wong G, Anstee QM, Henry L. The Global Burden of Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):1978–1991. doi:10.1016/j.cgh.2023.04.015.

BÖLÜM 4

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERLERİNDE MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Prof. Dr. Havva ERDEM¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17357128>

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye
e-posta: havvaerdem @odu.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-3074-0240

Giriş

Meme kanseri, en sık görülen kötü huylu tümördür ve metastaz, kötü prognoz ana nedeni olmaya devam etmektedir (Bilici ve Akkoç, 2025). Kanserle ilişkili ölümlerin başlıca nedenlerindendir. Alt tipleri açısından değerlendirildiğinde heterojen karaktere sahiptir.

Bu alt tipler genellikle hormon reseptörlerinin immünohistokimyasal ekspresyonuna göre Östrojen reseptörü pozitif (ER+), Progesteron reseptörü pozitif (PR+), İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü pozitif (HER2+) ve yukarıdaki reseptörlerden herhangi birinin ekspresyonunun olmamasıyla karakterize edilen üçlü negatif olmak üzere dört kategoriye ayrılırlar (tablo-1).

Tüm meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturan Üçlü Negatif Meme Kanseri (ÜNMK), kötü prognoza sahip bir malign tümör türüdür. Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2'nin (HER2) negatif ekspresyonu ile karakterizedir ve yüksek derecede biyolojik heterojenite ve invazivliği onu en agresif ve heterojen meme kanseri türü haline getirir.

Epidemiyoloji-Etiyoloji

İnvaziv meme karsinomlarının %15-20'sini oluşturur. Diğer invaziv meme karsinomu tiplerine göre genç hastalarda daha yaygındır. Afrikalı Amerikalılarda daha yaygındır.

Üreme/hormonal faktörler rol oynayabilir. Nullipar kadınlarda üçlü negatif meme kanseri riskinin azalması Emzirme (≥ 6 ay) üçlü negatif meme kanseri riskini azaltır.

Oral kontraseptif kullanan gençlerde (≤ 40 yaş) üçlü negatif meme kanseri riskinin artması.

Tablo-1: Hormon Reseptörlerinin İmmünohistokimyasal Ekspresyonuna Alt Gruplar

Özellik	Luminal A	Luminal B	HER2	Üçlü Negatif
Sıklık (%)	50	15	20	15
ER (Östrojen Reseptörü)	Evet	Evet	Bazı vakalar	Hayır
PR (Progesteron Reseptörü)	Evet	Bazı vakalar	Bazı vakalar	Hayır
HER2	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
miRNA'lar	<i>Let-7f, Let-7c, miR-10, miR-29a, miR-181a, miR-223, miR-652</i>	<i>miR155, miR-93, miR-18a, miR-135b, miR-718, miR-4516, miR-210, miR-125b-5p</i>	<i>miR-150, miR-142-3p</i>	<i>miR-153, miR-10b, miR-26a, miR-146a</i>
Ki67	Bazı vakalar	Bazı vakalar	Yüksek	Yüksek
Mutasyonlar	Yok	BRCA2	p53	p53 ve BRCA1
Prognoz	İyi	Orta	Orta / Kötü	Kötü
Tedavi	Hormonal	Hormonal / Kemoterapi	Hormonal / Kemoterapi / Herceptin	Kemoterapi / Deneysel

*<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/doi:10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes>, alıntılanmıştır.

BRCA1/2

BRCA1 taşıyıcılarındaki meme kanserlerinin çoğunluğu (%71)

BRCA2 taşıyıcılarındaki meme kanserlerinin %25'i

Üçlü negatif meme kanseri, BRCA1/2 taşıyıcısı olmayanlardaki meme kanserlerinin %17'sini temsil eder.

Öncül lezyon

Mikroglandüler adenozis (MGA) veya atipik MGA'nın bazı üçlü negatif meme kanserleri için potansiyel bir öncü lezyon olduğu varsayılmıştır.

Bazı atipik MGA'ların ilişkili üçlü negatif meme kanseriyle (daha yaygın olarak asinik hücreli karsinom) benzer genomik değişiklikleri paylaştığına dair kanıtlardan bahsedilmiştir.

Klinik özellikler

Tanıda ileri evre

Daha büyük tümör boyutu

Daha yüksek nod pozitifliği oranı

Tanıda metastatik hastalıkla ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir

Daha kısa sağ kalım

Tekrarlama riskinin artması

Kısa vadeli sağ kalım

Visseral ve merkezi sinir sistemi metastazı riskinin daha yüksek olması

Hormonal tedaviden veya trastuzumab'dan fayda görmez.

Düşük dereceli alt küme mükemmel prognoza sahiptir.

Gen ekspresyon profili açısından bazal benzeri meme kanserleriyle örtüşmektedir. Ancak birbirinin yerine kullanılamaz.

Üçlü negatif meme kanserlerinin ~%80'i bazal benzeri meme kanserlerine aittir.

İnvaziv duktal, metaplastik ve medüller dahil olmak üzere oldukça değişken histolojik tiplerde görülebilirler.

Benzersiz biyolojik davranışı nedeniyle endokrin tedaviye ve geleneksel HER2 hedefli tedaviye duyarsızdır ve kemoterapi hala ÜNMK için ana sistemik tedavi olarak kabul edilir.

Ancak klinik pratikte kemoterapiye direnç geliştiren önemli bir hasta grubu vardır.

Bu nedenle, ÜNMK için terapötik hedeflerin (EGFR, P13k/AKT/Mtor yolu vb.) ve daha etkili tedavi yöntemlerinin belirlenmesi önem arz etmiştir.

Biyoenformatik analiz teknolojisi ve omik araştırmalarının hızla gelişmesiyle birlikte, kanser araştırmaları giderek çoklu omik ve iyileştirme yönünde gelişmektedir.

Son yıllarda, genomik, metabolomik ve proteomik yönlerden çeşitli potansiyel terapötik hedefler keşfedilmiştir ve araştırma sonuçlarının birçoğu belirli klinik dönüşüm değerine sahiptir.

Bu nedenle, her hastanın tümörlerinin benzersiz ve karmaşık moleküler özelliklerine göre karşılık gelen tedavi planlarını formüle etmek, hastalıkların kesin tedavisini sağlamak ve tedavi etkinliğini ve sağkalım sonuçlarını iyileştirmek gelecekteki bir araştırma yönüdür.

ÜNMK'nin Moleküler Alt Tiplendirmesi

ÜNMK tek bir tümör değil, farklı hastalar arasında tümör biyolojisi ve ilaç duyarlılığında önemli farklılıklar bulunan oldukça heterojen bir karma tip tümördür.

Tespit teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte araştırmacılar, gen dizileri, protein ekspresyonu ve metabolizma gibi birden fazla boyuttan tümörlerin biyolojik özelliklerini analiz edebilirler.

Belirli biyolojik özellikleri belirleyerek, önemli terapötik hedefleri keşfedebilirler.

Bu nedenle, ÜNMK'nin moleküler alt tiplendirmesini belirlemek, kritik terapötik hedefleri daha fazla bulmak, hedefli ilaçlar geliştirmek ve kesin tedavi stratejileri oluşturmak için bir temel sağlayacaktır.

Farklı moleküler özelliklere dayanarak, ÜNMK'i alt tiplendirmek için birden fazla yöntem geliştirilmiştir.

Lehmann ve arkadaşları 2011 yılında ÜNMK hastalarının gen ekspresyon profili verileri üzerinde kümeleme analizi yürütmüş ve ÜNMK'yi bazal benzeri 1 (BL1), bazal benzeri 2 (BL2), immünomodülatör (IM), lüminal androjen reseptörü (LAR), mezenkimal (M) ve mezenkimal kök benzeri (MSL) olmak üzere altı alt tipe ayırmıştır.

2019 yılında Jiang ve arkadaşları Çin ÜNMK örneklerinin transkriptom çapında bir analizini kullanmış ve ÜNMK'yi dört alt tipe ayırmıştır.

BLIS, IM, LAR ve MES

Ayrıca her alt tipin kritik moleküler hedeflerini ortaya koymuş ve moleküler alt tiplemeye dayalı kesin tedavi stratejileri önermişlerdir.

2019 yılında Jiang ve arkadaşları, ÜNMK örneklerinin transkriptom (RNA tabanlı) analizi kullanmış ve ÜNMK'yi dört alt tipe ayırmıştır.

Lüminal androjen reseptör (LAR),

Basal-benzeri immunosupresif (BLIS),

İmmünmodülatör(IM),

Mesenkimal benzeri (MES) subtip.

Ayrıca her alt tipin kritik moleküler hedeflerini ortaya koymuş ve moleküler alt tiplemeye dayalı kesin tedavi stratejileri önermişlerdir.

LAR, hormonal reseptör yollarının aktivasyonunu gösterir.

BLIS, DNA hasarı tepkisi ve hücre döngüsü genleri açısından zengindir ancak immün yanıtta azalma mevcuttur (bağışıklık tepkisi genlerinde aşağı düzenlenme).

IM, immün gen ekspresyonu ve sitokin sinyallemeyle ilişkilidir.

MES kök hücre yollarıyla karakterizedir.

Tablo-2: Üçlü Negatif Meme Kanseri moleküler alt tipler ve tedavi türleri

Kategori	Alt Başlıklar / Hedefler	Tedavi Türü
Moleküler Alt Gruplama	- BLIS- IM- LAR- MES	-
Bağışıklık (İmmün) Tedavisi	- PD-L1 / PD-1- CTLA-4	Monoterapi + Kombine tedavi
Hedefe Yönelik Tedavi	- PARP inhibitörü- ADC (Antikor-İlaç Konjugatları)	Monoterapi + Kombine tedavi

Tong L, Yu X, Wang S, Chen L, Wu Y. Research Progress on Molecular Subtyping and Modern Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. Breast Cancer (DoveMedPress). 2023 Aug 24;15:647-658, alıntılanmıştır.

Bu alt tipler, standart neoadjuvan kemoterapiye farklı tepkiler göstermiştir.

Alt tipe özgü moleküler değişiklikler göz önüne alındığında, her alt tip için tedavi hedefleri potansiyel hassas tedavi için kullanılabilir. Bu nedenle, bu alt tiplerin tanınması yalnızca iyileştirilmiş bir prognoz değil, aynı zamanda daha iyi bir tedavi kararı da sağlar.

Mevcut ÜNMK alt tipleri esas olarak gen profili çalışmalarına dayanmaktadır, ancak teknikler çoğu klinik laboratuvarında rutin olarak uygulanamayabilir.

Bir immünohistokimyasal (IHC) sınıflandırması daha pratik ve arzu edilebilir olabilir.

ÜNMK sınıflandırması için androjen reseptörü (AR), CD8, Forkhead kutusu C1 proteini (FOXC1)(transkripsiyon faktörü) ve doublecortin benzeri kinaz 1 (DCLK1) (mikrotübül ilişkili proteinlerden biridir) önerilmiştir.

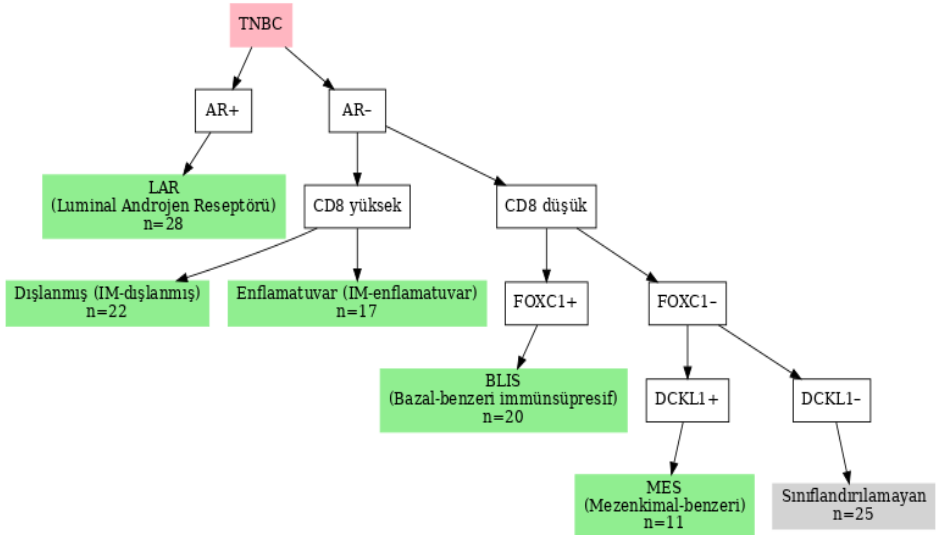
Bu şema, gen ifadesi alt tipleriyle önemli bir uyum göstermiştir.

Dahası, farklı prognozlara sahip ÜNMK hastalarını sınıflandırmak için kullanılabilir.

İlginç bir şekilde, belirli moleküler özellikler çoğunlukla karşılık gelen IHC alt tiplerinde korunmuştur.

Üçlü Negatif Meme Kanseri Alt Tipleri

Bu şema, immünohistokimyasal (İHK) belirteçlere göre ÜNМК alt tiplerini sınıflandırmaktadır. Alt tipler: Luminal androjen reseptörü (LAR), immünomodülatör (IM-dışlanmış / IM-enflamatuvar), bazal-benzeri immünsüpresif (BLIS), mezenkimal-benzeri (MES) ve sınıflandırılmayan gruptur (şekil-1).



Şekil-1: (A) Alt tiplendirme belirteçleri için temsili boyamalar (CD8: 40x; intratümöral bölge 100x; diğer belirteçler: 100x). (B) İmmünohistokimyasal (İHK) belirteçlere göre üçlü negatif meme kanseri (ÜNМК) sınıflandırma şeması: Luminal androjen reseptörü (LAR), immünomodülatör (IM-dışlanmış, IM-enflamatuvar), bazal-benzeri immünsüpresif (BLIS) ve mezenkimal-benzeri (MES) alt tipleri.

Hu H, Tong K, Tsang JY, Ko CW, Tam F, Loong TC, Tse GM. Subtyping of triple-negative breast cancers: its prognostication and implications in diagnosis of breast origin. ESMO Open. 2024 ;9(4):102993 alıntılanmıştır.

Bazal benzeri alt tipler (BLIS);

Bazal benzeri 1 ve 2, in vitro çalışmalarda sisplatine öncelikli olarak yanıt verir.

Bazal benzeri 1 kanserler, neoadjuvan kemoterapiye en yüksek yanıt oranına sahiptir.

Bazal benzeri 1 kanserler, TP53, BRCA1/2 ve RB1 geninde yüksek kopya sayısı kayıpları gösterir.

PPAR1 geni için bazal benzeri 1 kanserlerde yüksek kopya sayısı kazanımı, PARP inhibitörlerine yanıtı düşündürmektedir.

Mezenkimal alt tip (MES);

PI3K yolu sapmalarıyla ilişkilidir, araştırma altındaki mTOR inhibitörleri bulunmaktadır.

Luminal androjen reseptörü alt tip

AR ekspresyonu ile ilişkili

Antiandrojen tedavilerinden faydalanabilir.

Adenoid kistik karsinom ve sekretuar karsinom için spesifik translokasyonlar

Ters polariteye sahip uzun hücreli karsinomda IDH2 R172 sıcak nokta mutasyonu

Mikroskobik olarak

Yüksek dereceli ve düşük dereceli morfolojinin çeşitli spektrumu mevcuttur.

-Düşük dereceli: Adenoid kistik karsinom

Sekretuar karsinom

Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom

Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom

Ters polariteli uzun hücreli karsinom

-Yüksek dereceli: İnfiltratif duktal karsinomu (NST)

Skuamöz hücreli karsinom

İğ hücreli karsinom, heterolog elemanlı karsinom,

Medüller özellikli karsinom

Çoğunluk (%88) invaziv duktal karsinom, NOS'dur.

En sık az diferensiye / yüksek dereceli (derece 3) görülür.

Tablo-3: ÜNMK Histopatolojik Alt Tip Dağılımı

Alt Tip	Vaka Sayısı	Yüzde Oranı
cÜNMK (Konvansiyonel Tip)	429	73.7%
sÜNMK Apokrin Karsinom	71	12.2%
sÜNMK Medüller Karsinom	20	3.4%
sÜNMK Metaplastik Karsinom	31	5.3%
sÜNMK Lobüler Karsinom	18	3.1%
sÜNMK İnvaziv Mikropapiller Karsinom	7	1.2%
sÜNMK Adenoid Kistik Karsinom	6	1.0%
sÜNMK Asinik Hücreli Karsinom	1	0.2%

Kısaltmaların Açıklaması:

- ÜNMK :Üçlü Negatif Meme Kanseri
- cÜNMK :Konvansiyonel Tip Üçlü Negatif Meme Kanseri

Zhang et.al. Chin J CancerRes 2020;32(5):580-595. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.05.03

Küçük Bir Alt Grup Düşük Derecelidir

Bu tümörler;

1-çoğunlukla nadir görülen tükürük bezi tipi tümörleri,

2-Metaplastik karsinomların varyantlarından;

-fibromatozis benzeri metaplastik karsinom,

-düşük dereceli adenoskuamöz karsinomu içerir.

Tablo 4. Üçlü Negatif Meme Kanserin Nadir Görülen Alt Tiplerinde Olası Moleküler Terapötik Yaklaşımlar

Tümör Tipi	Yüksek Risk (Tedaviyi Artırma)	Düşük Risk (Tedaviyi Azaltma)	Olası Moleküler Hedefler/Seçenekler	Olası Alt Tipden Bağımsız Hedefler
Memenin İnvaziv Karsinomları				
Üçlü negatif invaziv lobüler karsinom	✓		AR, HER2	↑
Apokrin farklılaşması olan karsinom	?	?	AR	
Metaplastik karsinom	✓		İmmün terapi, DNA Onarımı, PI3K, MEK, Wnt	Yüksek Tümör Mutasyon Yüklü
Tükürük Bezi Tipi Meme Tümörleri				Zararlı BRCA Mutasyonu
Klasik adenoid kistik karsinom		✓		
Salgı karsinomu (Secretory carcinoma)		✓	NTRK	
Nöroendokrin Meme Neoplazmları				↓
Nöroendokrin karsinom	✓		İmmün terapi, küçük hücreli karsinom denemeleri	

Thomas A, Reis-Filho JS, Geyer CE Jr, Wen HY. Rare subtypes of triple negative breast cancer: Current understanding and future directions. NPJ Breast Cancer. 2023 Jun 23;9(1):55. doi: 10.1038/s41523-023-00554-x. PMID: 37353557; PMCID: PMC10290136, alıntılanmıştır.

Adenoid kistik karsinom (ACC)

Meme ACC'si, genellikle bazal benzeri (BLIS), üçlü negatif meme özellikleri gösteren meme kanseri alt tipidir.

İnsidansı, tüm primer meme karsinomlarının %0,1'inden daha azını oluşturur.

Bununla birlikte, meme ACC'si olan hastaların prognozu tükürük bezi ACC'si olanlara göre daha iyidir.

ACC vakalarının yaklaşık %65'i EGFR'yi aşırı ifade eder.

ACC'nin moleküler ve genetik özellikleri, spesifik kromozomal translokasyon t (6; 9) sonucu bir MYB-NFIB füzyon geninin varlığını gösterir.

5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %95 ve %90'dır. ACC nadiren lenfatik sistem veya uzak metastaz yoluyla yayılır.

Genellikle radyoterapi ile veya radyoterapisiz geniş rezeksiyon veya kadrantektomi gibi cerrahi yöntemlerle tedavi edilir.

Sekretuar karsinom

Sekretuar karsinom, tüm meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturan çok nadir bir patolojik invaziv meme kanseri türüdür.

Genel olarak, sekretuar karsinom üçlü negatif moleküler fenotipe ve düşük seviyeli klinik sürece sahiptir ve olumlu prognozla ilişkilidir.

Sekretuar karsinom, çocuklarda ve ergenlerde yaygın olduğu için sıklıkla "juvenil karsinom" olarak adlandırılır.

Ortanca sunum yaşı 25 yıldır (3-87 yaş aralığında).

Sistemik metastazlara dönüşen sekretuar karsinom son derece nadirdir.

Dengeli bir translokasyon olan t(12; 15) ile ilişkili olduğunu göstermiştir ve bu da bir ETV6-NTRK3 gen füzyonu oluşturur.

Sekretuar karsinom öncelikli olarak cerrahi ile tedavi edilir.

Asinik hücreli karsinom (ACCA)

Aksiller metastazların bildirilmesi nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi önerilir (2 cm'den büyük tümörleri olan hastalarda %30 oranında görülür).

Memedeki ACCA, TNBC'ün bir alt tipi olarak bilinen nadir bir tümördür.

Geniş bir çalışma serisinin olmaması nedeniyle ACCA'nın gerçek insidansı bilinmemektedir. ACCA hücreleri berrak "hiper nefroid" sitoplazmaya sahiptir ve baskın olabilir.

Tipik ACCA salgılayıcı karsinomunun aksine, hiçbiri sıklıkla t(12; 15) ETV6-NTRK3 yeniden düzenlenmesini göstermez.

Son zamanlarda, bazı çalışmalar ACCA'nın TP53 ve MLL3 genlerindeki mutasyonlar ve FOXA1 geninin amplifikasyonu ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür.

ACCA'da aksiller lenf nodu metastazları görülebilir, ancak hastaların az bir kısmının bu tümör nedeniyle öldüğü bildirilmiştir.

Mikroglandüler adenoziste (CAMGA) ortaya çıkan karsinom

Mikroglandüler adenozis (MGA), memede proliferatif glandüler lezyonlara neden olan nadir görülen iyi huylu bir hastalıktır. Bu iyi huylu lezyonlar atipik mikroglandüler adenozis (AMGA) ve CAMGA'ya yol açabilir.

MGA hücreleri tipik olarak ER, PR ve HER2 için negatiftir ve S-100 ve sitokeratinin güçlü ekspresyonunu sergiler. MGA'nın gerçek bir iyi huylu proliferasyon mu yoksa yavaş ilerleyen bir öncü lezyon mu olduğu henüz net değildir.

AMGA ve CAMGA'nın MGA geçmişi olabilirse de, araştırmacılar hangi örneklerin bu şekilde ilerleme olasılığının yüksek olduğunu hala belirleyememektedir.

MGA'lı hastaların prognozu belirsizdir ve eksizyonun tamamlanması gerekip gerekmediği tartışmalıdır.

MGA'ya AMGA veya CAMGA eşlik ediyorsa, negatif cerrahi kesi kenarıyla tamamen çıkarılmalıdır.

Düşük dereceli metaplastik karsinom

Memenin düşük dereceli adenoskuamöz karsinomu ve fibromatozis benzeri metaplastik karsinom gibi ek nadir TNBC tipleri de mevcuttur.

Her ikisi de düşük dereceli metaplastik karsinomlardır ve metaplastik epitelin skuamöz hücrelere ve/veya mezenkimal benzeri elementlere farklılaşmasıyla karakterize edilen bir grup neoplazmin parçasıdır.

Düşük dereceli adenoskuamöz karsinomlar, içsi hücreli bir arka planda skuamöz hücrelerin solid yuvalarıyla karışmış iyi gelişmiş glandüler ve tübüler formasyon gösterir.

Memenin düşük dereceli fibromatozis benzeri metaplastik tümörleri, hafif veya hiç nükleer atipi olmayan soluk içsi hücrelerle karakterizedir.

Metaplastik karsinomların immünohistokimyasal analizi, bu kanserlerin > %90'ının ER, PR ve HER-2 için negatif olduğunu ortaya koymuştur.

Mikrodizi tabanlı gen ekspresyonu profillemesi, metaplastik meme tümörlerinin tercihen bazal benzeri alt tipe sınıflandırıldığını (BLIS) göstermiştir.

Önemli olarak, kanıtlar, bir grup olarak, metaplastik meme kanserlerinin geleneksel adjuvan kemoterapiye daha düşük yanıt oranlarına ve diğer TNBC formlarına göre daha kötü bir klinik sonuca sahip olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, bağımsız çalışmalar, düşük dereceli fibromatozis benzeri karsinomların ve düşük dereceli adenoskuamöz karsinomların diğer metaplastik meme kanseri tiplerine göre daha iyi klinik sonuçlara sahip olabileceğini göstermektedir.

Bu daha nadir TNBC'ler, klasik TNBC tiplerine göre daha olumlu bir prognoza sahiptir ve agresif tedaviden kaçınılmalıdır.

Apokrin farklılaşmaya sahip karsinomlar, muhtemelen bu tip meme kanserinde yüksek AR ekspresyonu nedeniyle genellikle NST invaziv karsinomlardan daha iyi prognoza sahiptir. Bu konuda çelişkili yayınlar mevcuttur.

Tedavi

Tam cerrahi eksizyon küratif tedavinin temelini oluşturmaya devam etmektedir.

Neoadjuvan tedavi lokal olarak ilerlemiş hastalık için verilir ancak üçlü negatif meme kanserinde erken (pT1cN0M0'a kadar) hastalık için de önerilir.

Metastatik / ilerlemiş / tekrarlayan hastalık

PDL1 pozitif tümörler için kemoterapi ile birlikte PDL1 inhibitörü

Kemoterapi ile birlikte PARP inhibitörü düşünülmektedir.

Sonuçlar

TNBC, meme kanserinin son derece agresif ve tedavisi zor bir alt kümesidir.

Tedavi sonuçlarını iyileştirme çabasıyla, tedavi seçeneklerini iyileştirmek için EGFR, VEGF ve PARP yollarını hedef alan immünoterapi ilaçları yanısıra; epitel mezenkimal geçişte rol oynadığı bilinen diğer moleküller ve bağışıklık sistemi kontrol noktalarında ve DNA onarımında yer alanlar da araştırılmaktadır.

Bu karar esnasında uygun değerlendirme kritik değer taşıyacaktır.

Kaynaklar

- Bilici E, Türkoğlu BG, Akkoç S (2025). Using the MTT Cell Viability Test and Immunocytochemistry Techniques, Benzimidazole's Cytotoxicity and Apoptosis Activation in Mouse 4T1 Cell Culture. *Dicle Univ Vet Fak Derg.*, 18(1):33-37
- Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):61. doi: 10.1186/s13058-020-01296-5. PMID: 32517735; PMCID: PMC7285581.
- Tong L, Yu X, Wang S, Chen L, Wu Y. Research Progress on Molecular Subtyping and Modern Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2023;15:647-658. doi: 10.2147/BCTT.S426121. PMID: 37644916; PMCID: PMC10461741.
- Hu H, Tong K, Tsang JY, Ko CW, Tam F, Loong TC, Tse GM. Subtyping of triple-negative breast cancers: its prognostication and implications in diagnosis of breast origin. *ESMO Open*. 2024 ;9(4):102993. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102993. Epub 2024 Apr 12. PMID: 38613910; PMCID: PMC11024544.
- Orrantia-Borunda E, Anchondo-Núñez P, Acuña-Aguilar LE, et al. Subtypes of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. *Breast Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/> doi: 10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breast-molecular-subtypes.html> (16.06.2025 de erişildi)
- Gaudet MM, Gierach GL, Carter BD, Luo J, Milne RL, Weiderpass E, Giles GG, Tamimi RM, Eliassen AH, Rosner B, Wolk A, Adami HO, Margolis KL, Gapstur SM, Garcia-Closas M, Brinton LA. Pooled Analysis of Nine Cohorts Reveals Breast Cancer Risk Factors by Tumor Molecular Subtype. *Cancer Res.* 2018 Oct 15;78(20):6011-6021. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0502. Epub 2018. PMID: 30185547; PMCID: PMC6223627.
- Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtype and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018 ;27(1):95-120. doi: 10.1016/j.soc.2017.08.005. PMID: 29132568; PMCID: PMC5715810.
- Petersen OW, Polyak K. Stem cells in the human breast. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(5):a003160. doi: 10.1101/cshperspect.a003160. PMID: 20452965; PMCID: PMC2857168.
- Fortner RT, Sisti J, Chai B, Collins LC, Rosner B, Hankinson SE, Tamimi RM, Eliassen AH. Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer*

- Res. 2019;21(1):40. doi: 10.1186/s13058-019-1119-y. PMID: 30867002; PMCID: PMC6416887.
- Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. Cancer J. 2021;27(1):8-16. doi: 10.1097/PPO.0000000000000500. PMID: 33475288; PMCID: PMC12050094.
- Thomas A, Reis-Filho JS, Geyer CE Jr, Wen HY. Rare subtypes of triple negative breast cancer: Current understanding and future directions. NPJ Breast Cancer. 2023;9(1):55. doi: 10.1038/s41523-023-00554-x. PMID: 37353557; PMCID: PMC10290136.
- Felipe C. Geyer, Fresia Pareja, Britta Weigelt, Emad Rakha, Ian O. Ellis, Stuart J. Schnitt, Jorge S. Reis-Filho. The Spectrum of Triple-Negative Breast Disease: High- and Low-Grade Lesions. The American Journal of Pathology. 2017;187(10):2139-2151.

BÖLÜM 5

PEGANUM HARMALA L.'NİN KANSER TEDAVİSİNDEKİ POTANSİYEL ETKİNLİĞİ

Dr. Öğr. Üyesi Gülşah AYDIN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17357701>

¹ Ordu Üniversitesi, Ulubey Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Ordu, TÜRKİYE. gulsahaydin@odu.edu.tr Orcid ID: 0000-0002-5376-0690

Giriş

Kanser hastalığı, küresel ölçekte en sık rastlanan ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Klasik kemoterapötik ajanların çoğu zaman yüksek toksisite, direnç gelişimi ve heterojen biyolojik yanıtlar gibi önemli sınırlılıkları vardır. Kanser tedavisinin önündeki en önemli engellerden biri de ilaca duyarsızlık ve dirençtir (Bilici ve Akkoç, 2025). Bu bağlamda, yeni hedeflere sahip, daha az toksik ve çoklu etki mekanizmasına sahip moleküllerin keşfi, modern onkolojinin öncelikli araştırma alanlarından biridir (Atanasov et al., 2015; Newman & Cragg, 2020). Doğal ürünler, özellikle bitkisel kökenli bileşikler, tarihsel olarak kanser tedavisinde önemli bir ilham kaynağı olmuş; günümüzde de moleküler farmakoloji ve biyoteknolojiyle desteklenmiş yeni nesil terapötiklerin geliştirilmesinde merkezî rol oynamaktadır (Dias et al., 2012).

Peganum harmala L. (Türkiye’de “überlik” ya da “harmal” olarak bilinir), yüzyıllardır Orta Doğu ve Asya’nın birçok kültüründe hem geleneksel ilaç hem de ritüel amaçlarla kullanılan, biyoaktif alkaloid profili açısından son derece zengin bir bitkidir (Guimarães et al., 2013). Özellikle içerdği β -karbolin alkaloidleri (harmine, harmaline, harmalol, vb.) ve kinaz inhibitörü potansiyeline sahip diğer fenolik yapıdaki moleküller, son yıllarda hem prelinik hem de moleküler düzeyde antikanser aktiviteleriyle ilgi odağı olmuştur (Jalali et al., 2021; Timbilla et al., 2025). Bu kitap bölümünde, *Peganum harmala* L.’nin botanik ve kimyasal karakterizasyonu, biyoaktif bileşiklerin antikanser etki mekanizmaları, prelinik ve klinik bulgular, toksisite ve farmakokinetik sorunları, modern kombinasyon stratejileri ve regülasyon perspektifleri ele alınacaktır.

1. *Peganum harmala* L.: Botanik Özellikleri ve Kimyasal Bileşenleri

Peganum harmala L., Nitrariaceae familyasına dahil olan ve yaygın olarak Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Batı Asya’da yetişen, çok yıllık, kuraklığa oldukça dayanıklı bir otsu bitkidir (Guimarães et al., 2013). Bitkinin farmakolojik aktif bileşenleri tohumlarda bol olmasına rağmen kök, yaprak ve gövde kısımları da önemli miktarda biyoaktif madde içerir. Morfolojik olarak *Peganum harmala* L., yaklaşık 30-100 cm yüksekliğinde, ince ve çok dallı gövdeye sahip, küçük beyaz çiçekli bir bitkidir. Coğrafi dağılım ve iklim

koşullarına göre değişmekle birlikte bitkinin çiçeklenme ve meyve verme dönemi, genellikle yaz aylarıdır (Zhang et al., 2022).

Kimyasal bileşenler açısından *Peganum harmala* L., son derece zengin ve çeşitlidir. Özellikle β -karbolin alkaloidleri (harmine, harmaline, harmalol, harman v.b.) bitkinin farmakolojik etkilerinin temel taşıdır (Hu et al., 2024; Jalali et al., 2021). Modern kromatografik ve spektroskopik yöntemlerle yapılan kapsamlı kimyasal analizler, *Peganum harmala* L.'da 160'tan fazla alkaloid ve fenolik bileşiğin tanımlandığını göstermektedir (Hu et al., 2024). Bunun yanında, flavonoidler, fenolik asitler, steroller, yağ asitleri ve bazı benzokinon türevleri de tespit edilmiştir. En aktif bileşenler arasında harmine, harmaline, harmalol, vasicine, ve nadir bir kinolin-vasicinine hibrit olan pegaharmaline F bulunmaktadır. Kimyasal çeşitliliğin yüksek olması, *Peganum harmala* L.'nın çoklu biyolojik etki profili göstermesinin başlıca nedenidir (Fahmy et al., 2021). Özellikle β -karbolin alkaloidlerinin monoamin oksidaz inhibitörü, antioksidan, antikanser ve antimikrobiyal özellikleri, farmakolojik araştırmalarda merkezi konumdadır. Bununla birlikte, bitki ekstraktlarının biyoyararlanım, saflık ve standardizasyonu, farmasötik uygulamalar için ciddi metodolojik zorluklar ortaya koymaktadır.

2. Geleneksel Kullanımlar ve Etnofarmakoloji

Peganum harmala L., tarih boyunca Akdeniz havzası, Orta Doğu ve Orta Asya toplumlarında yalnızca tıbbi bir bitki değil, aynı zamanda kültürel ve mistik bir unsur olarak da öne çıkmıştır. Anadolu, İran, Fas, Hindistan ve Mısır gibi birçok coğrafyada bitkinin özellikle tohumları, çok çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde halk hekimleri tarafından kullanılmıştır (Zaidi et al., 2012). Geleneksel uygulamalar arasında ağrı kesici, ateş düşürücü, antiparaziter ve antimikrobiyal amaçlı kullanımların yanı sıra sindirim sistemi rahatsızlıklarının tedavisi, ruhsal dengenin korunması ve kötü enerjiden arınma gibi mistik işlevler de dikkat çekmektedir (Yeşilada et al., 1995). Bitki, çoğunlukla tohumlarının kaynatılmasıyla elde edilen ekstrelerin oral yolla alınması ve toz haline getirilip topikal şeklinde uygulanmasıyla kullanılmaktadır. Anadolu kültüründe *Peganum harmala* L. tohumlarının tütsü olarak kullanımının nazara iyi geldiği inancı da vardır (Lev & Amar, 2000). Tarihsel halk hekimliği bağlamında, *Peganum harmala* L.'nın antikanser etkinliği "tümör küçültücü" ve "şişlik giderici" olarak tanımlanmış ve bu yönüyle tedaviye yardımcı bir

bitki olarak görülmüştür (Lamchouri et al., 1999). Modern etnofarmakolojik incelemeler de bu geleneksel bilgileri destekler nitelikte olup, bitkinin özellikle karaciğer, cilt ve meme kanseri vakalarında halk hekimleri tarafından ek tedavi unsuru olarak tercih edildiğini rapor etmiştir (Salimizadeh et al., 2024). Bununla birlikte, bu tür uygulamalar çoğu zaman ampirik gözlemlere dayandığından dozaj, toksisite ve farmakodinamik etkinlik parametreleri açısından bilimsel kanıtlarla desteklenmemektedir.

Peganum harmala L.'nın geleneksel kullanımları, modern farmasötik değerlendirmeler açısından önemli etnofarmakolojik bilgiler sağlamaktadır. Ancak bu bilgilerin günümüz klinik araştırma standartlarına uyarlanabilmesi için sistematik toksikolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmaların yapılması kaçınılmazdır (Moloudizargari et al., 2013). Böylece, *Peganum harmala* L. modern tıpta güvenilir ve etkin bir ajan olarak kullanımı mümkün kılınabilecektir.

3. Biyoaktif Bileşikler ve Antikanser Mekanizmaları

Peganum harmala L.'nın antikanser etkisi esas olarak içerdiği β -karbolin alkaloidleri başta olmak üzere, fenolik ve kinaz inhibitörü bileşiklerin çoklu biyolojik hedefleri aynı anda modüle etmesinden kaynaklanmaktadır (Wang et al., 2017). Harmine, harmaline, harmalol ve türevleri; in vitro ve in vivo ortamda, farklı solid ve hematolojik tümör tiplerinde antikanser etki göstermiştir. Son on yılda özellikle harmine'in kanser biyolojisinde hücre döngüsü, apoptoz, metastaz ve epigenetik düzenleme üzerindeki etkileri daha detaylı olarak incelenmiştir (Hu et al., 2024; Joshi et al., 2025).

Harmine'in en belirgin özelliklerinden biri, hücre döngüsünü G2/M fazında durdurabilmesi ve siklin bağımlı kinazlar (CDK'ler) başta olmak üzere birçok kinaz ve transkripsiyon faktörü üzerinde inhibitör etki göstermesidir (Hu et al., 2024). Bu etki, özellikle hızlı bölünen meme, prostat, karaciğer ve glioblastoma hücrelerinde hücresel proliferasyonu anlamlı derecede sınırlar (Fahmy et al., 2021). Bununla birlikte harmine, topoizomera I ve II enzimlerini inhibe ederek DNA replikasyonunu ve tamirini bozar; bu mekanizma irinotekan ve etoposid gibi kemoterapötiklere benzer şekilde DNA hasarı ve hücre ölümü indükler (Joshi et al., 2025). Öte yandan, harmine ve harmaline'in epithelial-mesenchymal transition (EMT) süreçlerinde kritik rol oynayan E-cadherin, N-cadherin ve Vimentin gibi proteinlerin ekspresyonunu

düzenleyerek, tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz yeteneklerini azalttığı gösterilmiştir (Timbilla et al., 2025). Anti-anjiyogenez mekanizmaları ise, özellikle VEGF ve ilgili yolakların inhibisyonuyla ortaya çıkmakta; yeni damar oluşumunun ve tümör beslenmesinin sınırlandığı raporlanmaktadır (Fahmy et al., 2021). Harmine'in ayrıca Wnt/ β -catenin ve NF- κ B yollarında negatif düzenleyici olduğu, böylece hem tümör büyümesini hem de inflamatuvar mikroçevreyi baskıladığı yeni nesil omik ve sinyal yolak analizlerinde doğrulanmıştır (Jalali et al., 2021).

Son yıllarda izole edilen yeni alkaloidlerden Pegaharmaline F ve çeşitli vasicine türevleri, prelinik modellerde p53 yolunun aktive edilmesi, PI3K/AKT/mTOR, MAPK ve NF- κ B gibi kanserin anahtar sinyal yollarında farklı düzeylerde regülasyon sağlayarak, çoklu hedefli antikanser ajan prototipi olabileceklerini göstermiştir (Timbilla et al., 2025). Özellikle *Peganum harmala* L. bileşiklerinin “multi-target” potansiyeli, klasik tek hedefli kemoterapötiklerden ayrılan ve modern kanser biyolojisinde “network pharmacology” yaklaşımıyla örtüşen bir avantaj sunmaktadır (Bournine et al., 2017; Jalali et al., 2021). Bu sayede, direnç gelişimi daha düşük, biyobelirteç tabanlı kişiselleştirilmiş tedaviye uygun, çoklu mekanizmaları baskılayabilen farmasötik adaylar olarak değerlendirilme potansiyeli bulunmaktadır.

Karşılaştırmalı analizlerde, harmine'in IC₅₀ değerleri klasik kemoterapötiklere (ör. doxorubicin, cisplatin, etoposide) benzer veya daha düşük bulunmakta; ancak toksisite profili ve seçicilik indeksinin bazı çalışmalarda daha avantajlı olabileceği belirtilmektedir (Fahmy et al., 2021; Wang et al., 2017). Ek olarak, β -karbolin türevlerinin kemoterapiye dirençli hücre hatlarında da etkin olabileceği ve özellikle p53 wild-type tümörlerde apoptoz indüksiyonunun belirginleştiği raporlanmıştır (Timbilla et al., 2025).

4. Prelinik *in vitro* ve *in vivo* Çalışmalar

Peganum harmala L. ve bileşenlerinin prelinik antikanser etkileri, çok sayıda kanser türünde ve model sisteminde ayrıntılı olarak araştırılmıştır. *İn vitro* çalışmalar, *Peganum harmala* L. ekstraktı ve izole alkaloidlerin (özellikle harmine ve harmaline) meme (MCF-7, MDA-MB-231), karaciğer (HepG2), akciğer (A549), prostat (PC-3), kolon (HCT116), glioblastoma (U87) ve hematolojik (HL-60, K562) kanser hücre hatlarında güçlü sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Bournine et al., 2017). *Peganum harmala* L.

ekstraktı ile 24–72 saatlik muamele sonrası, IC50 değerlerinin klasik kemoterapötiklere yakın veya daha düşük olduğu, apoptoz oranlarında belirgin artış ve hücre döngüsünde G2/M fazında arrest saptanmıştır (Bournine et al., 2017; Salimizadeh et al., 2024). Örneğin Bournine ve arkadaşları, *Peganum harmala* L. alkaloid ekstraktının MCF-7, HepG2 ve HL-60 hücrelerinde IC50 değerlerini sırasıyla 8.7, 16.3 ve 6.5 µg/mL olarak bulmuş; bu etkilerin çoğunlukla kaspaz-3 aktivasyonu, PARP proteolizi ve p53 stabilizasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Cao et al., 2011; Salimizadeh et al., 2024). Benzer şekilde Sourı ve ark., HepG2 karaciğer kanseri hattında *Peganum harmala* L. tohum ekstraktının, hücre canlılığını azaltırken apoptotik oranları artırdığını, kaspaz-3 ve Bax/Bcl-2 oranında yükselme sağladığını raporlamıştır (Cao et al., 2011).

In vivo hayvan modelleri, prelinik açıdan önemli veriler sunmaktadır. Özellikle subkutan tümör taşıyan fare modellerinde, *Peganum harmala* L. ekstraktı ile yapılan tedavilerde, tümör hacminin belirgin derecede azaldığı, yaşam süresinin uzadığı ve toksisitenin kontrollü dozlarda minimal olduğu gösterilmiştir (Hu et al., 2024). Hu ve arkadaşları, harmine ile tedavi edilen tümürlü farelerde, hem tümör büyüme hızında yavaşlama hem de sağkalımda anlamlı artış bildirmiştir (Hu et al., 2024). Öte yandan, yüksek doz uygulamalarda, nörolojik etkiler (tremor, ajitasyon) ve sistemik toksisite ortaya çıkabilmekte; bu durum doz-optimizeasyonunun ve güvenlik çalışmalarının gerekliliğini göstermektedir (Fahmy et al., 2021). Fahmy ve ark., *Peganum harmala* L. alkaloidlerinin kendi kendine supramoleküler yapı oluşturduğunu ve bu yapıların hem hücreye girişte hem de *in vivo* biyoyararlanımda avantaj sağlayabileceğini göstermiştir (Fahmy et al., 2021). Dikkat çeken bir diğer bulgu, *Peganum harmala* L. ekstraktlarının bazı kemoterapiye dirençli hücre hatlarında da sitotoksik etki gösterebilmesidir; bu durum çoklu ilaç direnç mekanizmalarını hedeflemede yeni olanaklar sunmaktadır (Fahmy et al., 2021).

Prelinik veriler çoğunlukla hücre hatları ve hayvan modelleriyle sınırlı olup; uzun dönemli toksisite, biyoyararlanım ve farmakodinamik profiller, klinik translasyon açısından hâlâ önemli bir boşluk oluşturmaktadır. *Peganum harmala* L. ve alkaloidlerinin prelinik düzeyde umut vaat eden antikanser adaylar oldukları açıkça bildirilmiştir (Fahmy et al., 2021). Bu sonuçların iyi tasarlanmış, farmakokinetik ve güvenlik odaklı çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Klinik Araştırmalar ve Güncel Bulgular

Klinik düzeyde, *Peganum harmala* L. ve ana bileşenlerinin insanlar üzerinde kontrollü olarak test edildiği randomize, plasebo kontrollü çalışmalar halen çok az sayıdadır. Çoğu literatür, gözlemsel çalışmalar, vaka raporları ve pilot araştırmalardan oluşmaktadır (Moshiri et al., 2013) (Brito-da-Costa et al., 2020; Miao et al., 2020). Bazı küçük ölçekli çalışmalarda, *Peganum harmala* L. ekstraktı veya harmine-tabanlı bileşiklerin kemoterapiye destek olarak kullanıldığı vakalarda, hastaların yaşam kalitesinde iyileşme, yorgunluk ve ağrı düzeylerinde azalma, iştah artışı gibi palyatif yararlar bildirilmiştir (Joshi et al., 2025; Moshiri et al., 2013). Ancak bu çalışmalar genellikle hasta sayısı çok az, doz standardizasyonu belirsiz ve uzun dönem güvenlik izlemi içermemektedir (Miao et al., 2020)]. Bencheikh ve ark., Fas'ta *Peganum harmala* L. kullanımına bağlı akut zehirlenme vakalarında nörolojik, kardiyak ve hepatotoksik bulgulara rastlandığını; özellikle kontrolsüz ve yüksek doz uygulamalarda ciddi advers etkiler görülebildiğini raporlamıştır (Moshiri et al., 2013). Harmine ve diğer β -karbolinlerin insanlarda farmakokinetiği üzerine yapılan sınırlı çalışmalarda ise, oral biyoyararlanımın düşük olduğu, ilk geçiş metabolizması ve plazma proteinlerine bağlanmanın biyoyararlanımı sınırlandırdığı, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerin doza bağlı olarak belirginleştiği ortaya koyulmuştur (Ables et al., 2024; Brito-da-Costa et al., 2020). Bu nedenle, *Peganum harmala* L.'nin klinikte kullanılabilirliğinde en büyük engel, güvenli ve etkili doz aralığının net olarak tanımlanamamış olması ve potansiyel nörotoksik ve hepatotoksik yan etkilerdir (Brito-da-Costa et al., 2020).

Son yıllarda özellikle kanser palyasyonunda, iştah kaybı, yorgunluk, uyku bozukluğu gibi semptomların kontrolünde *Peganum harmala* L. bazlı bitkisel destek ürünlerinin potansiyel faydaları araştırılmaktadır (Joshi et al., 2025). Bu alanda da kontrollü, yüksek hasta sayılı, uzun dönemli izleme sahip randomize daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Moloudizargari et al., 2013). *Peganum harmala* L. ve türevleri klinik translasyonun önündeki başlıca engeller olan doz güvenliği, farmakokinetik sınırlamalar ve klinik kanıt eksikliği dolayısıyla henüz rutin kullanıma girmemiştir. Modern araştırma metodolojisiyle desteklenecek Faz I-II çalışmaları ve özellikle farmakokinetik/dinamik optimizasyonlar, *Peganum harmala* L.'nin klinik

onkolojiye entegrasyonu açısından belirleyici olacaktır (Moloudizargari et al., 2013).

6. Moleküler Düzeyde Etki Mekanizmaları: Sinyal Yolakları ve Hedef Proteinler

Peganum harmala L. (überlik) tohumlarında bulunan β -karbolin alkaloidleri (özellikle harmine, harmaline ve tetrahydroharmine), kanser biyolojisinin merkezinde yer alan çok sayıda sinyal yoluna müdahale edebilme yetenekleri nedeniyle pleiotropik ajanlar olarak dikkat çekmektedir. Bu bileşikler hücre proliferasyonu, apoptoz, DNA tamiri, inflamasyon ve metastaz gibi kanserin temel biyolojik süreçlerini eşzamanlı olarak hedef alabilmektedir. Harmine ve harmaline'in PI3K/Akt/mTOR ve MAPK/ERK yolaklarında kinaz aktivitesini baskılayarak hücre döngüsünde duraksamaya ve proliferasyonun engellenmesine yol açtığı gösterilmiştir (Liu et al., 2016). PI3K/Akt/mTOR yolunun inhibisyonu G1/S geçişinde hücrelerin durdurulması ve protein sentezinin azalması ile sonuçlanırken, MAPK/ERK baskılanması mitojenik uyarılara verilen yanıtı sınırlandırmaktadır (Jalali et al., 2021). Harmine'in p53 tümör baskılayıcı proteinin stabilizasyonunu artırarak pro-apoptotik genlerin (ör. BAX, PUMA, NOXA) ekspresyonunu indüklediği ve mitokondriyal yola bağlı apoptozu tetiklediği de rapor edilmiştir (Roshankhah et al., 2020). Kanser hücrelerinde sıklıkla aktive olan Wnt/ β -catenin yolu ile kök hücre benzeri özellikler ve invaziv/metastatik kapasite arasındaki ilişki göz önüne alındığında, harmine'in β -catenin'in nükleer translokasyonunu engelleyerek bu yolağı baskılaması tümör hücrelerinin metastaz potansiyelini azalttığını göstermektedir. Benzer şekilde NF- κ B sinyal yolunun inhibisyonu, *Peganum harmala* L.'nin hem anti-inflamatuvar hem de anti-tümör etkinliğinin temel bileşenlerinden biridir; NF- κ B baskılanmasıyla pro-inflamatuvar sitokinlerin (ör. TNF- α , IL-6) üretimi azalmakta, tümör mikroçevresindeki immün baskılayıcı ortam zayıflamakta ve invazyon eğilimi baskılanmaktadır (Hu et al., 2024). *Peganum harmala* L. bileşiklerinin özgün etkilerinden biri de harmine'in G-quadruplex DNA yapılarına bağlanarak gen ekspresyonunu doğrudan modüle etmesi ve telomer stabilitesini bozarak hücre yaşlanması ve ölümünü hızlandırabilmesidir (Wang et al., 2017). Ayrıca DNA topoizomerez I ve II enzimlerinin inhibisyonu DNA kırıklarının birikmesine yol açarak tümör hücresinde apoptoz veya hücresel katastrofi ile sonuçlanmaktadır (Sobhani et

al., 2002). Bu mekanizmalar yalnızca tümör hücrelerinin proliferatif ve hayatta kalma yollarını hedef almakla kalmamakta, aynı zamanda tümör mikroçevresine de doğrudan müdahale etmektedir. Bu süreçlerin baskılanması, VEGF gibi pro-anjiyojenik faktörlerin azalmasına ve tümör dokusunun damar ağı oluşturma kapasitesinin kısıtlanmasına neden olurken, metastazda kritik rol oynayan matriks metalloproteinazların (MMP) ekspresyonunun düşmesi ile invazyon potansiyeli de azalmaktadır.

Peganum harmala L. alkaloidleri, PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK, p53, Wnt/ β -catenin ve NF- κ B gibi çok sayıda kanserle ilişkili sinyal yolunu eşzamanlı olarak hedef alarak hem tümör hücresinin yaşam döngüsünü doğrudan bozmakta hem de tümör mikroçevresini baskılamaktadır. Bu çok boyutlu müdahale, bu bileşiklerin sadece sitotoksik ajanlar değil, aynı zamanda anti-metastatik ve anti-anjiyogenik özellikler taşıyan aday moleküller olarak değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır.

7. Farmakokinetik ve Toksikolojik Profili

Peganum harmala L. bileşiklerinin terapötik potansiyeli, farmakokinetik davranışları ve toksikolojik profilleri ile doğrudan şekillenmektedir. Her ne kadar harmine, harmaline ve benzeri β -karbolin alkaloidleri antikanser, nöroprotektif veya anti-inflamatuvar etkiler açısından dikkate değer özellikler sunsa da, ilaç geliştirme sürecinde karşılaşılan temel engellerden biri bu moleküllerin biyoyararlanım, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME) özelliklerinin sınırlı ve değişken olmasıdır. Harmine'in en belirgin farmakokinetik dezavantajı, düşük suda çözünürlüğüdür; bu özellik oral biyoyararlanımı önemli ölçüde azaltmakta ve sistemik dolaşıma ulaşan etkin konsantrasyonları sınırlandırmaktadır (Timbilla et al., 2025). Ayrıca yoğun bir ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için, hepatik enzimler tarafından hızlıca aktif veya inaktif metabolitlere dönüştürülmekte ve böylece farmakolojik etkisinin süresi kısalmaktadır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması, serbest fraksiyonunun azalmasına yol açmakta, bu durum da dokular arası dağılımı etkileyerek terapötik etkinliği sınırlamaktadır.

Hayvan modellerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar, harmine ve harmaline'in kan-beyin bariyerini geçebildiğini ve merkezi sinir sistemi üzerinde belirgin etkiler oluşturabildiğini ortaya koymuştur. Bu özellik, nörolojik etkiler açısından avantaj sağlamakla birlikte, potansiyel yan etkilerin

kaynağını da oluşturmaktadır (Jiang et al., 2019). Toksikolojik açıdan bakıldığında, *Peganum harmala* L. ekstraktları ve izole alkaloidleri yüksek dozlarda tremor, halüsinasyon, ajitasyon, bulantı, kusma gibi nörolojik ve gastrointestinal yan etkilerin yanı sıra hepatotoksisite ve nefrotoksisiteye de neden olabilmektedir (Moshiri et al., 2013). Özellikle kronik maruziyet altında kümülatif toksisite risklerinin ve uzun dönemli güvenlik profillerinin yeterince araştırılmamış olması, bu bileşiklerin klinik geliştirme sürecinde önemli bir bilgi boşluğu oluşturmaktadır. Farmasötik olarak uygulanabilir formların geliştirilmesi için güvenli doz aralıklarının net olarak tanımlanması, doz-yanıt ilişkilerinin ayrıntılı biçimde ortaya konması ve subkronik/kronik toksisite çalışmalarının yapılması kritik önem arz etmektedir (Wang et al., 2019).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, bu sınırlılıkların aşılması için nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımını gündeme getirmiştir. Özellikle liposomal formülasyonlar, polimerik nanopartiküller ve katı lipid nanopartiküller aracılığıyla harmine ve benzeri bileşiklerin biyoyararlanımının artırılabilmesi, hedef dokuya yönlendirilebileceği ve sistemik toksisitenin azaltılabileceği öne sürülmektedir (Fahmy et al., 2021). Bu stratejiler yalnızca farmakokinetik profili iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda terapötik indeksi de genişletme potansiyeli taşımaktadır. Dolayısıyla *Peganum harmala* L. alkaloidlerinin farmakokinetik ve toksikolojik değerlendirmeleri, ilaç geliştirme sürecinde en kritik adımlardan birini oluşturmaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmaların, biyoyararlanım artırıcı formülasyonların geliştirilmesine, güvenli doz aralıklarının tanımlanmasına ve uzun dönemli toksisite risklerinin sistematik olarak incelenmesine odaklanması, bu doğal bileşiklerin klinik uygulamalara kazandırılabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

8. *Peganum harmala* L. ve Kombinasyon Tedavileri

Kanser tedavisinde kombinasyon terapileri, hem klasik kemoterapötik ajanların etkinliğini artırmak hem de direnç gelişimini önlemek için giderek daha fazla önem kazanan stratejik bir yaklaşımdır. Tek başına uygulanan kemoterapötikler sıklıkla yüksek doz gereksinimi nedeniyle ciddi yan etkilere yol açarken, kombinasyon protokolleri daha düşük dozlarda sinerjik etki oluşturarak hem etkinliği artırabilir hem de toksisiteyi azaltabilir. Bu bağlamda, *Peganum harmala* L.'dan elde edilen β -karbolin alkaloidleri, özellikle harmine

ve harmaline, kemoterapiye duyarlılaştırıcı (sensitizer) ajanlar olarak öne çıkmaktadır. Çeşitli in vitro ve in vivo modellerde yapılan çalışmalar, bu bileşiklerin konvansiyonel ajanlarla birlikte kullanıldığında tümör büyümesinin baskılanmasında anlamlı artış sağladığını göstermiştir (Yu et al., 2016). Örneğin harmine'in düşük doz siklofosfamid ile kombinasyonu, hem hücre kültürü hem de hayvan modellerinde tümör büyümesini tek başına tedaviye kıyasla daha güçlü şekilde baskılamıştır (Jalali et al., 2021). Benzer şekilde, harmine'in farklı kemoterapötiklerle birlikte uygulandığı bazı tümör tiplerinde apoptoz oranlarının belirgin derecede arttığı rapor edilmiştir (Timbilla et al., 2025). Bu etkiler, *Peganum harmala* L. alkaloidlerinin yalnızca kendi başına sitotoksik ajanlar olarak değil, aynı zamanda tümör hücrelerini kemoterapiye daha duyarlı hale getiren destekleyici ajanlar olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Kombinasyon stratejilerinin farmakolojik avantajlarının yanında bazı önemli sınırlılıkları da bulunmaktadır. Özellikle güvenlik profili, doz optimizasyonu, farmakokinetik parametrelerdeki değişiklikler ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri dikkatle ele alınmalıdır. Yüksek dozlarda ortaya çıkabilecek nörolojik ve hepatotoksik etkiler, kombinasyon protokollerinin klinik uygulanabilirliği açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, gelecekte yapılacak çalışmaların yalnızca etkinlik değil, aynı zamanda güvenlik odaklı farmakodinamik ve farmakokinetik incelemeleri de içermesi kritik önemdedir (Fahmy et al., 2021).

Günümüzde öne çıkan bir diğer yaklaşım ise, *Peganum harmala* L. alkaloidlerinin çoklu hedefli moleküller veya nanoteknoloji tabanlı taşıyıcı sistemlerle birlikte kullanılmasıdır. Bu tür akıllı ilaç taşıyıcı sistemler, bileşiklerin biyoyararlanımını artırabilir, hedef dokulara seçici birikimini sağlayabilir ve sistemik toksisiteyi azaltabilir. Böylece, hem etkinlik hem de güvenlik açısından daha dengeli kombinasyon stratejileri geliştirilebilir. Dolayısıyla *Peganum harmala* L.'nin konvansiyonel kemoterapötiklerle birlikte kullanımı, kanser tedavisinde yenilikçi ve umut vadeden bir yol haritası oluşturmaktadır.

9. Güvenlik, Dozaj ve Yan Etkiler

Kanser tedavisinde kullanılabilecek her bitkisel ürün veya doğal bileşik için güvenlik, dozaj ve yan etki profili, en az farmakolojik etkinlik kadar kritik

öneme sahiptir. *Peganum harmala* L. ekstraktları ve özellikle harmine ile harmaline gibi β -karbolin alkaloidleri, terapötik potansiyellerine rağmen çeşitli advers etkilerle sınırlanabilmektedir. Klinik ve preklinik çalışmalarda bildirilen en yaygın yan etkiler arasında merkezi sinir sistemi bozuklukları (tremor, ajitasyon, halüsinasyon), gastrointestinal intolerans, hepatotoksisite ve kardiyotoksisite yer almaktadır (Moloudizargari et al., 2013). Literatürde, *Peganum harmala* L. kullanımına bağlı akut intoksikasyon vakaları rapor edilmiş olup, bu durum bitkinin güvenlik profiline dair endişeleri artırmaktadır (Moshiri et al., 2013).

Yan etki riski büyük ölçüde uygulanan doz ve uygulama yoluna bağlıdır. Düşük dozlarda farmakolojik etki sağlanabilmesine karşın, orta ve yüksek dozlarda sistemik toksisite riski belirgin şekilde artmaktadır. Özellikle ekstrakt veya saflaştırılmış alkaloidlerin farmasötik formlarıyla uygulandığında bu risk daha da belirgin hale gelmektedir. Ayrıca *Peganum harmala* L.'nin monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) özelliği, bazı ilaçlarla (antidepresanlar, semptomimetikler ve serotonerjik ajanlar) ciddi farmakodinamik etkileşimlere yol açabilmektedir. Bu tür ilaç-ilaç etkileşimleri hipertansif kriz, serotonin sendromu veya kardiyak komplikasyon gibi yaşamı tehdit eden klinik tabloların gelişmesine neden olabilir (Bakim et al., 2012). Dolayısıyla, *Peganum harmala* L. bileşiklerinin farmasötik geliştirme sürecinde yalnızca etkinliğe değil, aynı zamanda güvenli doz aralıklarının ve olası etkileşimlerin dikkatle değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Uygun doz titremesi, kontrollü farmasötik formülasyon geliştirilmesi ve yan etki yönetimi stratejilerinin belirlenmesi, klinik uygulanabilirlik açısından temel gerekliliklerdir. Özellikle Faz I klinik çalışmalar, bu bileşiklerin maksimum tolere edilen dozlarının, doz-cevap ilişkilerinin ve yan etki spektrumlarının tanımlanması bakımından kritik bir basamak olarak öne çıkmaktadır (Li et al., 2024). Bu nedenle gelecekteki araştırmaların, *Peganum harmala* L. bazlı terapötiklerin klinik güvenlik parametrelerini sistematik biçimde ortaya koymaya odaklanması, bu doğal ürünün güvenilir şekilde klinik uygulamalara kazandırılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Sonuç

Tüm bulgular bir arada değerlendirildiğinde, *Peganum harmala* L. ve özellikle β -karbolin alkaloidleri kanser biyolojisinde çoklu etki mekanizmaları,

özgün biyobelirteç hedefleri ve preklinikte umut vadeden etkinlikleriyle doğal kökenli antikanser ajanların geliştirilmesinde dikkate değer bir aday olarak öne çıkmaktadır. Zengin alkaloid profilinden kaynaklanan pleiotropik etkiler; proliferasyon, apoptoz, DNA onarımı, inflamasyon, anjiyogenez ve metastazın temel süreçlerine aynı anda müdahale ederek tek hedefli ajanların sınırlılıklarını aşma kapasitesi sunmaktadır. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, sitotoksik etkinlik, hücre döngüsü durdurulması, kaspaz aktivasyonu ve tümör hacminde azalma gibi biyolojik çıktılarla bu potansiyeli desteklemektedir.

Ayrıca kombinasyon tedavilerinde gözlenen sinerjik etki, *Peganum harmala* L. bileşiklerinin kemoterapiye duyarlılaştırıcı ajanlar olarak da işlev görebileceğini ortaya koymaktadır. Bu durum, özellikle tümör hücrelerinde çoklu ilaç direncine aracılık eden mekanizmaların modülasyonu ile ilişkilidir. *Peganum harmala* L. alkaloidlerinin ilaç dışı atılımını sağlayan membran taşıyıcılarını baskılayabilmesi, DNA hasar onarım kapasitesini azaltabilmesi ve apoptoz sinyal yollarını güçlendirebilmesi, sitotoksik kemoterapötiklerin hücre içindeki etkinliğini artırarak dirençli fenotiplerin yeniden tedaviye yanıt verir hale gelmesini mümkün kılmaktadır.

Klinik kullanıma girmesinin önündeki engeller arasında düşük biyoyararlanım, hızlı metabolizma, yan etki riski ve ilaç-ilac etkileşimleri bulunsada, modern farmasötik teknolojiler bu sorunları büyük ölçüde azaltabilecek çözümler sunmaktadır. Nanoteknoloji tabanlı taşıyıcı sistemler, kontrollü salım ve hedefe yönlendirme stratejileri, pro-ilac tasarımları ve yapısal modifikasyonlarla birlikte kişiselleştirilmiş hasta seçimi yaklaşımları, hem güvenlik hem de etkinlik dengesini klinik açıdan daha avantajlı hale getirebilir. Böylece, *Peganum harmala* L.'nin yan etkileri tolere edilebilir düzeye indirgenmiş, terapötik indeksi genişletilmiş ve klinik onkolojiye kazandırılabilir bir ajan haline gelmesi mümkündür.

Sonuç olarak, *Peganum harmala* L., çoklu yolak modülasyonu, kombinasyona elverişli farmakolojisi ve modern formülasyon yaklaşımları sayesinde, gelecekte kişiselleştirilmiş ve güvenli antikanser stratejilerinin parçası olabilecek güçlü bir adaydır. İleriye dönük multidisipliner araştırmalar ve iyi tasarlanmış klinik çalışmalarla desteklendiğinde, bu bitkinin klinik uygulamalara güvenle entegre edilmesi ve mevcut tedavilere yenilikçi bir tamamlayıcı olarak katkı sağlaması beklenmektedir.

Kaynaklar

- Ables, J. L., Israel, L., Wood, O., Govindarajulu, U., Fremont, R. T., Banerjee, R., Liu, H., Cohen, J., Wang, P., & Kumar, K. (2024). A Phase 1 single ascending dose study of pure oral harmine in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 38 (10), 911-923.
- Atanasov, A. G., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E.-M., Linder, T., Wawrosch, C., Uhrin, P., Temml, V., Wang, L., Schwaiger, S., & Heiss, E. H. (2015). Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnology advances*, 33 (8), 1582-1614.
- Bakim, B., Sertcelik, S., & Tankaya, O. (2012). A case of serotonin syndrome with antidepressant treatment and concomitant use of the herbal remedy (Peganum Harmala). *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 22 (4), 359-361.
- Bilici, E., Akkoç, S. (2025). Investigation of the Cytotoxic Effect of A New NPhenyl Benzimidazole Derivative on Cell Viability in A549 and HepG2 Cell Lines, *Van Med J* 32 (1): 3-6.
- Bournine, L., Bensalem, S., Fatmi, S., Bedjou, F., Mathieu, V., Iguer-Ouada, M., Kiss, R., & Duez, P. (2017). Evaluation of the cytotoxic and cytostatic activities of alkaloid extracts from different parts of Peganum harmala L. (Zygophyllaceae). *European Journal of Integrative Medicine*, 9, 91-96.
- Brito-da-Costa, A. M., Dias-da-Silva, D., Gomes, N. G., Dinis-Oliveira, R. J., & Madureira-Carvalho, Á. (2020). Toxicokinetics and toxicodynamics of ayahuasca alkaloids N, N-dimethyltryptamine (DMT), harmine, harmaline and tetrahydroharmine: clinical and forensic impact. *Pharmaceuticals*, 13 (11), 334.
- Cao, M.-R., Li, Q., Liu, Z.-L., Liu, H.-H., Wang, W., Liao, X.-L., Pan, Y.-L., & Jiang, J.-W. (2011). Harmine induces apoptosis in HepG2 cells via mitochondrial signaling pathway. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international*, 10 (6), 599-604.
- Dias, D. A., Urban, S., & Roessner, U. (2012). A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*, 2 (2), 303-336.

- Fahmy, S. A., Issa, M. Y., Saleh, B. M., Meselhy, M. R., & Azzazy, H. M. E.-S. (2021). Peganum harmala alkaloids self-assembled supramolecular nanocapsules with enhanced antioxidant and cytotoxic activities. *ACS omega*, 6 (18), 11954-11963.
- Guimarães, A. G., Quintans, J. S., & Quintans-Júnior, L. J. (2013). Monoterpenes with analgesic activity—a systematic review. *Phytotherapy research*, 27 (1), 1-15.
- Hu, Y., Yu, X., Yang, L., Xue, G., Wei, Q., Han, Z., & Chen, H. (2024). Research progress on the antitumor effects of harmine. *Frontiers in oncology*, 14, 1382142.
- Jalali, A., Dabaghian, F., & Zarshenas, M. M. (2021). Alkaloids of Peganum harmala: Anticancer biomarkers with promising outcomes. *Current pharmaceutical design*, 27 (2), 185-196.
- Jiang, B., Meng, L., Zou, N., Wang, H., Li, S., Huang, L., Cheng, X., Wang, Z., Chen, W., & Wang, C. (2019). Mechanism-based pharmacokinetics-pharmacodynamics studies of harmine and harmaline on neurotransmitters regulatory effects in healthy rats: Challenge on monoamine oxidase and acetylcholinesterase inhibition. *Phytomedicine*, 62, 152967.
- Joshi, H., Bhushan, S., Dimri, T., Sharma, D., Sak, K., Chauhan, A., Chauhan, R., Haque, S., Ahmad, F., & Kumar, M. (2025). Anti-tumor potential of Harmine and its derivatives: recent trends and advancements. *Discover Oncology*, 16 (1), 189.
- Lamchouri, F., Settaf, A., Cherrah, Y., Zemzami, M., Lyoussi, B., Zaid, A., Atif, N., & Hassar, M. (1999). Antitumour principles from Peganum harmala seeds. *Therapie*, 54 (6), 753-758.
- Lev, E., & Amar, Z. (2000). Ethnopharmacological survey of traditional drugs sold in Israel at the end of the 20th century. *Journal of ethnopharmacology*, 72 (1-2), 191-205.
- Li, N., Zhou, X., & Yan, D. (2024). Phase I clinical trial designs in oncology: A systematic literature review from 2020 to 2022. *Journal of clinical and translational science*, 8 (1), e134.
- Liu, J., Li, Q., Liu, Z., Lin, L., Zhang, X., Cao, M., & Jiang, J. (2016). Harmine induces cell cycle arrest and mitochondrial pathway-mediated cellular

- apoptosis in SW620 cells via inhibition of the Akt and ERK signaling pathways. *Oncology Reports*, 35 (6), 3363-3370.
- Miao, X., Zhang, X., Yuan, Y., Zhang, Y., Gao, J., Kang, N., Liu, X., Wu, J., Liu, Y., & Tan, P. (2020). The toxicity assessment of extract of *Peganum harmala* L. seeds in *Caenorhabditis elegans*. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20 (1), 256.
- Moloudizargari, M., Mikaili, P., Aghajanshakeri, S., Asghari, M. H., & Shayegh, J. (2013). Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids. *Pharmacognosy reviews*, 7 (14), 199.
- Moshiri, M., Etemad, L., Javidi, S., & Alizadeh, A. (2013). *Peganum harmala* intoxication, a case report. *Avicenna journal of phytomedicine*, 3 (3), 288.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83 (3), 770-803.
- Roshankhah, S., Arji Rodsari, B., Jalili, C., & Salahshoor, M. R. (2020). The role of harmine in up-regulating p53 gene expression and inducing apoptosis in MCF-7 cell line. *Middle East Journal of Cancer*, 11 (1), 34-41.
- Salimizadeh, Z., Enferadi, S. T., Majidizadeh, T., & Mahjoubi, F. (2024). Cytotoxicity of alkaloids isolated from *Peganum harmala* seeds on HCT116 human colon cancer cells. *Molecular Biology Reports*, 51 (1), 732.
- Sobhani, A. M., Ebrahimi, S.-A., & Mahmoudian, M. (2002). An in vitro evaluation of human DNA topoisomerase I inhibition by *Peganum harmala* L. seeds extract and its beta-carboline alkaloids. *J Pharm Pharm Sci*, 5 (1), 19-23.
- Timbilla, A. A., Vrabec, R., Havelek, R., Rezacova, M., Chlebek, J., Blunden, G., & Cahlikova, L. (2025). The anticancer properties of harmine and its derivatives. *Phytochemistry Reviews*, 24 (2), 1535-1564.
- Wang, K., Hua, H., & Yang, D. (2017). Targeting G-quadruplex nucleic acids: a series of β -carboline alkaloids with new skeletons from the seeds of *Peganum harmala*. *Cancer research*, 77 (13_Supplement), 3253-3253.

- Wang, Y., Wang, H., Zhang, L., Zhang, Y., Sheng, Y., Deng, G., Li, S., Cao, N., Guan, H., & Cheng, X. (2019). Subchronic toxicity and concomitant toxicokinetics of long-term oral administration of total alkaloid extracts from seeds of *Peganum harmala* Linn: A 28-day study in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 238, 111866.
- Yeşilada, E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Fujita, T., Tanaka, T., Takeda, Y., & Takaishi, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *Journal of ethnopharmacology*, 46 (3), 133-152.
- Yu, X. J., Sun, K., Tang, X. H., Zhou, C. J., Sun, H., Yan, Z., Fang, L., Wu, H. W., Xie, Y. K., & Gu, B. (2016). Harmine combined with paclitaxel inhibits tumor proliferation and induces apoptosis through down-regulation of cyclooxygenase-2 expression in gastric cancer. *Oncology letters*, 12 (2), 983-988.
- Zaidi, S. F., Muhammad, J. S., Shahryar, S., Usmanghani, K., Gilani, A.-H., Jafri, W., & Sugiyama, T. (2012). Anti-inflammatory and cytoprotective effects of selected Pakistani medicinal plants in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *Journal of ethnopharmacology*, 141 (1), 403-410.
- Zhang, Q., Zan, Y.-H., Yang, H.-G., Yang, M.-Y., Liu, F.-S., Li, S.-G., Peng, X.-H., Lin, B., Li, Z.-L., & Li, D.-H. (2022). Anti-tumor alkaloids from *Peganum harmala*. *Phytochemistry*, 197, 113107.

BÖLÜM 6

METABOLİK SENDROMDA İNFLAMASYON VE BİYOBELİRTEÇLER: ADİPOKİNLER VE OKSİDATİF STRES EKSENİ BİR DEĞERLENDİRME

Doç. Dr. Tuğba Raika KIRAN¹
Uzm. Buse SEMERCİ ARIKAN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17359006>

¹Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Malatya, Türkiye. raika.kiran@ozal.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3724-0249

² Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Malatya, Türkiye. busesemerci2@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-7899-1073

Giriş

Metabolik sendrom, dünya genelinde bir milyardan fazla bireyi ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkin nüfusun yaklaşık %35'ini etkilemektedir (Saklayen, 2018; Hirode ve Wong, 2020). Yayımlanan son verilere göre, MetS'nin küresel yaygınlığının bölgeye ve nüfusa bağlı olarak %12,5 ila %31,4 arasında değişmekte, çoğunlukla artış eğilimi göstermektedir (Noubiap ve ark., 2022).

Metabolik sendrom tanısı, beş kardiyometabolik risk faktörlerinden olan hipertansiyon, hiperglisemi, abdominal obezite, hipertrigliseridemi veya düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeylerinden en az üçünün varlığına dayanmaktadır (Alberti ve ark., 2009). Bu kriterlerin ilerlemesi, bireylerde tip 2 diyabet (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASH) gibi ciddi sağlık komplikasyonlarının gelişme riskini artırmakta ve sağlık sistemleri üzerinde önemli ekonomik yükler oluşturmaktadır (Saklayen, 2018).

Metabolik bozuklukların seyrini hafifletmeye veya ilerlemesini yavaşlatmaya yönelik yeni ve etkili stratejilerin geliştirilmesi günümüzde kaçınılmaz bir gereklilik haline gelmiştir. MetS'nin gelişiminde genetik yatkınlık, yağ dokusu işlev bozukluğu, insülin direnci, oksidatif stres ve kronik inflamasyon gibi çok sayıda mekanizma rol oynamaktadır (Xu ve ark., 2018). Özellikle kronik inflamasyon, MetS patofizyolojisinin merkezinde yer almakta olup; bu süreçte adiponektin ve leptin gibi adipokinlerin yanı sıra TNF- α , interleukin-1 (IL-1) ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımında artış gözlenmektedir (Saltiel ve Olefsky, 2017).

Kronik inflamatuvar yanıt; proinflamatuvar özelliklere sahip beslenme alışkanlıkları, hücre ölümü sonucu açığa çıkan sinyaller ve lokal inflamatuvar süreçler tarafından tetiklenebilmektedir (Christ ve ark., 2019). Bağırsak bariyeri bütünlüğünün bozulması ve kronik inflamasyon MetS patogenezinde merkezi bir role sahiptir. Bu nedenle söz konusu süreçlerin diyet müdahaleleri aracılığıyla hedeflenmesi, hastalığın ilerleyişini önlemek veya hafifletmek için umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Cui ve ark., 2019; Dabke ve ark., 2019; Lin ve ark., 1995; Pendyala ve ark., 2012; Traber ve ark., 2019).

Bağırsak bariyeri disfonksiyonu, MetS tanısı alan bireylerde yaygın olarak gözlenmekte olup genellikle artmış bağırsak geçirgenliği, lokal mukozal inflamasyon ve bakteriyel endotoksinlerin dolaşıma geçişi ile ilişkilidir (Charitos ve ark., 2024; Quetglas-Llabres ve ark., 2023). Bu patofizyolojik süreç, oksidatif stresin artmasına, bağırsak inflamasyonunun şiddetlenmesine ve bariyer bütünlüğünün bozulmasına yol açabilmektedir. Sonuç olarak ortaya çıkan sistemik inflamasyon hem karaciğer hem de pankreas üzerinde potansiyel zararlı etkiler oluşturabilmektedir (Cui ve ark., 2019; Pendyala ve ark., 2012; Wu ve ark., 2024).

Metabolik sendromda bağırsak bariyeri disfonksiyonunun kesin nedenleri tam olarak aydınlatılamamış olsa da, yetersiz beslenme alışkanlıkları, özellikle düşük mikro besin alımı veya düşük biyoyararlanımlı mikro besinler, önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (Mah ve ark., 2013; Traber ve ark., 2017; Bobe ve ark., 2017). Son yıllarda elde edilen bulgular, yaşam tarzı faktörlerinin, özellikle beslenme alışkanlıklarının, MetS gelişiminde veya önlenmesinde belirleyici rol oynadığını göstermektedir (Hart ve ark., 2021).

Sebze, meyve, tam tahıllar, kuruyemişler, baklagiller, zeytinyağı ve balık açısından zengin Akdeniz diyeti ile Hipertansiyonu Durdurmada Diyet Yaklaşımları (DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension) diyeti, sağlıklı beslenme modelleriyle karşılaştırıldığında CRP düzeylerini ve sistemik inflamasyonu anlamlı şekilde azaltmaktadır (Soltani ve ark., 2018; Dinu ve ark., 2020). Buna karşın doymuş yağlar, rafine tahıllar, basit karbonhidratlar, işlenmiş gıdalar, kırmızı et ve yüksek sodyum içeren Batı tarzı beslenme ile sedanter yaşam biçimi birleştğinde kronik metabolik inflamasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Bu bağlamda, 45 farklı gıda parametresini temel alan DII geliştirilmiş ve bireylerin beslenme biçimlerinin inflamatuvar potansiyelini değerlendirmek amacıyla doğrulanmıştır (Shivappa ve ark., 2014). Kısaca, düşük DII puanları anti-inflamatuvar diyetleri, yüksek DII puanları ise pro-inflamatuvar diyetleri yansıtmaktadır.

1. Patofizyoloji: İnflamasyon Temelli Mekanizmalar

Metabolik sendromun etiyolojisi yalnızca klasik bileşenlerle (örneğin ATP III kriterleri) sınırlı değildir; oksidatif stres, sistemik inflamasyon ve

bağırsak mikrobiyotası disbiyozu gibi ek faktörler de sürece dahildir (Alicka ve Marycz, 2018; Hotamisligil, 2006). Bu mekanizmalar, kan basıncı veya insülin direnci gibi geleneksel MetS bileşenleriyle etkileşerek hastalığın ilerlemesinde kritik rol oynamaktadır (Monteiro ve Azevedo, 2010).

1.1. Viseral Adipozite ve Sitokin Dengesizliği

Metabolik sendroma özgü düşük dereceli kronik inflamasyonun temel kaynağı visceral yağ dokusudur (Cifuentes ve ark., 2024). Visceral adipozite, sitokin dengesini bozarak anti-inflamatuvar mediyatörlerin (IL-10, adiponektin) azalmasına ve pro-inflamatuvar sitokinlerin (leptin, IL-6, TNF- α) artmasına yol açmaktadır (Fernandez-Garcia ve ark., 2013). Bu süreç, inflamatuvar yanıtları şiddetlendirerek diğer MetS bileşenlerini tetikler.

Obez bireylerde visceral yağ dokusunda M1 fenotipli makrofajların infiltrasyon oranı normalde %10 iken, obezitede %40–60’a kadar yükselmektedir. Bu makrofajlar TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinleri yoğun biçimde salgılar. Ayrıca Toll-like reseptör 4 (TLR4) ve NOD-benzeri reseptör protein 3 (NLRP3) inflammasom aracılığıyla aktive olan makrofajlarda kronik inflamasyon tetiklenmekte ve bunun sonucunda insülin sinyali iletimi bozulmaktadır (Gkrinia ve Belančić, 2025).

1.2. Oksidatif Stres ve Pozitif Geri Bildirim Döngüleri

Oksidatif stres ile inflamasyon arasındaki etkileşim, pozitif geri bildirim mekanizmaları oluşturmakta; bu da vasküler hasarı artırarak damar sağlığını bozmakta ve kan basıncını yükseltmektedir (Alicka ve Marycz, 2018). Ayrıca, reaktif oksijen türleri (ROS), Nükleer faktör kapp B (NF- κ B) aktivasyonunu tetikleyerek pro-inflamatuvar gen ekspresyonunu artırmakta; aynı zamanda c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolunu aktive ederek insülin reseptör substratı-1’in (IRS-1) serin fosforilasyonuna neden olarak insülin direncini şiddetlendirmektedir (Feng ve ark., 2020; Rehman ve Akash, 2016). Visceral obezite ile oksidatif stresin kombinasyonu, MetS’in karakteristik kronik inflamatuvar yanıtının başlatıcı mekanizması olarak değerlendirilmektedir (Fernandez-Garcia ve ark., 2013). Nitekim daha önce yapılan çalışmalarımızda da oksidatif stresin aşırı ROS üretimi aracılığıyla metabolik sendrom, obezite ve diyabetin patofizyolojisinde merkezi rol oynadığı ve bu sürecin kardiyovasküler hastalıklarla güçlü şekilde ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Kıran ve ark., 2023). Bu bağlamda, oksidatif stres–

inflamasyon etkileşiminin pozitif geri bildirim mekanizmaları aracılığıyla kronik inflamasyonu güçlendirdiğine ilişkin bulgular, inflamatuvar yanıtın sürekliliğini açıklayan mevcut patofizyolojik modellerle örtüşmektedir.

1.3. Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS) ve İnflamasyon

Sistemik inflamasyon, RAS aktivasyonunu uyarak kan basıncını yükseltebilir. Bu süreç aynı zamanda IL-6, interferon-gama (IFN- γ) ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak pozitif geri bildirim döngüsü oluşturmaktadır (Hotamisligil, 2006).

1.4. Endotel Disfonksiyonu ve Hipertansiyon

Hücre adezyon molekülleri (ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekül-1 [VCAM-1]), TNF- α ve IL-1 β aracılığıyla aktive edilerek endotel hasarına katkıda bulunmakta; bu durum ateroskleroz gelişimini desteklemekte ve damar çapının daralması yoluyla kan basıncını artırmaktadır (Troncoso ve ark., 2021; Singh ve ark., 2023). Viseral yağ artışı, IL-6 ve TNF- α salgısını artırarak endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza yatkınlık oluşturur (Gkrinia ve Belančić, 2025).

1.5. İnsülin Direnci ve İnflamatuvar Sinyal Yolakları

Pro-inflamatuvar sitokinler, insülin sinyal yollarının bozulmasında kritik rol oynar. TNF- α gibi sitokinler, I κ B kinaz β (IKK β)/NF- κ B yolunu aktive ederek pro-inflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırır ve aynı zamanda JNK yolunu tetikleyerek IRS-1 serin fosforilasyonunu destekler; tüm bu süreçler insülin sinyal iletiminin etkinliğini düşürerek insülin direncine yol açar (Tanti ve ark., 2013; Wu ve Ballantyne, 2017). Ayrıca, kronik inflamasyon sırasında NLRP3 inflammasomu etkinleşir, bu da caspase-1 aracılığıyla interlökin-1 β ve interlökin-18 (IL-18) salınımını artırarak insülin direncine katkıda bulunur (Vandanmagsar ve ark., 2011; Ahechu ve ark., 2018).

1.6. Akut Faz Yanıtı ve CRP

İnterlökin-6, karaciğerde CRP sentezini uyarak akut faz yanıtını artırır. Yükselen yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri, hem inflamasyonun hem de metabolik ve kardiyovasküler riskin önemli bir biyobelirteci olarak kullanılmaktadır (Zafar ve ark., 2019).

1.7. Diyet Bileşenlerinin İnflamasyon Üzerindeki Etkileri

Beslenme faktörleri, inflamasyon ve oksidatif stresin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Örneğin:

- Doymuş yağ asitleri (SFA), TLR4 aracılığıyla pro-inflamatuvar yanıtları aktive ederken; omega-3 gibi çoklu doymamış yağ asitleri, NF-κB sinyal yolunu baskılayarak anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10'un üretimini teşvik eder (Gkrinia ve Belančić, 2025).
- Polifenoller, Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) yolunu aktive ederek endojen antioksidan savunma sistemlerini (süperoksit dismutaz, katalaz vb.) güçlendirir (Lepretti ve ark., 2018).
- Karotenoidler, hem reaktif oksijen türlerinin doğrudan temizlenmesine katkı sağlar hem de NF-κB ve Nrf2 gibi transkripsiyon faktörleriyle etkileşerek inflamatuvar sitokin üretimini azaltır (Bohn ve ark., 2021).

1.8. İnflamatuvar Sinyal Yolaklarının Moleküler Mekanizmaları

Metabolik sendromun patofizyolojisinde inflamatuvar sinyal yolları merkezi bir konumda yer almaktadır. Bu bağlamda, söz konusu süreçlerin moleküler dinamikleri özellikle NF-κB, JNK, MAPK ve NLRP3 inflammasom eksenleri üzerinden şekillenmekte ve metabolik bozuklukların ilerleyişinde kritik düzenleyici roller üstlenmektedir.

1.8.1. NF-κB ve IKKβ Yolu

Pro-inflamatuvar sitokinler (örn. TNF-α), IKKβ (IκB kinaz β) aracılığıyla NF-κB sinyal yolunu aktive eder. Aktive olan NF-κB, çekirdeğe transloke olarak başta IL-1β ve TNF-α olmak üzere çok sayıda pro-inflamatuvar genin transkripsiyonunu indükler. Bu mekanizma, kronik inflamatuvar yanıtın sürekliliğini sağlayarak insülin sinyal iletimini bozar. Ayrıca NF-κB aktivasyonu, JNK yolunun uyarılmasına aracılık ederek IRS-1'in serin rezidülerinde fosforilasyonunu tetikler; bu süreç de insülin direncinin gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur (Wu ve Ballantyne, 2020).

1.8.2. JNK ve MAPK Yolları ile IRS-1 İnhibisyonu

JNK ve diğer p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ailesi üyeleri, hücre sel stres koşullarında aktive olmaktadır. JNK, IRS-1'in serin rezidülerinde fosforilasyonunu indükleyerek insülin sinyal iletimini bozar. Benzer şekilde, MAPK yollarının aktivasyonu da metabolik homeostazın bozulmasına katkıda bulunur. Bu moleküler mekanizmalar, insülin direncinin gelişiminde kritik düzenleyiciler arasında yer almaktadır (Wu ve Ballantyne, 2020).

1.8.3 NLRP3 İnflammasomunun Aktivasyonu ve Etkileri

- **Yapı ve Aktivasyon:** NLRP3 inflammasomu; NLRP3, CARD içeren apoptoz ile ilişkili spek benzeri protein (ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) ve pro-caspase-1'den oluşan çok proteinli bir komplekstir. Patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns) veya hasar ile ilişkili moleküler paternler (DAMPs, damage-associated molecular patterns) ile uyarılan bu kompleks, caspase-1 aktivasyonunu indükler (Chen ve ark., 2023; Blevins ve ark., 2022).
- **Caspase-1 ve Sitokin Salınımı:** Aktive olmuş caspase-1, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i olgun sitokinlere dönüştürür. Bu sitokinler, sistemik inflamasyonu artırarak insülin direncine katkı sağlar (Leu ve ark., 2023).
- **Metabolik Etkiler:** Obezite, T2DM ve MetS gibi durumlarda NLRP3 inflammasomunun yapısı ve aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Bu artış, adipositler ve pankreatik β -hücrelerde insülin duyarlılığını azaltarak söz konusu hastalıkların patogenezeine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Nişulescu ve ark., 2023; Hu ve ark., 2024).

1.8.4 Mekansal ve Entegratif Etkiler

Bu sinyal yolları birbirleriyle entegre bir şekilde çalışmaktadır. Örneğin, NF- κ B aracılığıyla gen ekspresyonu artırılan NLRP3 ve pro-IL-1 β , inflammasom aktivasyonunun "priming" aşamasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca reaktif oksijen türleri (ROS) ve glukoz metabolizmasıyla ilişkili stres

kaynakları, hem JNK/MAPK hem de NLRP3 eksenlerini eşzamanlı olarak aktive ederek insülin sinyal iletimini bozmaktadır (Nițulescu ve ark., 2023; Ramachandran ve ark., 2024).

Kötü beslenme alışkanlıkları, metabolik sendrom da dâhil olmak üzere inflamatuvar süreçlerin ve ilişkili hastalıkların gelişimini hızlandıran kontrol edilebilir risk faktörleri arasında yer almaktadır (O'Neil ve ark., 2015). Literatürde, beslenmenin inflamatuvar yanıtları modüle edebildiği ve MetS patogeneziyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Julibert ve ark., 2019). Bu doğrultuda, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılması obezite ve MetS yönetiminde en etkili müdahalelerden biri olarak değerlendirilmektedir (Martins ve ark., 2019).

2. Metabolik Sendromda Klinik Biyobelirteç Profili

Metabolik sendromda inflamatuvar sürecin değerlendirilmesinde biyobelirteçler (biomarker) kritik bir rol üstlenmektedir. Bu bağlamda, özellikle pro-inflamatuvar sitokinler, akut faz proteinleri ve adipokinler, patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması ve hastalığın seyrinin izlenmesi açısından temel parametreler olarak ele alınmaktadır.

2.1. Proinflamatuvar Sitokinler

2.1.1. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6(IL-6), inflamasyon, immün yanıt ve hematopoez dâhil olmak üzere çok sayıda biyolojik sürecin düzenlenmesinde görev alan pleiotropik bir sitokindir. Akut faz yanıtında özellikle CRP ve diğer akut faz proteinlerinin sentezini indükleyerek kritik bir aracılık rolü üstlenmektedir (Akbari ve Hassan-Zadeh, 2018). IL-6 üretimi başlıca TNF- α ve IL-1 β gibi pro-inflamatuvar sitokinler tarafından tetiklenmekte olup, adipokinler, prostaglandinler ve Toll-benzeri reseptörler (TLR) de IL-6 ekspresyonunu uyarabilmektedir (Kreiner ve ark., 2022). Klinik ve deneysel çalışmalar, T2DM ve obezitesi bulunan bireylerde IL-6 ve CRP düzeylerinin belirgin şekilde arttığını göstermiştir (Saltiel ve Olefsky, 2017; Romeo ve ark., 2012). Bu artışın özellikle visseral yağ dokusundaki makrofaj kaynaklı IL-6 üretimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Aşırı yağ dokusunda IL-6 salınımındaki artış, insülin direncinin derinleşmesine ve hepatik glukoneogenezin artmasına yol açmaktadır. Ayrıca yağ dokusu ve karaciğerde IL-6 aracılı inflamatuvar yanıt ile CRP mRNA

ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, bu durum metabolik disfonksiyon ve metabolik ilişkili steatohepatit (MASH) gelişimine katkıda bulunmaktadır (Wueest ve Konrad, 2020). IL-6 düzeylerinin metabolik ve kardiyometabolik risk ile ilişkisi yalnızca yetişkinlerde değil, çocuk ve ergen popülasyonlarda da dikkat çekmektedir (Zhao ve ark., 2023). Nitekim Framingham çalışması dâhil olmak üzere farklı kohort analizlerinde, IL-6 düzeylerinin abdominal obezite, insülin direnci ve trigliserid artışı ile güçlü korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (Wang ve ark., 2022). Sonuç olarak, IL-6 obezite ve T2DM patogeneğinde merkezi bir rol oynamakta; hepatik inflamasyon, insülin direnci ve metabolik bozukluklarla yakından ilişkilendirilmektedir.

2.1.2. Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α)

Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α), çok sayıda inflamatuvar hastalığın patogeneğinde merkezi rol oynayan güçlü bir pro-inflamatuvar sitokindir. Başlıca makrofajlar, monositler, T lenfositleri ve endotel hücreleri tarafından üretilmekte olup, etkilerini karmaşık hücrelerel sinyal ağları üzerinden göstermektedir (Zahedipour ve ark., 2022). Klinik ve deneysel çalışmalar, MetS ve T2DM hastalarında TNF- α düzeylerinin sıklıkla artmış olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, kronik inflamasyon ile metabolik düzensizlik arasındaki yakın ilişkiyi desteklemektedir (Gao ve ark., 2023; Zhao ve ark., 2020). Özellikle visseral adipoz dokuda artan TNF- α üretimi, insülin reseptör substrat (IRS) yollarını bozarak insülin direncini derinleştirmekte ve glukoz homeostazını olumsuz yönde etkilemektedir. TNF- α düzeylerinin klinik olarak izlenmesi, metabolik bozuklukların seyrini takip etmede önemli bir biyobelirteç niteliği taşımaktadır (Liu ve ark., 2017).

Son yıllarda TNF- α 'nın yalnızca metabolik süreçlerle değil, aynı zamanda bilişsel fonksiyonlarla da ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Orta yaşlı kadınlarda yapılan çalışmalarda, TNF- α düzeylerindeki artışın hem metabolik düzensizlikler hem de bilişsel gerileme ile korele olduğu gösterilmiştir (Mruczykve ark., 2025; Mukherjee ve Im, 2025). Bu bağlamda, farmakolojik ajanlar veya yaşam tarzı temelli müdahaleler aracılığıyla TNF- α 'nın hedeflenmesi; insülin direncinin hafifletilmesi, MetS ile ilişkili kardiyometabolik risklerin azaltılması ve bilişsel sağlığın korunması açısından potansiyel bir terapötik strateji sunmaktadır.

2.2. C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif Protein (CRP), karaciğer tarafından sentezlenen ve inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak plazma düzeyi hızla yükselen bir akut faz reaktanıdır (Szpakowski ve ark., 2022). Pentraksin (PTX) protein ailesinin bir üyesi olan CRP, hepatositlerde özellikle IL-6 ve IL-1 β uyarısıyla sentezlenmektedir. MetS bağlamında yüksek duyarlıklı hs-CRP ölçümleri, sistemik inflamatuvar yükün kolay erişilebilir göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. hs-CRP düzeyleri özellikle abdominal obezite ve visseral yağ birikimi ile artış göstermekte olup, kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde değerli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Banait ve ark., 2022; Marchiori ve ark., 2024).

Framingham çalışmasında, MetS tanısı alan bireylerde CRP, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin anlamlı biçimde yükseldiği ve bu ilişkinin vücut kitle indeksi (VKİ) tarafından modifiye edildiği bildirilmiştir (Dallmeier ve ark., 2012). Ayrıca, normal kilo obezite olarak tanımlanan bireylerde dahi CRP ve IL-6 düzeylerinin yüksek bulunması, bu biyobelirteçlerin subklinik inflamasyonun göstergesi olarak önemini ortaya koymaktadır (Mohammadian Khonsari ve ark., 2023). Sonuç olarak, CRP ölçümleri sistemik inflamasyonun değerlendirilmesi ve MetS ile ilişkili kardiyometabolik risklerin öngörülmesinde kritik öneme sahiptir.

2.3. Adipokin Profili: Adiponektin, IL-10, Leptin ve Resistin

2.3.1. Adiponektin ve IL-10 (Anti-inflamatuvar adipokinler)

Adiponektin, insülin duyarlılığını artıran ve sistemik inflamasyonu baskılayan güçlü bir anti-inflamatuvar adipokindir. MetS tanılı bireylerde belirgin şekilde düşük düzeylerde bulunmakta; bu durum insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve hepatik steatoz gibi metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmektedir (Choi ve ark., 2007; Padmalayam ve Suto, 2013). Moleküler düzeyde adiponektin, AMP-aktif protein kinaz (AMPK) ve peroksizom proliferatör ile aktif olan reseptör- α/γ (PPAR- α/γ) yolaklarını aktive ederek yağ asidi oksidasyonunu ve glukoz homeostazını desteklemektedir (Abella ve ark., 2014; Deng ve Scherer, 2010).

Adiponektin, makrofajlarda IL-10 ekspresyonunu artırarak doku inhibitör metalloproteinaz-1 (TIMP-1) üretimini uyarır; bu mekanizma vasküler inflamasyonun düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır (Nishida ve

ark., 2007). Klinik bulgular, MetS'li bireylerde adiponektin ile IL-10 arasında pozitif bir ilişki olduğunu ve bu ilişkinin sağlıklı bireylere kıyasla daha belirgin olduğunu göstermektedir (Nishida ve ark., 2007). Obez kadınlarda yapılan çalışmalarda, MetS varlığında IL-10 düzeylerinin düşük olduğu, kilo kaybı sonrasında ise hem adiponektin hem de IL-10 seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Esposito ve ark., 2003).

Son olarak, geniş katılımlı kohort çalışmalarında adiponektin; IL-6, CRP ve insülin direnci belirteçleriyle birlikte MetS gelişim riskini öngören önemli bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Adiponektin'in koruyucu potansiyeli hem klinik hem de deneysel düzeyde güçlü biçimde desteklenmektedir (Ding ve ark., 2015).

2.3.2. Leptin ve Leptin/Adiponektin Oranı (L:A)

Leptin, adipoz doku kitlesiyle orantılı olarak artan, enerji homeostazını hipotalamik düzeyde Janus kinaz 2-sinyal transdüktörü ve aktivatörü 3 (JAK2-STAT3) eksenini üzerinden düzenleyen; aynı zamanda pro-inflamatuar özellikler sergileyen bir adipokindir. Obezitede gelişen leptin direnci (reseptör sonrası sinyal iletimindeki bozulma, supresör of sitokin sinyalleme 3 [SOCS3] artışı vb.) nedeniyle dolaşımdaki yüksek leptin düzeyleri metabolik faydaya dönüşmemekte; aksine makrofaj aktivasyonu ile IL-6 ve TNF- α üretiminin artışı yoluyla düşük dereceli kronik inflamasyonu pekiştirmektedir. Bu süreç, endotel hücrelerinde hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunu artırarak endotel disfonksiyonunu ve aterosklerotik ortamı güçlendirmekte, böylece MetS'in hipertansiyon ve aterosklerotik bileşenlerine katkıda bulunmaktadır (Troncoso ve ark., 2021; Singh ve ark., 2023).

Leptin/adiponektin oranı (L:A), leptin ve adiponektinin karşıt metabolik etkilerini tek bir göstergede birleştiren pratik bir biyobelirteçtir. Çok sayıda çalışmada, L:A oranının yalnızca leptin ya da adiponektin düzeylerinden daha üstün olduğu; adipoz doku disfonksiyonunu, insülin direncinin şiddetini homeostaz model değerlendirmesi-insülin direnci (HOMA-IR) ile karşılaştırmalı olarak daha doğru biçimde yansıttığı ve MetS varlığı hakkında daha güçlü öngörüler sunduğu raporlanmıştır (Al-Hamodi ve ark., 2014; Frühbeck ve ark., 2017). Afrika kökenli beş farklı popülasyonda

yürütölen çok merkezli bir çalışmada, L:A oranı HOMA-IR'den daha güçlü biçimde MetS ile ilişkili bulunmuştur (Sweis ve ark., 2025).

Klinik uygulamada L:A oranı, hs-CRP ve IL-6 gibi akut faz belirteçleri ile birlikte kullanıldığında kardiyometabolik risk sınıflamasının doğruluğunu artırabilmektedir. Özellikle abdominal obez bireylerde alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve MASH riskinin öngörölmesinde, ayrıca aterosklerotik yükün değerlendirilmesinde faydalı bir “adipoz doku disfonksiyonu indeksi” olarak öne çıkmaktadır (Ko, 2010; Kang ve ark., 2017).

Sonuç olarak, L:A oranı MetS bağlamında hem patobiyolojik zemini (inflamasyon–insülin direnci eksenini) hem de klinik fenotipi yansıtan, erişilebilir ve tekrarlanabilir bir biyobelirteçtir. Klinik risk sınıflamasında, hedefe yönelik yaşam tarzı müdahalelerinin izlenmesinde ve potansiyel farmakolojik stratejilerin değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir araç olarak önemli katkılar sunmaktadır.

2.3.3. Resistin

Resistin, insanlarda başlıca monositler ve makrofajlar tarafından salgılanan, güçlü pro-inflamatuvar özelliklere sahip bir adipokindir. İlk olarak adipoz doku ile ilişkilendirilmiş olsa da, immün hücreler tarafından üretilmesi, MetS metabolik–immünolojik etkileşimlerinde kritik bir bileşen olduğunu ortaya koymaktadır (Steppan ve Lazar, 2002). Moleküler düzeyde resistin; TLR4, JNK/MAPK ve NF-κB sinyal yollarını aktive ederek pro-inflamatuvar yanıtları güçlendirmektedir. Bu süreç, endotel hücrelerinde hücreler arası ICAM-1, VCAM-1 ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ekspresyonunu artırarak monosit–endotel etkileşimini kolaylaştırmakta; sonuç olarak endotel disfonksiyon ve aterosklerotik süreçlerin hızlanmasına yol açmaktadır (Filková ve ark., 2009).

Klinik çalışmalar, resistin düzeylerinin obezite, insülin direnci ve T2DM ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Plazma resistin konsantrasyonlarının sıklıkla HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği ve özellikle abdominal obezitesi bulunan bireylerde daha yüksek saptandığı rapor edilmiştir (Tsilchorozidou ve ark., 2003). Ayrıca yüksek resistin düzeylerinin, koroner arter hastalığı progresyonu ve kardiyovasküler olay riski ile de bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Reilly ve ark., 2005).

Bununla birlikte resistinin, MetS tanısında tek başına kullanımı sınırlı kalmaktadır. Leptin/adiponektin oranı (L:A) veya hs-CRP gibi biyobelirteçlerle kıyaslandığında klinik öngörü gücünün daha değişken olduğu görülmektedir. Bu nedenle resistin, daha çok çoklu biyobelirteç panellerinde tamamlayıcı bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (Filková ve ark., 2009; Calcaterra ve ark., 2009).

2.4. Diğer Potansiyel Biyobelirteçler

- **İnflamasyon ve trombotik süreçlerle ilişkili biyobelirteçler:** MCP-1, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), ICAM-1 ve P-selektin düzeylerindeki artışların MetS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mohammadian Khonsari ve ark., 2023).
- **Oksidatif stres biyobelirteçleri:** Okside düşük yoğunluklu lipoprotein (OxLDL) ve paraoksonaz-1 (PON1) gibi antioksidan durum göstergelerinde meydana gelen değişiklikler de MetS patofizyolojisinde rol oynamakta ve artış göstermektedir (Srikanthan ve ark., 2016).

2.5. Yeni Nesil Biyobelirteçler: Omentin-1, Vaspın, Chemerin, Fetuin-A ve FGF21

- **Omentin-1:** Viseral adipoz dokuda eksprese edilen bir adipokindir. Özellikle merkezi obezite ve glukoz intoleransı olan bireylerde serum omentin-1 düzeylerinin düşük olduğu ve bu azalmanın insülin duyarlılığı ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (Sperling ve ark., 2023).
- **Vaspın:** Kronik inflamasyon ve insülin direnci koşullarında koruyucu bir yanıt olarak artış gösteren bir adipokindir. Obez bireylerde serum vaspın düzeylerinin yükseldiği ve bu artışın adipoz doku oranı ile hs-CRP düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Pilarski ve ark., 2023).
- **Chemerin:** Adipogenez ve immün düzenlemede rol oynayan adipokinözelliqli bir kemokindir. MetS ve kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu, ayrıca periferik inflamatuvar süreçlere anlamlı katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Tan ve ark., 2023).
- **Fetuin-A:** Hepatosit kaynaklı bir glikoproteindir. TLR4 aracılığıyla inflamasyonu tetikleyerek insülin direncini artırır. Meta-analizler ve

klirik alışmalar, MetS’li bireylerde serum fetuin-A düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu artışın metabolik risk ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Pan ve ark., 2020; Gavril ve ark., 2025).

- **Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21):** Enerji ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol üstlenen bir hepatokindir. Obezite ve MetS durumlarında dolaşımdaki FGF21 düzeylerinin yükseldiği ve bu artışın muhtemel bir FGF21 direncinin göstergesi olabileceği ileri sürülmektedir (Chen ve ark., 2022; Tan ve ark., 2023).

3. Genel Değerlendirme ve Klinik Yansımalar

Bu derleme, MetS inflamasyonun merkezi rolünü ve klinik biyobelirteçlerin tanı, prognoz ve tedavi stratejilerindeki önemini vurgulamaktadır. Literatür, inflamatuvar yanıtın yalnızca obezite ile sınırlı olmadığını; normal kilo obezite (Normal Weight Obesity, NWO) fenotipinde dahi IL-6 ve CRP artışları ile ortaya çıkabildiğini göstermektedir (Mohammadian Khonsari ve ark., 2023) Bu bulgu, vücut yağ dağılımı ve metabolik düzensizliklerin inflamatuvar süreçlerin şekillenmesinde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Klinik pratikte hs-CRP lmleri, kolay uygulanabilirliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle önemli avantaj sağlamaktadır. hs-CRP düzeylerinin ≤ 1 mg/L düşük risk, $1-3$ mg/L orta risk, ≥ 3 mg/L ise yüksek risk kategorilerini yansıttığı ve kardiyovasküler olayların ngrlmesinde güvenilir bir belirteç olduğu bildirilmiştir (Banait ve ark., 2022; Marchiori ve ark., 2024). IL-6 düzeyleri ise yalnızca hepatik inflamasyonu değil, periferik dokulardaki pro-inflamatuvar yanıtı da yansıtmaktadır. Özellikle 2 pg/mL’nin üzerindeki plazma IL-6 düzeylerinin insülin direnci ve T2DM gelişim riski ile korele olduğu gösterilmiştir (Akbari ve ark., 2018; Kreiner ve ark., 2022; Zhao ve ark., 2023).

Leptin/adiponektin oranı (L:A), son yıllarda insülin direnci ve kardiyometabolik riskin güçlü bir biyobelirteci olarak öne çıkmıştır. Klinik veriler, L:A oranının $\geq 1,0-1,5$ düzeylerinde insülin direncini, $\geq 2,0$ değerlerinde ise belirgin kardiyometabolik riski yansıttığını ortaya koymaktadır (Al-Hamodi ve ark., 2014; Frühbeck ve ark., 2017; Sweis, ve

ark., 2025). Özellikle abdominal obez bireylerde L:A oranının, HOMA-IR bağımsızında MetS varlığını ve aterosklerotik yükü öngördüğü bildirilmiştir (Ko ve ark., 2010; Kang ve ark., 2017).

Buna karşın resistin gibi adipokinler için kanıt düzeyi daha sınırlıdır. Resistin düzeyleri obezite, insülin direnci ve T2DM ile ilişkili bulunmuş olmakla birlikte, tek başına klinik tanıda kullanılabilirliği zayıftır (Steppan ve ark., 2002; Filková ve ark., 2009; Tsilchorozidou ve ark., 2003). L:A oranı veya hs-CRP gibi biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında resistin daha değişken sonuçlar vermektedir. Bu nedenle resistin, daha çok çoklu biyobelirteç panellerinde tamamlayıcı bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (Filková ve ark., 2009; Calcaterra ve ark., 2009).

Metabolik sendromun patofizyolojisinde yeni moleküler yolların rolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Özellikle Hippo–YAP/TAZ eksenini, son dönemde dikkat çekici bir araştırma alanı haline gelmiştir. Shen ve arkadaşlarının (2022) çalışması, Hippo yolunun adipoz doku fibrozu ve inflamatuvar değişikliklerle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Hippo sinyalinin baskılanması, adipozitlerinekstrasellüler matriks (ECM) üretimini artırarak dokuda fibrozis ve inflamasyonu tetiklerken; YAP/TAZ aktivasyonunun bu süreci modüle ederek metabolik dengeyi koruduğu bildirilmiştir (Shen ve ark., 2022). Bu bağlamda Hippo–YAP/TAZ ekseninin yalnızca hücre büyümesiyle değil, aynı zamanda adipoz doku yeniden yapılanması, inflamasyon ve fibrojenizi düzenleyen metabolik bir modülatör olduğu yönündeki kanıtlar güçlenmektedir. Gelecekte, bu yolak ile glukagon benzeri peptid-1 reseptörü (GLP-1R) arasındaki etkileşimlerin farmakolojik manipülasyonu, MetS ve ilişkili metabolik hastalıklar için yenilikçi tedavi stratejileri sunabilir.

Beslenme müdahaleleri, inflamatuvar yükün azaltılmasında güçlü bir strateji oluşturmaktadır. Akdeniz diyeti ve DASH diyetinin hs-CRP ve IL-6 düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığı, Batı tarzı beslenmenin ise inflamatuvar süreçleri şiddetlendirdiği gösterilmiştir (Soltani ve ark., 2018; Dinu ve ark., 2020). Bununla birlikte, beslenmenin inflamatuvarbiyobelirteçler üzerindeki etkilerinde bireysel farklılıklar gözlenmektedir. Genetik yatkınlık, bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve yaşam tarzı faktörleri bu heterojenliğe katkıda bulunmaktadır (O’Neil ve ark., 2015; Martins ve ark., 2019).

Sonuç olarak, MetS yönetiminde hs-CRP, IL-6, TNF- α ve L:A oranı klinik uygulanabilirliği en yüksek biyobelirteçler arasında öne çıkmaktadır. hs-CRP ve IL-6 eşik değeri inflamatuvar riski kategorize etmede; L:A oranı ise adipoz doku disfonksiyonu ve insülin direnci şiddetini yansıtmada kritik öneme sahiptir. Buna karşın resistin ve diğeri yeni aday biyobelirteçler, çoklu marker panelleri içinde tamamlayıcı rol oynama potansiyeli taşımaktadır. Klinik uygulamaya geçişte, bu biyobelirteçlerin farklı popülasyonlarda doğrulanması ve prospektif takip çalışmalarıyla eşik değerilerinin kesinleştirilmesi büyük önem arz etmektedir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifler

Metabolik sendrom yalnızca bir dizi metabolik bozukluk değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon ve adipokin disfonksiyonu ile yakından ilişkili, çok boyutlu ve karmaşık bir hastalık ağıdır. MetS'de visceral adipozite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi klasik risk faktörleri, düşük dereceli kronik inflamasyon ile karşılıklı etkileşim içerisinde. Bu süreçte TNF- α , IL-6 ve hs-CRP gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artışı, yalnızca periferik dokularda insülin sinyal iletimini bozmakla kalmamakta, aynı zamanda karaciğer, pankreas ve vasküler sistem üzerinde yarattığı olumsuz etkiler aracılığıyla kardiyometabolik hastalık riskini de artırmaktadır.

Adiponektin ve leptin gibi adipokinler, inflamatuvar yanıtın ve metabolik dengenin düzenlenmesinde merkezi roller üstlenmektedir. Özellikle leptin/adiponektin oranındaki bozulma, adiposit disfonksiyonunu ve sistemik inflamasyonun şiddetini yansıtan güçlü bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Bunun yanı sıra resistin, MCP-1, PAI-1 ve ICAM-1 gibi diğeri pro-inflamatuvar moleküller de MetS ile ilişkili risklerin daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Ancak bu biyobelirteçlerin klinik kullanıma standart şekilde entegre edilebilmesi için daha fazla doğrulayıcı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Diyet ve yaşam tarzı faktörleri, inflamatuvar yükün modülasyonunda kritik öneme sahiptir. Akdeniz diyeti ve DASH diyeti, anti-inflamatuvar etkileriyle hs-CRP, IL-6 ve TNF- α düzeylerini anlamlı biçimde düşürürken; Batı tarzı beslenme ve sedanter yaşam biçimi inflamatuvar süreçleri şiddetlendirmekte ve MetS riskini artırmaktadır. Ayrıca genetik yatkınlık, bağırsak mikrobiyota çeşitliliği, oksidatif stres ve epigenetik düzenlemeler

gibi bireysel faktörler, biyobelirteç düzeylerini ve diyet müdahalelerine verilen yanıtı modüle eden önemli değişkenlerdir.

Klinik açıdan değerlendirildiğinde, TNF- α , IL-6, hs-CRP ve adiponektin gibi biyobelirteçlerin ölçümü; MetS'nin erken tanısı, risk sınıflandırması ve tedavi yanıtının izlenmesi açısından yüksek klinik değer taşımaktadır. Multidisipliner yaklaşımların benimsenmesi, yani biyobelirteç panellerinin diyet ve yaşam tarzı müdahaleleriyle kombine edilmesi, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini kolaylaştırmaktadır.

Gelecekte yürütülecek araştırmaların, bu biyobelirteçlerin uzun dönem klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini, farklı etnik köken ve yaş gruplarındaki varyasyonlarını, diyet ve egzersiz müdahalelerine verilen yanıtlarını ve genetik-çevresel faktörlerle olan etkileşimlerini daha ayrıntılı şekilde incelemesi gerekmektedir. Böylece MetS'nin önlenmesi ve yönetiminde hem tanısal doğruluk hem de terapötik etkinlik artırılacaktır.

Sonuç olarak, MetS'nin patofizyolojisi ve klinik yönetimi bağlamında inflamasyon temelli biyobelirteçler kritik öneme sahiptir. Bireyselleştirilmiş müdahaleler ile yaşam tarzı değişikliklerinin entegre edilmesi, hastalık yükünü azaltmada ve uzun vadeli klinik sonuçları iyileştirmede en etkili stratejilerden biri olarak öne çıkmaktadır.

Bu bölüm, inflamatuvar biyobelirteçlerin metabolik sendrom bağlamında güncel bir perspektifle değerlendirilmesiyle literatürdekimevcut bilgilerin bütüncül bir sentezini sunmaktadır.

Kaynaklar

- Abella, V., Scotece, M., Conde, J., López, V., Lazzaro, V., Pino, J., ...& Gualillo, O. (2014). Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *Journal of Immunology Research*, 343746. doi: 10.1155/2014/343746.
- Ahechu, P., Zozaya, G., Marti, P., Hernandez-Lizoain, JL., Baixauli, J., Unamuno, X., ...& Catalan, V. (2018). NLRP3 inflammasome: A possible link between obesity-associated low-grade chronic inflammation and colorectal cancer development. *Frontiers in Immunology*, 9, 2918. doi: 10.3389/fimmu.2018.02918.
- Akbari, M., & Hassan-Zadeh, V. (2018). IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*, 26(3), 685–698. doi: 10.1007/s10787-018-0461-0.
- Alberti, KG., Eckel, RH., Grundy, SM., Zimmet, P. Z., Cleeman, JI., Donato, KA., ...& Smith, SCJr. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint in terim statement. *Circulation*, 120(16), 1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.19264.
- Al-Hamodi, Z., Al-Habori, M., Al-Meer, A., & Saif-Ali, R. (2014). Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetology&MetabolicSyndrome*, 6(1), 99. doi: 10.1186/1758-5996-6-99.
- Alicka, M., & Marycz, K. (2018). The effect of chronic inflammation and oxidative and endoplasmic reticulum stress in thecourse of metabolic syndrome and its therapy. *Stem Cells International*, 2018, 1971254. doi: 10.1155/2018/1971254.
- Banait, T., Wanjari, A., Danade, V., Banait, S., & Jain, J. (2022). Role of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in non-communicable diseases: A review. *Cureus*, 14(12), e30225. doi: 10.7759/cureus.30225.
- Blevins, HM., Xu, Y., Biby, S., & Zhang, S. (2022). The NLRP3 inflammasome pathway: A review of mechanisms and inhibitors for the treatment of inflammatory diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 879021. doi: 10.3389/fnagi.2022.879021.

- Bobe, G., Cobb, T.J., Leonard, S.W., Aponso, S., Bahro, C.B., Koley, D., ... & Bruno, R.S. (2017). Increased static and decreased capacity oxidation-reduction potentials in plasma are predictive of metabolic syndrome. *Redox Biology*, 12, 121–128. doi: 10.1016/j.redox.2017.02.010.
- Bohn, T., Bonet, M.L., Borel, P., Keijer, J., Landrier, J.F., Milisav, I., Ribot, J., Riso, P., Winkhofer-Roob, B., Sharoni, Y., Corte-Real, J., Van Helden, Y.,& Dulińska-Litewka, J. (2021). Mechanistic aspects of carotenoid health benefits – Where are we now? *Nutrition Research Reviews*, 34(2), 276–302. doi: 10.1017/S095442242100008X.
- Calcaterra, V., De Amici, M., Klersy, C., Torre, C., Brizzi, V., Scaglia, F., ... & Larizza, D. (2009). Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *ActaBio-Medica: Atenei Parmensis*, 80(2), 117–123.
- Charitos, I. A., Aliani, M., Tondo, P., Venneri, M., Castellana, G., Scioscia, G., ... & Inchingolo, F. (2024). Biomolecular actions by intestinal endotoxemia in metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2841. doi: 10.3390/ijms25052841.
- Chen, Y., Ye, X., Escames, G., Lei, W., Zhang, X., Li, M., ... & Yang, Y. (2023). The NLRP3 inflammasome: Contributions to inflammation-related diseases. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 28(1), 51. doi: 10.1186/s11658-023-00473-3.
- Chen, Z., Li, Y., Zhang, H., Wang, J., & Liu, C. (2022). The potential function and clinical application of FGF21. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1089214. doi: 10.3389/fphar.2022.1089214.
- Choi, K.M., Ryu, O.H., Lee, K.W., Kim, H.Y., Seo, J.A., Kim, S.G., ...& Baik, S. H. (2007). Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 75(2), 235–240. doi: 10.1016/j.diabres.2006.09.012.
- Christ, A., Lauterbach, M., & Latz, E. (2019). Western diet and the immune system: An inflammatory connection. *Immunity*, 51(5), 794–811. doi: 10.1016/j.immuni.2019.09.020.

- Cifuentes, M., Vahid, F., Devaux, Y., & Bohn, T. (2024). Biomarkers of food intake and their relevance to metabolic syndrome. *Food&Function*, 15(14), 7271–7304. doi: 10.1039/d4fo00875b.
- Cui, Y., Wang, Q., Chang, R., Zhou, X., & Xu, C. (2019). Intestinal barrier function–non-alcoholic fatty liver disease interactions and possible role of gut microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(10), 2754–2762. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00080.
- Dabke, K., Hendrick, G., & Devkota, S. (2019). The gut microbiome and metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 4050–4057. doi: 10.1172/JCI129194.
- Dallmeier, D., Larson, MG., Vasan, RS., Keaney, JF., Fontes, JD., Meigs, JB., ...& Benjamin, EJ. (2012). Metabolic syndrome and inflammatory biomarkers: A community-based cross-sectional study at the Framingham Heart Study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 4(1), 28. doi: 10.1186/1758-5996-4-28.
- Deng, Y., & Scherer, PE. (2010). Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1212(1), E1–E19. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05875.
- Ding, Y., Li, S., Ma, RL., Guo, H., Zhang, J., Zhang, M., ... & Guo, S. (2015). Association of HOMA-IR, adiponectin, and low-grade inflammation with the course of the metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry*, 48(7–8), 503–507. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.02.017.
- Dinu, M., Pagliai, G., Angelino, D., Rosi, A., Dall’Asta, M., Bresciani, L., ...& Sofi, F. (2020). Effects of popular diets on anthropometric and cardiometabolic parameters: An umbrella review. *Advances in Nutrition*, 11(4), 815–833. doi: 10.1093/advances/nmaa011.
- Esposito, K., Pontillo, A., Giugliano, F., Giugliano, G., Marfella, R., Nicoletti, G., & Giugliano, D. (2003). Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(3), 1055–1058. doi: 10.1210/jc.2002-021437.
- Feng, J., Lu, S., Ou, B., Liu, Q., Dai, J., Ji, C., ...& Ma, Y. (2020). The role of JNK signaling pathway in obesity-driven insulin resistance. *Diabetes*,

- Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 1399–1406. doi: 10.2147/DMSO.S243524.
- Fernandez-Garcia, J.C., Cardona, F., & Tinahones, F. J. (2013). Inflammation, oxidative stress and metabolic syndrome: Dietary modulation. *Current Vascular Pharmacology*, 11(6), 906–919. doi: 10.2174/15701611113116660118.
- Filková, M., Haluzík, M., Gay, S., & Šenolt, L. (2009). The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clinical Immunology*, 133(2), 157–170. doi: 10.1016/j.clim.2009.07.013.
- Frühbeck, G., Catalán, V., Rodríguez, A., Ramírez, B., Becerril, S., Salvador, J., ...& Gómez-Ambrosi, J. (2017). Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. *Scientific Reports*, 7(1), 6619. doi: 10.1038/s41598-017-06997-z.
- Gao, S., Tan, H., & Li, D. (2023). Oridonin suppresses gastric cancer SGC-7901 cell proliferation by targeting the TNF- α /androgen receptor/TGF- β signalling pathway axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 27(10), 2661–2674. doi: 10.1111/jcmm.17738.
- Gavril, O.I., Adam, C.A., Stamate, T.C., Gavril, R.S., Zota, M.I., Jigoranu, A.R., ...& Mitu, F. (2025). Fetuin-A as a link between dyslipidemia and cardiovascular risk in type 2 diabetes: A metabolic insight for clinical practice. *Biomedicines*, 2098. doi: 10.3390/biomedicines13092098.
- Gkrinia, E.M., & Belančić, A. (2025). The mechanisms of chronic inflammation in obesity and potential therapeutic strategies: A narrative review. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(5), 357. doi: 10.3390/cimb47050057.
- Hart, M.J., Torres, S.J., McNaughton, S.A., Milte, C.M. (2021). Dietary patterns and associations with biomarkers of inflammation in adults: A systematic review of observational studies. *Nutrition Journal*, 20(1), 1–14. doi: 10.1186/s12937-021-00721-2.
- Hirode, G., & Wong, R.J. (2020). Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011–2016. *JAMA*, 323(24), 2526–2528. doi: 10.1001/jama.2020.8182.

- Hotamisligil, GS. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867. doi: 10.1038/nature05485.
- Hu, H., Wang, S., Chen, C. (2024). Pathophysiological role and potential drug target of NLRP3 inflammasome in the metabolic disorders. *Cellular Signalling*, 122, 111320. doi: 10.1016/j.cellsig.2024.111320.
- Julibert, A., Bibiloni, MDM., Mateos, D., Angullo, E., Tur, JA. (2019). Dietary fat intake and metabolic syndrome in older adults. *Nutrients*, 11(8), 1901. doi: 10.3390/nu11081901.
- Kang, DR., Yadav, D., Koh, S. B., Kim, J. Y., Ahn, SV. (2017). Impact of serum leptin to adiponectin ratio on regression of metabolic syndrome in high-risk individuals: The arrang study. *Yonsei Medical Journal*, 339–346. doi: 10.3349/ymj.2017.58.2.339.
- Kıran, TR., Otlu, Ö., Karabulut, AB. (2023). Oxidative stres and antioxidants in health and disease. *Journal of Laboratory Medicine*, 1–11. doi: 10.1515/labmed-2022-0108.
- Ko, SH. (2010). The adiponectin/leptin ratio and metabolic syndrome in healthy Korean adult males. *Korean Diabetes Journal*, 220–226. doi: 10.4093/kdj.2010.34.4.220.
- Kreiner, FF., Kraaijenhof, JM., vonHerrath, M., Hovingh, GKK., vonScholten, BJ. (2022). Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Expert Review of ClinicalImmunology*, 377–389. doi: 10.1080/1744666X.2022.2050690.
- Lepretti, M., Martucciello, S., BurgosAceves, M., Putti, R., Lionetti, L. (2018). Omega-3 fatty acids and insulin resistance: Focus on theregulation of mitochondria and endoplasmic reticulum stress. *Nutrients*, 350. doi: 10.3390/nu10030350.
- Leu, SY., Tsang, YL., Ho, LC., Yang, CC., Shao, AN., Chang, CY., ...& Tsai, YS. (2023). NLRP3 inflammasome activation, metabolic danger signals, and protein binding partners. *Journal of Endocrinology*, 257(2). doi: 10.1530/JOE-23-0150.
- Lin, RS., Lee, FY., Lee, SD., Tsai, YT., Lin, HC., Lu, RH., ...& Lo KJ. (1995). Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: Relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal

- varices, and hyperdynamic circulation. *Journal of Hepatology*, 165–172. doi: 10.1016/0168-8278(95)80424-2.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., Sun, SC. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 17023. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23.
- Mah, E., Pei, R., Guo, Y., Ballard, KD., Barker, T., Rogers, VE., ... & Bruno RS. (2013). Gamma-tocopherol-rich supplementation additively improves vascular endothelial function during smoking cessation. *Free Radical Biology & Medicine*, 1291–1299. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.016.
- Marchiori, GN., Defagó, MD., Baraquet, ML., Del Rosso, S., Perovic, NR., Soria, EA. (2024). Interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and high-sensitivity C-reactive protein for optimal immunometabolic profiling of the life style-related cardiorenal risk. *Diagnosis*, 82–90. doi: 10.3390/diagnosis11010082.
- Martins, AD., Majzoub, A., Agawal, A. (2019). Metabolic syndrome and male fertility. *World Journal of Men's Health*, 113–127. doi: 10.5534/wjmh.180055.
- Mohammadian Khonsari, N., Baygi, F., Tabatabaei-Malazy, O., Mohammadpoor Nami, S., Ehsani, A., Asadi, S., Qorbani, M. (2023). Association of normal weight obesity phenotype with inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 1044178. doi: 10.3389/fimmu.2023.1044178.
- Monteiro, R., & Azevedo, I. (2010). Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators of Inflammation*, 289645. doi: 10.1155/2010/289645.
- Mruczyk, K., Cisek-Woźniak, A., Molska, M., Skoczek-Rubińska, A. (2025). The role of inflammatory markers in linking metabolic syndrome to cognitive decline in middle-aged women: A focus on TNF- α and IL-6. *Metabolites*, 186. doi: 10.3390/metabo15030186.
- Mukherjee, S., & Im, SS. (2025). Decoding health: Exploring essential biomarkers linked to metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus. *Biomedicines*, 359. doi: 10.3390/biomedicines13020359.

- Nishida, M., Moriyama, T., Sugita, Y., Yamauchi-Takahara, K. (2007). Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome. *Circulation Journal*, 1234–1238. doi: 10.1253/circj.71.1234.
- Nițulescu, IM., Ciulei, G., Cozma, A., Procopciuc, LM., Orășan, OH. (2023). From innate immunity to metabolic disorder: A review of the NLRP3 inflammasome in diabetes mellitus. *Journal of Clinical Medicine*, 6022. doi: 10.3390/jcm12186022.
- Noubiap, JJ., Nansseu, JR., Lontchi-Yimagou, E., Nkeck, JR., Nyaga, UF., Ngouo, AT., ...& Bigna, JJ. (2022). Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabete Research and Clinical Practice*, 109924. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109924.
- O’Neil, A., Shivappa, N., Jacka, FN., Kotowicz, MA., Kibbey, K., Hébert, JR. (2015). Pro-inflammatory dietary intake as a risk factor for CVD in men: A 5-year longitudinal study. *British Journal of Nutrition*, 2074–2082. doi: 10.1017/S0007114515003815.
- Padmalayam, I., & Suto, M. (2013). Role of adiponectin in the metabolic syndrome: Current perspectives on its modulation as a treatment strategy. *Current Pharmaceutical Design*, 5755–5763. doi: 10.2174/1381612811319320005.
- Pan, X., Wen, S. W., Bestman, PL., Kaminga, AC., Acheampong, K., Liu, A. (2020). Fetuin-A in metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoSOne*, 15(3), e0229776. doi: 10.1371/journal.pone.0229776.
- Pendyala, S., Walker, JM., Holt, PR. (2012). A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*, 1100–1101.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.01.03.
- Pilarski, Ł., Pelczyńska, M., Koperska, A., Seraszek-Jaros, A., Szulińska, M., Bogdański, P. (2023). Association of serum vaspin concentration with metabolic disorders in obese individuals. *Biomolecules*, 13(3), 508. doi: 10.3390/biom13030508.
- Quetglas-Llabres, MM., Monserrat-Mesquida, M., Bouzas, C., Llompart, I., Mateos, D., Casares, M., ...& Sudera A. (2023). Mediterranean diet

- improves plasma biomarkers related to oxidative stress and inflammatory process in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Antioxidants*, 833. doi: 10.3390/antiox12040833.
- Ramachandran, R., Manan, A., Kim, J., Choi, S. (2024). NLRP3 inflammasome: A key player in the pathogenesis of life style disorders. *Experimental & Molecular Medicine*, 1488–1500. doi: 10.1038/s12276-024-01282-3.
- Rehman, K., & Akash, MSH. (2016). Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? *Journal of Biomedical Science*, 87. doi: 10.1186/s12929-016-0303-y.
- Reilly, MP., Lehrke, M., Wolfe, ML., Rohatgi, A., Lazar, MA., Rader, DJ. (2005). Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 932–939. doi: 10.1161/01.CIR.0000155620.10387.43.
- Romeo, GR., Lee, J., Shoelson, SE. (2012). Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1771–1776. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.249928.
- Saklayen, MG. (2018). The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports*, 8. doi: 10.1007/s11906-018-0812-6.
- Sattiel, AR., & Olefsky, JM. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 1–4. doi: 10.1172/JCI92035.
- Shen, H., Huang, X., Zhao, Y., Wu, D., Xue, K., Yao, J., ...& Qiu, Y. (2022). The Hippo pathway links adipocyte plasticity to adipose tissue fibrosis. *Nature Communications*, 6030. doi: 10.1038/s41467-022-33740-7.
- Shivappa, N., Steck, SE., Hurley, TG., Hussey, JR., Hébert, JR. (2014). Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutrition*, 1689–1696. doi: 10.1017/S1368980013002115.
- Singh, V., Kaur, R., Kumari, P., Pasricha, C., Singh, R. (2023). ICAM-1 and VCAM-1: Gate keepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clinica Chimica Acta*, 117487. doi: 10.1016/j.cca.2023.117487.

- Soltani, S., Chitsazi, MJ., & Salehi-Abargouei, A. (2018). The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clinical Nutrition*, 542–550. doi: 10.1016/j.clnu.2017.03.006.
- Sperling, M., Grzelak, T., Pelczyńska, M., Bogdański, P., Formanowicz, D., Czyżewska, K. (2023). Association of serum omentin-1 concentration with the occurrence of central obesity and abnormal glucose tolerance. *Biomedicines*, 331. doi: 10.3390/biomedicines11020331.
- Srikanthan, K., Feyh, A., Visweshwar, H., Shapiro, JI., Sodhi, K. (2016). Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *International Journal of Medical Sciences*, 13(1), 25–34. doi: 10.7150/ijms.13662.
- Steppan, CM., & Lazar, MA. (2002). Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(1), 18–23. doi: 10.1016/S1043-2760(01)00522-7.
- Sweis, N., Jorgensen, J., Zeng, J., Choo-Kang, C., Zapater, J., Bedu-Addo, K., ...& Luke, A. (2025). The relationship between leptin-to-adiponectin ratio and HOMA-IR and metabolic syndrome in five African-origin populations. *International Journal of Obesity*, 49(2), 278–285. doi: 10.1038/s41366-024-01538-7.
- Szpakowski, P., Ksiazek-Winiarek, D., Turniak-Kusy, M., & Pacan, I. (2022). Human primary astrocytes differently respond to pro- and anti-inflammatory stimuli. *Biomedicines*, 10(11), 1769. doi: 10.3390/biomedicines10111769.
- Tan, H., Tong, Y., Chen, Z., Wu, W., Xu, S., Weng, J. (2023). Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1133557. doi: 10.3389/fendo.2023.1133557.
- Tan, L., Lu, X., Danser, A. J., Verdonk, K. (2023). The role of chemerin in metabolic and cardiovascular diseases. *Nutrients*, 15(13), 2878. doi: 10.3390/nu15132878.
- Tanti, JF., Ceppo, F., Jager, J., Berthou, F. (2013). Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin

- resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 3, 181. doi: 10.3389/fendo.2012.00181.
- Traber, MG., Buettner, GR., Bruno, RS. (2019). The relationship between vitamin C status, the gut-liver axis, and metabolic syndrome. *Redox Biology*, 21, 101091. doi: 10.1016/j.redox.2018.101091.
- Traber, MG., Mah, E., Leonard, S. W., Bobe, G., Bruno, RS. (2017). Metabolic syndrome increases dietary alpha-tocopherol requirements as assessed using urinary and plasma vitamin E catabolites: A double-blind, cross over clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 105(3), 571–579. doi: 10.3945/ajcn.116.138495.
- Troncoso, MF., Ortiz-Quintero, J., Garrido-Moreno, V., Sanhueza-Olivares, F., Guerrero-Moncayo, A., Chiong, M., ...& Lavandero, S. (2021). VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1867(11), 166170. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166170.
- Tsilchorozidou, T., Honour, JW., Conway, GS. (2003). Altered cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome: Insulin enhances 5 α -reduction but not the elevated adrenal steroid production rates. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(12), 5907–5913. doi: 10.1210/jc.2003-030240.
- Vandanmagsar, B., Youm, YH., Ravussin, A., Galgani, JE., Stadler, K., Mynatt, RL., ...& Dixit, VD. (2011). The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature Medicine*, 17(2), 179–188. doi: 10.1038/nm.2279.
- Wang, M., Liu, J., Zhang, Z., Zhang, H., Wang, N., Chen, X., ...& Chi, S. (2022). Effects of dietary intervention on inflammatory markers in metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 9, 846591. doi: 10.3389/fnut.2022.846591.
- Wu, H., & Ballantyne, CM. (2017). Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 43–54. doi: 10.1172/JCI8883.
- Wu, H., & Ballantyne, CM. (2020). Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circulation Research*, 126(11), 1549–1564. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315896.

- Wu, Q., Luo, Y., Lu, H., Xie, T., Hu, Z., Chu, Z., ... & Luo, F. (2024). The potential role of vitamin E and the mechanism in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease. *Foods*, 13(6), 898. doi: 10.3390/foods13060898.
- Wueest, S., & Konrad, D. (2020). The controversial role of IL-6 in adipose tissue on obesity-induced dysregulation of glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 319(6), E607–E613. doi: 10.1152/ajpendo.00168.2020.
- Xu, H., Li, X., Adams, H., Kubena, K., Guo, S. (2018). Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 128. doi: 10.3390/ijms20010128.
- Zafar, U., Khaliq, S., Ahmad, HU., Lone, K. P. (2019). Serum profile of cytokines and their genetic variants in metabolic syndrome and healthy subjects: A comparative study. *Bioscience Reports*, 39(2), BSR20181202. doi: 10.1042/BSR20181202.
- Zahedipour, F., Hosseini, S. A., Henney, NC., Barreto, GE., Sahebkar, A. (2022). Phytochemicals as inhibitors of tumor necrosis factor alpha and neuroinflammatory responses in neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, 17(7), 1675–1687. doi: 10.4103/1673-5374.337050.
- Zhao, S., Jiang, J., Jing, Y., Liu, W., Yang, X., Hou, X., Gao, L., Wei, L. (2020). The concentration of tumor necrosis factor- α determines its protective or damaging effect on liver injury by regulating YAP activity. *Cell Death & Disease*, 11(1), 70. doi: 10.1038/s41419-020-2302-6.
- Zhao, X., Niu, Y., Zhao, XL., Ruan, HJ., Xiang, Y., Wang, LY., ...& Tang, Q. Y. (2023). Associations between serum TNF- α , IL-6, hs-CRP and GLMD in obese children and adolescents: A cross-sectional study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 16, 3915–3923. doi: 10.2147/DMSO.S416007.

BÖLÜM 7

AKUT GASTROENTERİTLER

Uz. Dr. Metin ÖZSOY¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17359099>

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi ,Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara , Türkiye.
mozsoy@ada.net.tr, Orcid ID: 0000-0003-1515-8129

Giriş

Gastroenterit, enterit veya gastroenterokolit olarak da bilinen, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma ve ishal olarak kendini gösteren mide ve bağırsakların enfeksiyonudur (College of Registered Nurses of Saskatchewan 2022).

İshal, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yapılan çalışmalar, 2010 yılında ishallerli hastalıkların dünyada 1,4 milyon ölüme neden olduğunu düşündürmektedir. En büyük etkisi, gelişmekte olan ülkelerdeki 5 yaşın altındaki çocuklarda olup, en yaygın üçüncü ölüm nedenidir. İshalden kaynaklanan ölüm, sanitasyondaki gelişmeler, oral rehidratasyon sıvılarının yaygın kullanımı ve rotavirüse karşı aşılamanın yaygınlaşmasıyla azalmıştır. Bununla birlikte, ishallerli hastalıklar önemli morbiditeye neden olmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki çocuklarda ishallerli hastalıkların yılda çocuk başına 2,9 olduğu Yılda toplam 1,7 milyar ishal vakası görüldüğü hesaplanmaktadır. Okullar, konutlar ve yolcu gemileri gibi kapalı ve yarı kapalı topluluklar ishal salgınları için riskli ortamlardır (Syndromes of Enteric Infection La Rocque RC, Calderwood SB, 2015).

Klinik

Gastroenterit, bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısına neden olan bulaşıcı bir hastalıktır. (Kumari, Hema & Kumar, Kaushalendra & Kumar, Gaurav & Sharma, Neha. (2022)) Gastroenterit belirtileri, mukozal yüzeydeki enfeksiyonla, bağırsağın doğrudan invazyonuyla ve/veya bakteriyel toksinlerin mukoza hücreleri, merkezi veya enterik sinir sistemleri üzerindeki etkisinden kaynaklanır. Sistemik semptomlar, bakterilerin kan dolaşımı yoluyla yayılması, üretilen toksinlerin sistemik etkileri ve/veya enfeksiyona karşı konakçının yanıtı sonucu gastrointestinal enfeksiyonla ilişkili olarak ortaya çıkabilir (Syndromes of Enteric Infection La Rocque RC, Calderwood SB, 2015) . Gastroenterit akut veya kronik olabilir ve bakteriler, virüsler, parazitler, bağırsak mukozasında yaralanma, inorganik toksinler (sodyum nitrat), organik toksinler (mantarlar, kabuklu deniz ürünleri) ve ilaçlardan kaynaklanabilir. Kronik nedenler arasında gıda alerjileri ve intoleransları, stres ve laktaz eksikliği bulunur (College of Registered Nurses of Saskatchewan 2022). Akut gastroenterit vakalarının çoğu akut başlangıçlı ishal olarak ortaya çıkar. İshal genellikle anormal derecede sıvı veya şekilsiz dışkının artan miktar ve sıklıkta geçişi olarak tanımlanır. İshal, bir enfeksiyon kaynağından kaynaklandığında

ve bulantı, kusma ve karın ağrısına eşlik ettiğinde enfeksiyöz ishal olarak adlandırılır. İshal, çoğu enfeksiyöz ishalde olduğu gibi 14 gün veya daha az sürerse akut olarak tanımlanır. (Kim YJ, et al 2019)

İshal kliniği hafif ,orta, şiddetli dehidratasyon şeklinde olabilir.Hafif dehidratasyon,vücut ağırlığının %5 ten daha azının kaybı olarak tanımlanır. Orta derecede dehidratasyon (%6 ila %10 vücut ağırlığı kaybı) ve kan basıncı ve zihinsel durum rehidratasyon tedavisine başladıktan sonraki bir saat içinde normal aralıktaki sabitlenmezse söz konusu olur. Şiddetli dehidratasyon (vücut ağırlığının %10'undan fazla kaybı) ile birlikte aşağıdaki semptomlardan her hangi birinin varlığı;

- yüksek ateş ve akut olarak hasta görünme;
- taşikardi;
- hipotansiyon;
- şiddetli baş ağrısı;
- dışkıda kan veya mukus;
- şiddetli karın ağrısı;
- karın şişkinliği;
- bağırsak seslerinin olmaması.
- değişen zihinsel durum;
- yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar; ve/veya şiddetli kusma, yakından izlem gerektirir.

Akut Gastroenterit Nedenleri

Enfeksiyona bağlı ya da enfeksiyon dışı etkenler olabilir. Çoğunlukla bulaşıcı bir etkenden kaynaklanır. En yaygın bulaşma yolu, kontamine yiyecek veya sudan fekal-oral yoldur (College of Registered Nurses of Saskatchewan 2022)

Bakteriler, parazitler ve virüslerden kaynaklanabilir. Bunlar arasında toksinleriyle gastrointestinal sistemin sekresyon sistemini bozanlar olarak *S. aureus* ,*Bacillus cereus* ,*Clostridium perfringens* ,*Vibrio parahemoliticus* ,*vibrio cholera* ,*Enterotoksijenik Ecoli* sayılabilir. *Shigella türleri* ,*Enteroinvazif E coli* ,*salmonella Camphylobacte rjejuni* ,*Yersinia enterocolitica* ,*Plesiomanas shigelloides* bağırsak duvarında invazyon yaparak ishale neden olurlar. *Giardia* ve *Entamoeba histolitica* gibi parazitler , AIDS gibi immünyetmezliklerde *cryptosporoideum* , *cyclospora* , *microsporidia* ishal nedeni olabilir.Ayrıca,

viral etkenler olarak *rotavirüs*, *noro virüs*, *calici virüs*, *adenovirüsler* de sayılabilir. (Söyletir G, Ülger N, 2008)

Bakteriyel patojenler vakaların yaklaşık %30 ila %80'ine neden olur.

Akut gastroenterit ayrıca beslenme faktörleri, ilaçlar ve metabolik faktörlerden de kaynaklanabilir: Enfeksiyona bağlı olmayan nedenler arasında ;alınan bir gıda ,alkol, aşırı yemek, laksatif kullanımı kahve, çay, kafein içeren gazlı içecekler, antiasitler, antibiyotikler, enfeksiyöz olmayan bağırsak hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, malignensi, malabsorbsiyon sendromları, hipertiroidi, diabetes mellitus da ishal tablosu oluşturabilirler. (College of Registered Nurses of Saskatchewan 2022, Ulutan F, 2008)

Tanı

Hastalığın tanısında hastadan alınan öykü yol gösterici olacaktır. Kuluçka süresi ;etkene göre kuluçka süresi 1 saatten 16 saat ve daha uzun süre olabilmektedir. .Ateş; bağırsak duvarına invazyonla enterit oluşturan etkenler ateşle birlikte seyredecektir.Dışkının görünümü, miktarı kıvamı,kan ve mukus içerip içermediği,dışkılama sayısı önemli ipuçları sağlayacaktır. Dışkılama sayısı çok dışkı miktarı az ise kolon kaynaklı, tersi ise ince bağırsak kaynaklı olduğu düşünülebilir.İshalin süresi tanıda önemlidir. 10 günden uzun ishal paraziter kaynaklı olduğunu düşündürür, ayrıca tüberküloz veya enfeksiyon dışı nedenler de akla gelmelidir.Yenilen besinin türü sorgulanmalıdır.örneğin, dondurma, sütlü tatlılarda *S.aureus* akla gelirken, tavuk yumurta gibi ürünlerde salmonella türleri,işlenmiş et ürünlerinde *C.perfringens* akla getirilmelidir.çiğ ve az pişmiş deniz ürünlerinde *V. Parahemoliticus* pilav alımında *B. cereus* düşünülmelidir.. Bunular dışında antibiyotik ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Son günlerde yolculuk yapıp yapmadığı da sorgulanmalıdır (Ulutan F, 2008) .

Dışkı örneği plastik kaba alınır, en kısa zamanda en geç bir saatte laboratuvara ulaştırılır. Cary blair gibi taşıma besi yerleri kullanılabilir. *Shigella* gibi bazı etkenler ph değişimine dayanıksız olduğundan hasta yatağı başında hastadan örnek alınarak ekim yapılmalıdır. Örneği alınamıyorsa rektal çubuk kullanılabilir.Taşıma besi yeri kullanılır.Makroskobik inceleme ile kötü kokulu yağlı dışkı giardiasisi, kanlı mukuslu örnek enflamasyonla seyreden enfeksiyonu ,sulu ve hücre içermeyen örnek ise *V.cholera*, *enterotoksijenik E coli* ve viral gastroenteritleri akla getirir.Lam lamel arası incelemede lökositler ve eritrositler aranır. Metilen mavisi ve gram boyama yapılır. Bu boyama ile

Camphylobacter, *C. difficle*, *S. aureus* görülebilir. Aside dirençli boyama ile *cryptosporoideum*, *isospora*, *mycobacterium*lar gözlenebilir. Karanlık alan mikroskopisi ile *V. cholera* görülebilir. Viral etkenler için elektron mikroskopi kullanılır. Rutin kültürler *salmonella*, *shigella*, *camphylobactere* yöneliktir. EHEC ve *C. difficle* gibi Toksinleriyle ishal oluşturan etkenler için ticari kitler mevcuttur. Parazit yumurta ve kistlerini araştırmak için örnek kısa sürede değerlendirilmelidir. Lam lamel arası incelemede amip ve giardialar, Lugol boyama ile kistler araştırılır. Viral etkenler için EIA kullanılabilir. (Söyletir G, Ülger N, 2008)

Tedavi

Genellikle akut gastroenterit kendiliğinden iyileşir ve antibiyotik tedavisi gerektirmez. Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı antibiyotik ilişkili ishale veya diğer komplikasyonlara neden olabilir ve ayrıca uzun vadede antibiyotik direncine yol açabilir. Akut sulu ishal genellikle viral etiyolojiye (*norovirüs*, *rotavirüs* ve *adenovirüs*) bağlıdır. Bakteriyel etiyolojiye sahip olsa bile, semptomlar genellikle tedavi olmaksızın kendiliğinden düzelir ve tedavi semptomların süresini kısaltmaz. Antibiyotiklerin yan etkileri, maliyeti ve antibiyotik direnci göz önüne alındığında, antibiyotik tedavisi çok fazla fayda sağlamaz. Bu nedenle, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar da dahil olmak üzere özel durumlar dışında antibiyotik tedavisi önerilmez. (Kim YJ, et al 2019)

Rehidratasyon, gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinin temelini oluşturur. Vakaların büyük çoğunluğu, dehidratasyon oral rehidratasyon tuzları (ORS) ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Bu amaçla, 75 mEq/L sodyum ve 75 mmol/L glikoz içeren düşük ozmolariteli bir ORS solüsyonu, DSÖ ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) tarafından resmi olarak önerilmektedir. İshali olanlara genellikle kolay sindirilebilen gıdalardan oluşan bir diyet önerilirken, randomize çalışmalar çocuklarda beslenmeye devam edilmesini önermektedir. Şiddetli dehidratasyonu olan yetişkinlere intravenöz sıvı verilir. Laktatlı Ringer solüsyonu veya %5 dekstrozu Laktatlı Ringer solüsyonu olmazsa, normal salin de kullanılabilir. Normal salinin dezavantajı olarak, kayıpları telafi için potasyum veya asidozu düzeltmek için baz içermemesidir. Akut bakteriyel gastroenteritte antimikrobiyal kullanımı patojene bağlıdır. Bazı patojenler için, antimikrobiyal tedavinin semptom ve komplikasyonların süresini kısalttığı gösterilmiştir; örneğin *Shigella*, *V.*

cholerae, ve *ETEC* enfeksiyonlarında orta veya şiddetli hastalıkta antibiyotikler önerilmektedir. *Campylobacter* gibi diğer patojenlerin tedavisinde, semptomların süresinde 1-3 günlük bir azalma olduğunu gösterilmiştir. Antibiyotikler yaşlılar, gebeler veya bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler gibi ciddi hastalığı olan veya ciddi hastalık riski taşıyan kişilere önerilmektedir. Tifo dışı *Salmonella* enfeksiyonunda antimikrobiyal tedavinin hastalığın süresi üzerinde etkisi yoktur ve organizmanın dışkıda taşınmasını uzatabilir. Bu nedenle, özellikle şiddetli hastalık durumunda, 50 yaşın üzerindeki hastalar (önceden var olan aterosklerotik plağın bakteriyemi yayılımı nedeniyle mikotik anevrizma riski altında olanlar), 12 aylıktan küçük bebekler (*Salmonella* menenjit riski altında olanlar), kalp veya eklem protezi olan ve bakteriyemi yayılımı riski altında olan bireyler, terme yakın gebeler ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler dışındaki hastalarda antibiyotik verilmemelidir. Son olarak, *STEC* enfeksiyonu tedavisinin çoğu kişide semptomların süresi veya şiddeti üzerinde bir etkisi yoktur ve bazı antimikrobiyal ajanların, özellikle 10 yaşın altındaki çocuklarda, Shiga toksini indüksiyonu yoluyla hemolitik üremik sendrom riskini artırma riski olduğu gösterilmiştir. (Syndromes of Enteric Infection La Rocque RC, Calderwood SB, 2015) İshal hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Hafif ishal katlanılabilir olarak tanımlanır ve günde üç veya daha az gevşek dışkılama ile karakterizedir; hastalar yolculuk yapabilir veya planlandığı gibi diğer aktivitelere katılabilirler. Orta dereceli ishal ise günde dört veya daha fazla dışkılama ile karakterizedir ve hastaların seyahat veya aktivite planları ishal nedeniyle bozulur. Şiddetli ishal, günde altı veya daha fazla bağırsak hareketi olarak tanımlanır ve günlük aktiviteleri engeller ve planlanan seyahatleri veya diğer aktiviteleri engeller. Tüm kanlı ishaller şiddetli olarak tanımlanır. Orta şiddetteki seyahat ishali için ampirik antibiyotik tedavisi kullanıldığında, tedavinin ishal süresini ortalama 1,5 gün ve şiddetli seyahat ishali için 16 - 30 saat azalttığı bulunmuştur. *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* ve *STEC*, akut kanlı ishale neden olan en yaygın patojen bakterilerdir. Çok sayıda randomize kontrollü çalışma, bu hastalarda ampirik antibiyotik tedavisinin, plasebo tedavisine kıyasla semptomların süresinde bir günlük bir azalmaya yol açtığını göstermiştir. Ancak antibiyotik tedavisi, *Salmonella*'nın atılma süresini uzatır ve ayrıca florokinolon dirençli *Campylobacter*'in atılımına da neden olabilir. Antibiyotik kullanımının açıkça yararlı olduğunu destekleyen bir kanıt bulunmamasına rağmen, şu öneriler sunulmuştur: Kanlı

veya mukuslu dışkı ve ateş veya Şigeloz semptomları (sık görülen az miktarda kanlı ishal, kramp tarzında karın ağrısı ve tenesmus) mevcutsa ve seyahat ishali ile birlikte 38,5°C'nin üzerinde yüksek ateş veya septik bulgular varsa antibiyotik kullanımı düşünülebilir.

Akut enfeksiyöz diyarenin ampirik tedavisi için antibiyotik seçimi, hastanın seyahat ettiği yerel topluluklardaki veya bölgelerdeki patojenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Siprofloksasin ve levofloksasin dahil olmak üzere florokinolon antibiyotikler birinci basamak tedavi olarak önerilmiş olsa da, bu antibiyotiklere karşı direnç son zamanlarda artmıştır. Ayrıca, florokinolon antibiyotiklerin tendinit, tendon kopması, periferiknöropati ve merkezi sinir sistemi yan etkileri gibi ciddi yan etki riskleri nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Bazı bölgelerde, *Campylobacter*'in florokinolon direnci nedeniyle azitromisin gibi makrolidler önerilmektedir. Avrupa'da 2012 yılında, *Campylobacter* enfeksiyonları tifo dışı *Salmonella* enfeksiyonlarından üç kat daha yaygındı ve *Campylobacter*'de siprofloksasin direncinin bazı Avrupa ülkelerinde %44'e kadar yükselmiştir.. *Campylobacter*'in florokinolon direncinin Meksika'da (%56) ve Tayland'da (%92'den fazla) yüksek olduğu bildirildi. *Campylobacter*'in yaygın olduğu ve florokinolona karşı yüksek direnç gösterdiği bölgelerde ampirik antibiyotik tedavisi için azitromisin de dahil olmak üzere makrolidler düşünülebilir.

Bir çalışmada, *Salmonella* türleri %13,5'i, *Campylobacter* türleri ise %6,1'i saptanmıştı. Ayrıca, *Campylobacter*'in %29'unun florokinolonlara dirençli olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, *Campylobacter* 'de florokinolon direncindeki artış dikkate alınmalı ve azitromisin gibi makrolidlerin kullanımı da göz önünde bulundurulmalıdır. Rifaksimin, emilmeyen bir rifamisin türevidir olduğundan, nispeten güvenli olup semptomların süresini kısaltmıştır ve etkileri florokinolonların etkilerine benzerdir. *E. coli*'ye karşı etkili olup *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Shigella* gibi invaziv bakterilere karşı daha az etkilidir. Bu nedenle, rifaksimin invaziv bakterilerin yaygın olduğu bölgelerde veya invaziv bakterilerle şüpheli enfeksiyonu olan hastalarda (kanlı ishal) önerilmez.

Yapılan çalışmalarda, florokinolon ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMX) antibiyotiklerinin Shiga toksininin salgılanmasının artırdığı gözlenmiştir; ancak fosfomisin, azitromisin ve rifaksimin Shiga toksininin atılımını artırmamıştır. STEC hastalarına ilişkin yapılan çalışmalar antibiyotik

kullanımı ile hemolitik üremi sendromu arasında anlamlı bir korelasyon göstermemiştir. Ancak, bazı çalışmalarda, antibiyotik kullanıldığında hemolitik üremi sendromu riski iki katına çıkmıştır. Bu nedenle, STEC enfeksiyonu şüphesi olan kanıtlanmış hastalarda antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Ampirik antibiyotik tedavisi için, çoğu basit vakada tek uygulama veya üç günlük rejim önerilir. Bir çalışma, *Shigella dysenteriae*'nin neden olduğu gastroenteritte beş günlük rejimin tek uygulama veya üç günlük rejimden daha etkili olduğunu göstermiştir.

Campylobacter gastroenteritinin semptomlarının süresinde antibiyotik tedavisiyle önemli azalmalar gösterilmiştir. Florokinolon veya makrolid tedavisinin semptomların süresini 1,32 gün kısaltmaktadır. Azitromisin, ishal vakalarında bakteri atılımını azaltmada siprofloksasinden daha etkilidir; Antibiyotik kullanımı, tifo dışı salmonellozda tekrarlamayı artırdığı ve bakteri atılımını uzattığı için çoğu vakada önerilmemektedir. *Salmonella* enteriti olan pediatrik hastalarda, ampisilin veya amoksisilin ile tedavi edilen vakaların %53'ünde bakteriyolojik tekrarlamaya gözlemlenmiştir. Ayrıca, bakteriyolojik tekrarlamaya gösteren hastaların %38'inde semptomatik tekrarlamaya görülmüştür. Bu hasta grubunda antibiyotik tedavisinin bağırsak florasına zarar verdiği görünmektedir. Antibiyotik tedavisi sağlıklı olan yetişkin tifo dışı salmonelloz hastalarında semptomatik iyileşme ve süre açısından anlamlı bir fayda sağlamamaktadır. Bakteriyemi riski ve gastrointestinal enfeksiyondan kaynaklanan komplikasyon riskinin yüksekse antibiyotikler kullanılabilir. Tifo dışı *Salmonella* analizinde ampisilin, nalidiksik asit, siprofloksasin ve TMP/SMX'e karşı direnç sırasıyla %49, %50, <%1 ve %8 olarak bulundu. Şigelloz için azitromisin, siprofloksasin veya seftriakson kullanımı önerilir. TMP/SMX veya ampisiline yüksek bir direnç oranı bildirilmiştir. 1999-2000 yıllarında Jeollanam-do'da izole edilen *Shigella sonnei* suşunda trimetoprim, sülfonamid, nalidiksik asit ve ampisiline direnç sırasıyla %100, %99, %70 ve %49 iken, sefotaksim veya siprofloksasine direnç gözlenmemiştir . İshal önleyici ilaçlar arasında bağırsak hareketleri inhibitörleri, adsorbanlar ve bağırsak salgı inhibitörleri bulunur. Bağırsak salgı veya hareketlilik inhibitörleri, orta şiddette semptomları olan akut enfeksiyöz ishal hastalarının semptomatik iyileşmesi için ishal sıklığını veya süresini azaltırlar. Bağırsak salgı inhibitörlerinden bizmut subsalisilatlar, akut ishalde 24 saat içinde ishal sıklığını azaltır ve mide bulantısı ve karın ağrısını iyileştirir. Seyahat ishali

semptomlarını iyileştirirler ve özellikle ETEC enterit semptomlarını önlerler.. Racecadotril, bağırsak hareketliliğini etkilemeden ishali azaltan bir salgı inhibitörü olan enkefalinaze özgü bir inhibitördür. Pedyatrik hastalarda etkilidir ve yetişkinlerde akut ishalde loperamide benzer etkilidir. Loperamid, hareketini azaltır ve emilimi teşvik eder. Ayrıca, bağırsak mukoza salgısının salgılanmasını da baskılar. İshal süresini, sulu ishalin miktarını ve sıklığını azaltır. Özellikle 3 yaşından küçük, beslenmesi zayıf, orta veya şiddetli dehidratasyonu olanlarda, sistemik semptomları olanlarda ve kanlı ishali olanlarda yan etkilerin tedavi etkilerinden daha ağır bastığı bildirilmiştir. Yan etkiler arasında bağırsak tıkanıklığı, karın şişkinliği, uyuşukluk ve hatta ölüm bulunur. Loperamid, seyahat ishalinin hızlı semptomatik iyileşmesi için antibiyotiklerle birlikte kullanılabilir. Semptomları azaltır ve yan etki bildirimlerinin az olması nedeniyle nispeten güvenlidir. Güvenlik açısından, iki grup arasında önemli bir yan etki olmaksızın anlamlı bir fark görülmedi. Loperamid akut ishalde kullanıldığında kabızlık , Şiddetli bağırsak iltihabında kullanıldığında megakolon ortaya çıkabilir ve semptomların süresi uzayabilir. Bu nedenle, megakolon olasılığı varsa veya şiddetli iltihaplı yanıtlar nedeniyle ateş devam ediyorsa loperamid kullanılmamalıdır. Özellikle *C. difficile* veya *C. perfringens*'in neden olduğu enteritlerde, toksikmegakolon veya bağırsak genişlemesine yol açabileceğinden loperamid kullanılmamalıdır. Loperamid uygun antibiyotik tedavisi olmaksızın tek başına kullanıldığında yan etkiler daha yaygındır.

Kaolin, pektin, kömür ve attapulgit gibi adsorbanlar enfeksiyöz ishalde önerilmez. Probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında konakçı için faydalı olan canlı mikroorganizmalardır. Akut enfeksiyöz ishalde faydalı bakterilerin uygulanması zararlı bakterilerin çoğalmasını baskılar ve böylece akut enfeksiyöz ishali tedavi eder veya önler. Akut bakteriyel ishali olan pediatrik hastalarda akut enfeksiyöz ishalin süresini ve sıklığını azaltırlar. En sık kullanılan probiyotikler *Lactobacillus GG* ve *Saccharomyces boulardii* olmuştur. Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin akut enfeksiyöz ishalin süresini kısalttığı bulunmuştur. Probiyotiklerin çok az yan etkiye sahip güvenli olduğu bilinmektedir ancak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda probiyotiklerden kaynaklanan fungemi veya bakteriyemi vakaları bildirildiğinden yine de dikkatli olunmalıdır. Doza bağlı etkiler üzerine araştırmalar yetersizdir ve sonuçlar doz ve tedavi etkileri arasında bir korelasyon olmadığını göstermiştir.

Ancak, farklı dozlarda probiyotik uygulanan altı çalışmadan beşinde, dışkıda doza bağlı probiyotik artışı gözlemlenmiş ve bu da dışkıda bir iyileşme olduğunu göstermektedir. Akut enfeksiyöz ishalde tek ve kombine tedavinin karşılaştırılması konusunda da araştırma eksikliği vardır. Yetişkinlerde akut enfeksiyöz ishali son seyahatler bağlamında değerlendirmek için araştırmalar yürütülmüş olsa da, farklı araştırma ortamları, probiyotik suşlarındaki değişkenlik ve kısa takip süresi nedeniyle sonuçları yorumlamak zordur. Dahası, iki meta-analiz, Seyahat ishaline karşı önleyici etkinlik göstermiş olsa da, probiyotiklerin profilaktik kullanımı önerilmemektedir. (Kim YJ, et al 2019)

Akut Enterik Enfeksiyonun Komplikasyonları olarak, Dehidratasyon. Metabolik asidoz, Karbonhidrat intoleransı ve elektrolit bozuklukları (hipernatremi, hiponatremi, hipokalemi), yineleyen enfeksiyona yatkınlık, gıda intoleransı, hemolitik üremik sendrom, iatrojenik ilişkili komplikasyonlar, IBD ile akut gastroenterit arasındaki ilişki, ölüm. sayılabilir. (Kumari, Hema & Kumar, Kaushalendra & Kumar, Gaurav & Sharma, Neha. (2022)

Akut gastroenterit atağı sırasında oluşan komplikasyonlar, psödoapandisit sendromu veya altta yatan inflamatuvar bağırsak hastalığının alevlenmesi gibi gastrointestinal sistemde ortaya çıkabilir veya organizmanın bakteriyemik yayılımı veya bakteriyel toksinin sistemik etkisi nedeniyle gastrointestinal sistem dışında, hemolitik üremik sendrom gibi belirgin olarak ortaya çıkabilir. *Shigella* enfeksiyonu nedeniyle hastaneye kaldırılan 15 yaşından küçük çocukların yüzde 5 ila 10'unda nöbet gelişir. Gastroenterit komplikasyonları, genellikle enfeksiyona karşı verilen immünolojik yanıtın bir sonucu olarak, akut hastalıktan sonraki bir zamanda da ortaya çıkabilir. *Campylobacter*, *Shigella flexneri*, tifo dışı *Salmonella*, *Yersinia* ve ara sıra STEC enfeksiyonundan sonra hastaların küçük bir kısmında görülen enfeksiyon sonrası özellikle HLA-B27 pozitif olan kişilerde reaktif artrit gelişebilir. C. jejuni enfeksiyonundan sonra görülen ve GM1 ganglioside veya GQ1b ile çapraz reaksiyon gösteren antikörlerin bir sonucu olan Guillain-Barré sendromu da başka bir komplikasyondur. Enterik patojenler, ishal semptomları olmayan kişiler tarafından, akut ishal hastalığından iyileşmeden sonra haftalarca asemptomatik atılabilir. Bunlar arasında tifo dışı *Salmonella*, *C. jejuni*, *norovirüs* ve nadiren *Shigella* bulunur. Bazı kişiler, yaş veya genotipe bağlı olarak, belirli patojenlerle semptomatik veya şiddetli ishal enfeksiyonuna

karşı doğal olarak daha az duyarlıdır. Benzer şekilde, sağlıklı bebekler, hastalık belirtisi olmaksızın *C. difficile*'nin toksijenik suşlarını taşıyabilir.

Korunma

İshalli hastalıklar, toplum içinde ve kişiden kişiye organizmaların yayılmasını sınırlamaya odaklanan çeşitli önlemlerle önlenabilir. İshalli hastalıklar fekaloral yolla yayıldığı için, el yıkama enterik patojenlerin bulaşmasında karşı önemli bir engeldir. Yapılan çalışmalar sabunla el yıkamanın ishalli hastalıklara yakalanma riskini %42 ila %47 oranında azalttığını göstermektedir. İçme suyunun mikrobiyal kalitesini iyileştirme yöntemleri kaynağa veya evde uygulanabilir. Su kaynağı olarak korumalı kuyular, sondaj delikleri veya umumi musluklar bulunur; Ev içinde iyileştirilmiş su depolama veya klorlama, güneş dezenfeksiyonu, filtrasyon veya kombine flokülasyon ve dezenfeksiyon gibi su arıtma yaklaşımları yer alır. İçme suyunun mikrobiyal kalitesini iyileştirmeye yönelik müdahalelerin ishalin önlenmesinde etkili olması beklenir. Toplum kaynaklı bakteriyel gastrointestinal enfeksiyonların çoğu gıda kaynaklıdır. Gıda kaynaklarının bakteriyel kontaminasyon izlenir ve bu tür bir kontaminasyon tespit edildiğinde piyasadan kaldırılır. Bakterilerin çoğalmasını önlemek için gıdalar uygun şekilde soğutulur ve mevcut bakterilerin öldürülmesini sağlamak için önerilen sıcaklıklarda pişirilir. Yiyecek hazırlayanlar, pişmemiş gıda ürünlerine dokunduktan sonra, yiyeceklerin hazırlandığı yüzeyleri temizledikten sonra ve dışkılamadan sonra ellerini yıkamalıdır. Yiyecek hazırlayanlar, ishalli bir hastalığın belirtileri ortadan kalkana ve dışkı kültürleri negatif çıkana kadar işe alınmamalıdır. Gastrointestinal sistemin mukozal yüzeylerindeki enfeksiyonlar için aşılar, sistemik enfeksiyonlara karşı aşılar kadar etkili veya kalıcı değildir ve bu aşıların bulunabilirliği daha sınırlıdır. Aşıların etkili olduğu ve kullanımının onaylandığı üç gastrointestinal enfeksiyon vardır. Pentavalan rotavirüs aşısı, rutin kullanım için önerilir ve sırasıyla 2, 4 ve 6. aylarda üç doz uygulanmıştır. Monovalan rotavirüs aşısı alternatif olarak önerilir , 2 ve 4. aylarda iki doz uygulanmaktadır. Çocuklarda rotavirüs enfeksiyonuyla ilişkili morbidite üzerinde önemli bir etkisi mevcuttur. İki oral kolera aşısı kullanıma hazırdır. Biri, kolera toksininin B alt birimi ile desteklenen, oral, tam hücreli, öldürülmüş *V. cholerae* O1 aşısıdır. İkincisi, destek B alt birimi olmaksızın oral, tam hücreli, öldürülmüş *V. cholerae* O1 ve O139 aşısıdır. Bu aşılar yaşa

bağlı olarak iki veya üç doz halinde verilir ve aşılamaadan sonra 2 ila 3 yıla kadar orta ve şiddetli hastalığa karşı %60 ila %85 arasında koruyucu etkinlik sağlar. Bu aşılaların 2 yaşından küçüklerde etkinliği düşüktür. Ağızdan uygulanan kolera iki dozu, birkaç ay sonra meydana gelişen bir kolera salgınında %78 oranında koruyucu etkinlik sağlamıştır. Tifo aşılmasına yönelik iki güncel yaklaşım vardır: üç doz halinde verilen ve sonraki 3 yıl boyunca yaklaşık %50 oranında koruyucu etkinlik sağlayan ağızdan uygulanan, canlı, zayıflatılmış Ty21a aşısı; ve tek dozda verilen ve sonraki 2 yıl boyunca yaklaşık %60 koruyucu etkinlik sağlayan parenteral bir Vipolisakkarit aşısı. Gastrointestinal enfeksiyonlar için bir dizi aşı geliştirilmektedir veya yakın gelecekte kullanıma sunulabilir. İntranazal olarak verilen virüs benzeri partiküllerden oluşan bir norovirüs aşısının, vahşi tip norovirüs ile sonraki mücadeleden sonra koruyucu etkinliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır. Vipolisakkaritin bir protein taşıyıcıya konjuge edildiği bir S. entericaTyphi aşısı, tek başına polisakkarit aşısına göre etkinliği artırmaktadır ancak henüz klinik kullanım için üretilmemiştir veya kullanıma sunulmamıştır (Syndromes of Enteric Infection La Rocque RC,Calderwood SB,2015).

Kaynaklar

- Acute Gastroenteritis: Adult Gastrointestinal Clinical Decision Tools for RNs with Additional Authorized Practice [RN(AAP)s] College of Registered Nurses of Saskatchewan Effective Date: June 9, 2022
- Syndromes of Enteric Infection La Rocque RC, Calderwood SB İn Mandell GL, Benneth J. Dolin R (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases(8th edition) Philadelphia Elsevier 2015 1238-47
- Kumari, Hema & Kumar, Kaushalendra & Kumar, Gaurav & Sharma, Neha. (2022). Acute Gastroenteritis: Its Causes, Maintenance, And Treatment. 10.47750/pnr.2022.13.S08.666.
- Kim YJ, Park KH, Park DA, Park J, Bang BW, Lee SS, Lee EJ, Lee HJ, Hong SK, Kim YR. Guideline for the Antibiotic Use in Acute Gastroenteritis. Infect Chemother. 2019 Jun;51(2):217-243. <https://doi.org/10.3947/ic.2019.51.2.217>
- Söyletir G, Ülger N, Enfeksiyon hastalıklarında Tanı. içinde Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.3 baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2008 115-46
- Ulutan F, Akut ishalli hastaya yaklaşım. İçinde Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2008 115-46

BÖLÜM 8

GENETİK TANIDA YAPAY ZEKÂ UYGULAMALARI MEVCUT DURUM VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Dr. Öğr. Üyesi Çağrı DOĞAN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17359166>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü Ordu, Türkiye.
mdgencagri@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-5068-0380

1. Giriş

1.1. Genetik Tanının Tarihsel Gelişimi

Genetik tanı, başlangıçta Mendel'in kalıtım yasaları ve kromozom anomalilerinin keşfi ile temelleri atılan bir bilim dalıdır. 20. yüzyılın ortalarında DNA'nın çift sarmal yapısının aydınlatılması ve sitogenetik tekniklerin gelişmesi, kalıtsal hastalıkların anlaşılmasında çığır açmıştır. 1970'li yıllarda Sanger dizileme yöntemi ile DNA baz sıralarının okunabilmesi, moleküler genetik tanının önünü açmıştır. Ardından polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi yöntemler, genetik testlerin hassasiyetini artırmıştır. 2000'li yıllarda İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasıyla birlikte, genetik varyasyonların tanımlanması ve bunların hastalıklarla ilişkilendirilmesi mümkün hale gelmiştir. Son on yılda yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerinin hız ve maliyet açısından sağladığı avantajlar, klinik genetik tanıda köklü bir dönüşüm yaratmıştır.

1.2. Büyük Veri ve Biyoinformatik Çağında Artan İhtiyaç

NGS, mikrodizi ve çoklu omik teknolojilerin yaygın kullanımı, biyomedikal araştırmalarda ve klinik pratikte devasa veri setlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Tek bir genomun dizilenmesi terabaytlarca veri üretebilir ve bu verilerin depolanması, işlenmesi ve anlamlandırılması ileri biyoinformatik altyapılar gerektirir. Klinik uygulamada genetik verilerin elektronik sağlık kayıtları (EHR) ile entegrasyonu, fenotip-genotip korelasyonlarının daha iyi anlaşılmasını sağlar. Ancak veri hacminin büyüklüğü, biyoinformatik uzmanlarının iş yükünü artırmış ve manuel analiz yöntemlerini yetersiz kılmıştır. Bu noktada yapay zekâ (YZ) teknikleri, büyük verinin hızla işlenmesi ve klinik karar süreçlerine aktarılması için vazgeçilmez hale gelmiştir.

1.3. Yapay Zekânın (YZ) Sağlıkta Genel Rolü

YZ, sağlık alanında tanısal doğruluğu artırma, klinik süreçleri hızlandırma ve maliyetleri düşürme potansiyeli ile dikkat çekmektedir. Derin öğrenme algoritmaları, görüntüleme verilerinden tümör tanısı koyabilmekte; makine öğrenmesi modelleri, genetik varyantların patojenite sınıflandırmasında kullanılmaktadır. Doğal dil işleme (NLP) araçları ise klinik raporlar ve literatürden anlamlı bilgi çıkarımında rol oynamaktadır. Genetik

tanı özelinde YZ, varyant anotasyonu, patojenite tahmini, fenotip-genotip eşleştirmesi ve nadir hastalıkların tanısında giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Önümüzdeki yıllarda YZ'nin, bireyselleştirilmiş tıp ve prediktif genetik uygulamalarda merkezi bir rol üstlenmesi beklenmektedir.

2. Genetik Tanıda Kullanılan Veri Türleri

2.1. DNA Dizileme Verileri (NGS, WES, WGS)

2.1.1. Tarihsel Gelişim

DNA dizileme teknikleri 1970'lerde geliştirilen Sanger sekanslama ile başlamıştır. Bu yöntem, zincir sonlandırıcı dideoksinükleotidlerin kullanıldığı basit fakat son derece güvenilir bir tekniktir. Uzun yıllar boyunca altın standart olarak kabul edilen Sanger yöntemi, tek gen testleri ve küçük fragmentlerin doğrulanması için hâlen kullanılmaktadır. Ancak genom ölçeğinde testler için zaman ve maliyet açısından yetersiz kalmıştır.

2000'li yılların ortalarında yeni nesil dizileme (Next-Generation Sequencing, NGS) teknolojilerinin ortaya çıkışı, genetik tanıda devrim yaratmıştır. Paralel dizileme yöntemleri ile milyonlarca DNA fragmanı aynı anda okunabilir hale gelmiş ve bu sayede hem hız hem de maliyet açısından büyük kazanımlar sağlanmıştır (Goodwin et al., 2016).

2.1.2. Kullanılan Materyaller ve Yöntemler

NGS tabanlı testler için kullanılan tipik materyaller şunlardır:

- DNA örnekleri: Periferik kan, tükürük, doku biyopsisi veya prenatal tanıda amniyotik sıvı.
- Kütüphane hazırlama kitleri: DNA parçalanarak uygun boyutlara getirilir, adaptör dizileri eklenir ve çoğaltma işlemleri yapılır.
- Sekanslama platformları:
 - *Illumina*: Fluoresan bazlı “sequencing by synthesis” yöntemi.
 - *Ion Torrent*: Hidrojen iyonu salınımına dayalı pH değişimi üzerinden okuma.
 - *Oxford Nanopore*: Uzun okuma teknolojisi, gerçek zamanlı veri sağlar.
 - *PacBio SMRT*: Tek molekül gerçek zamanlı dizileme, özellikle yapısal varyantlar için uygundur.

- Biyoinformatik yazılımlar: Okuma hizalaması, varyant çağırma, filtreleme ve anotasyon aşamalarında kullanılır.

2.1.3. Alt Teknikler

- Whole-Exome Sequencing (WES): Protein kodlayan bölgeleri diziler (~%1,5). Nadir hastalıkların tanısında sık kullanılır.
- Whole-Genome Sequencing (WGS): Genomun tamamını diziler; intronik, düzenleyici ve yapısal varyantlar da tespit edilebilir.
- Hedefli gen panelleri: Belirli bir hastalık grubuna ait genleri içerir (örneğin, kardiyomiyopati veya epilepsi paneli).

2.1.4. Avantajlar ve Dezavantajlar

Avantajlar:

- Tek testte binlerce geni analiz edebilme kapasitesi.
- WGS ile genom çapında en kapsamlı bilgiye ulaşılabilmesi.
- Sürekli düşen maliyetler ve artan hız.
- Nadir hastalıkların tanısında yüksek başarı oranı.

Dezavantajlar:

- Büyük veri yükü ve yüksek depolama maliyeti.
- Yanlış pozitif/negatif sonuç olasılığı.
- Yorumlama güçlüğü ve klinik biyoinformatik uzmanlığı gereksinimi.
- Yan bulgular (incidental findings) nedeniyle etik ve hukuki sorunlar.

2.1.5. Klinik Uygulamalar ve Başarılar

NGS tabanlı testlerin klinik başarıları özellikle şu alanlarda öne çıkmaktadır:

- Nörogelişimsel hastalıklar: Epilepsi, otizm spektrum bozukluğu. WES, tanısal verimliliği %25–40 arası artırmıştır.
- Kardiyogenetik sendromlar: Uzun QT sendromu, hipertrofik kardiyomiyopati, ani kardiyak ölüm riski taşıyan genetik mutasyonlar.
- Kanseri genetiği: Somatik mutasyonların belirlenmesi (BRCA1/2, TP53, EGFR, KRAS). Hedefe yönelik tedaviler için temel oluşturur.
- Metabolik hastalıklar: Mitokondriyal bozukluklar ve üre döngüsü enzim eksiklikleri.

WGS, nadir hastalıkların tanısında en yüksek çözünürlüğü sunarak, klasik yöntemlerle açıklanamayan klinik tabloların %50'ye varan oranda açıklanmasına katkıda bulunmuştur (Manolio et al., 2019).

2.2. Mikrodizi (Array) Verileri

2.2.1. Tarihsel Gelişim

Mikrodizi teknolojisi ilk olarak 1990'ların ortalarında mRNA ekspresyon düzeylerini analiz etmek amacıyla geliştirilmiştir. Daha sonra klinik genetik tanıya uyarlanarak comparative genomic hybridization (CGH array) ve SNP array yöntemleri ortaya çıkmıştır. Bu teknikler, genom çapında kopya sayısı değişiklikleri (CNV) ve tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP) tespit etme olanağı sağlamıştır (Pinkel & Albertson, 2005).

2.2.2. Kullanılan Materyaller ve Yöntemler

- DNA kaynağı: Genellikle periferik kandan izole edilen genomik DNA.
- Prob setleri: Cam slayt veya çip üzerine dizilmiş oligonükleotidler ya da BAC klonları.
- Hibritizasyon: Hasta DNA'sı ve referans DNA floresan boyalarla işaretlenip çip üzerinde bağlanır.
- Tarayıcı sistem: Hibritizasyon sonrası floresan yoğunluk farkları ölçülür ve CNV'ler belirlenir.

2.2.3. Alt Teknikler

- Array-CGH (aCGH): Submikroskopik delesyon ve duplikasyonların saptanmasında kullanılır.
- SNP array: Tek baz değişiklikleri, homozigote bölgeleri ve uniparental disomi tespiti.
- Ekspresyon array: mRNA seviyelerindeki farklılıkları gösterir.

2.2.4. Avantajlar ve Dezavantajlar

Avantajlar:

- Karyotiplemeye kıyasla çok daha yüksek çözünürlük.
- CNV'lerin hızlı ve güvenilir şekilde saptanabilmesi.
- Prenatal tanıda klasik yöntemlere kıyasla daha yüksek tanısal verim.
- Görece düşük maliyet.

Dezavantajlar:

- Dengeli translokasyonları ve inversiyonları saptayamaz.
- Nokta mutasyonları (SNV) ve küçük indelleri göstermez.
- Klinik yorumlama sürecinde varyantların patojenitesini belirlemek zordur.

2.2.5. Klinik Uygulamalar ve Başarılar

Mikrodizi teknolojisi, özellikle gelişimsel gerilik, zihinsel engel ve doğumsal anomaliler gibi fenotiplerin araştırılmasında ilk basamak testtir.

- Kopya sayısı değişiklikleri: 22q11 delesyonu (DiGeorge sendromu), 7q11 delesyonu (Williams-Beuren sendromu), 15q11–13 anomalileri (Prader-Willi ve Angelman sendromları).
- Prenatal tanı: Klasik karyotiplemeye göre yaklaşık %5–10 ek tanısı kazanç sağlar.
- Onkogenetik: Lösemilerde kromozomal yeniden düzenlenmelerin ve CNV'lerin analizi.

Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG), mikrodizi testlerini gelişimsel bozuklukların genetik araştırmasında ilk basamak yöntem olarak önermektedir (Riggs et al., 2019).

2.3. Klinik Fenotip Verileri (HPO, EMR/EHR)

Genetik tanı yalnızca DNA dizileme ya da kromozomal analizlere dayalı bir süreç değildir; klinik fenotiplerin sistematik olarak tanımlanması ve elektronik sağlık kayıtlarının entegrasyonu, genetik testlerin doğruluğunu ve klinik uygulanabilirliğini önemli ölçüde artırmaktadır. Fenotip verilerinin düzenli biçimde toplanması, genetik varyantların klinik bulgularla ilişkilendirilmesini mümkün kılar ve böylece tanısal süreçlere daha güçlü bir biyomedikal bağlam kazandırır. Bu bölümde, fenotip verilerinin tarihsel gelişimi, kullanılan araçlar ve klinik uygulamalardaki katkıları ayrıntılı biçimde ele alınmaktadır.

2.3.1. Fenotip Kavramının Klinik Genetiğe Entegrasyonu

Fenotip, bireyin gözlemlenebilir tüm özelliklerini ifade eder; bu özellikler dismorfik yüz görünüşleri, organ anomalileri veya laboratuvar bulguları gibi geniş bir yelpazeyi kapsar. Geleneksel klinik uygulamalarda fenotipik tanımlamalar çoğunlukla serbest metin şeklinde kaydedilmekteydi.

Ancak bu yaklaşım, farklı klinisyenler arasında terminoloji uyumsuzluğuna yol açmakta ve bilgisayar tabanlı analizlerin yapılmasını zorlaştırmaktaydı. Bu nedenle fenotip verilerinin daha yapılandırılmış bir biçimde tanımlanması, genetik tanıda sistematik entegrasyonun önünü açmıştır (Robinson & Mundlos, 2010).

2.3.2. Human Phenotype Ontology (HPO)

Fenotip verilerinin standardizasyonu amacıyla geliştirilen en önemli araçlardan biri Human Phenotype Ontology (HPO)'dur. İlk olarak 2008 yılında Peter Robinson ve ekibi tarafından tanımlanan HPO, fenotiplerin bilgisayar tarafından işlenebilir şekilde ontolojik terimlerle tanımlanmasını sağlamıştır. 2010'lu yıllarda nadir hastalıkların tanısında yaygın kullanım alanı bulan HPO, günümüzde OMIM, Orphanet ve ClinVar gibi önde gelen genetik veri tabanlarıyla entegre edilerek fenotip–genotip ilişkilendirmesinde standart hale gelmiştir.

HPO'nun temel özelliği, her fenotipin hiyerarşik bir sistemde tanımlanmasıdır. Örneğin, “mikrosefali” terimi, üst düzey bir terim olan “abnormal kafa boyutu” ile ilişkilendirilmiştir. Bu yapı, bilgisayar algoritmalarının fenotipler arasında ilişki kurmasına ve otomatik analizler gerçekleştirmesine olanak sağlar. Böylece hastaların fenotip profilleri, varyant anotasyon yazılımları ile eşleştirilerek nadir hastalık tanısında güçlü bir yol gösterici haline gelir (Köhler et al., 2021). HPO, fenotip–genotip korelasyonlarını güçlendirmesi, yapay zekâ tabanlı algoritmalara otomatik tanı desteği sağlaması ve nadir hastalık tanısında başarı oranını artırması açısından klinik genetikte devrim niteliğinde bir katkı sunmaktadır.

2.3.3. Elektronik Sağlık Kayıtları (EHR/EMR)

Klinik fenotip verilerinin entegrasyonunda bir diğer kritik unsur ise elektronik sağlık kayıtlarıdır. İlk bilgisayarlı hasta kayıt sistemleri 1960'lı ve 1970'li yıllarda ABD'de kullanılmaya başlanmış, 1990'lı yıllarda ise elektronik tıbbi kayıt (EMR) kavramı yaygınlaşarak laboratuvar ve radyoloji sistemleriyle bütünleşmiştir. 2000'li yıllardan sonra bu sistemler daha kapsamlı bir yapıya kavuşmuş ve farklı kurumlar arasında hasta verilerinin paylaşılmasına olanak sağlayan elektronik sağlık kayıtlarına (EHR) dönüşmüştür (Häyrynen et al., 2008). Günümüzde genetik test sonuçları, fenotip verileri ve biyobankalardan

elde edilen bilgiler EHR sistemlerine entegre edilerek hassas tıp uygulamalarının temelini oluşturmaktadır.

EHR'lerin yapısı klinik muayene notları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme raporları, ilaç kullanımları ve genetik test sonuçlarını içerecek şekilde genişletilmiştir. Veri standardizasyonu amacıyla ICD, SNOMED CT ve LOINC gibi kodlama sistemleri kullanılmakta, genetik laboratuvarlardan elde edilen sonuçlar doğrudan EHR'ye aktarılabilmekte ve fenotip verileri HPO terimlerine dönüştürülebilmektedir. Bu entegrasyon, hastalık öyküsü, fenotipik bulgular ve genetik bilgiyi tek bir platformda birleştirerek büyük veri analizlerine olanak tanır. Aynı zamanda yapay zekâ algoritmaları için güçlü bir veri kaynağı oluşturur ve nadir hastalıkların daha erken dönemde tanısına katkıda bulunur. Ayrıca tedaviye verilen yanıtların ve uzun dönem klinik takiplerin analizinde de büyük avantaj sağlar.

2.3.4. Zorluklar ve Dezavantajlar

Her ne kadar HPO ve EHR sistemleri klinik genetiğe önemli katkılar sağlamış olsa da, bazı sınırlılıklar mevcuttur. Klinik verilerin farklı formatlarda kaydedilmesi veri standardizasyonunu zorlaştırmakta, hasta gizliliği ve veri güvenliği konuları ise yasal ve etik engeller yaratmaktadır. Ayrıca EHR verilerinden türetilen algoritmik sonuçların toplumun tamamını temsil etmeme riski, önyargı ve eşitsizlik sorunlarına yol açabilmektedir. Bunun yanında, veri depolama, temizleme ve analiz süreçleri yüksek teknolojik altyapı ve uzmanlık gerektirmektedir.

2.3.5. Klinik Başarılar ve Örnek Kullanımlar

Tüm bu zorluklara rağmen HPO tabanlı analizler, genetik varyantların patojenitesinin yorumlanmasında ve nadir hastalıkların otomatik tanısında büyük başarı göstermiştir. Elektronik sağlık kayıtları ise poligenik risk skorlarının hesaplanmasında ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında temel bir veri kaynağı olarak kullanılmaktadır. Yapay zekâ tabanlı uygulamalar, fenotip–genotip eşleştirmesini hızlandırmakta ve tanısal süreçlerde önemli kazanımlar sağlamaktadır. Nitekim, otomatik HPO kodlaması yapılan EHR verileri ile nadir sendromların tanısında %20–30 oranında ek başarı sağlandığı rapor edilmiştir (Zhou et al., 2019). Bu bulgular, klinik fenotip verilerinin genetik tanıya entegre edilmesinin gelecekte daha da önem kazanacağını göstermektedir.

2.4. Multi-Omik Veriler (Transkriptom, Proteom, Metabolom)

- Genetik tanı yalnızca DNA dizileme verilerinden elde edilen bilgilerle sınırlı değildir. Genetik varyantların biyolojik sonuçlarını anlamak ve hastalıkların moleküler mekanizmalarını çözmek için farklı biyolojik katmanlardan elde edilen verilerin birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Bu bütüncül yaklaşım, “multi-omik analiz” olarak adlandırılmakta ve transkriptom, proteom ve metabolom verilerinin entegrasyonu yoluyla daha kapsamlı bir biyomedikal çerçeve sunmaktadır. Multi-omik veriler, hastalıkların yalnızca genetik kökenlerini değil, aynı zamanda genetik değişimlerin hücresel işlevlere, protein düzeylerine ve metabolik ağlara nasıl yansıdığını ortaya koyar.
- Transkriptomik veriler, genetik varyantların işlevsel sonuçlarını incelemede önemli bir köprü rolü üstlenmektedir. DNA dizileme teknikleri ile tespit edilen mutasyonların hücresel düzeyde nasıl bir ekspresyon değişikliğine yol açtığı, RNA-seq gibi yüksek çözünürlüklü yöntemlerle analiz edilebilmektedir. Özellikle alternatif ekson birleşmelerinin saptanması, splice-site mutasyonlarının klinik önemini ortaya koymak açısından kritik öneme sahiptir. Tek hücre RNA-seq teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte ise, heterojen hücre popülasyonlarında hastalık mekanizmalarının çok daha ayrıntılı bir şekilde çözümlenmesi mümkün hale gelmiştir. Böylece nörolojik bozukluklardan kansere kadar birçok hastalıkta transkriptomik veriler, genetik bulguların doğrulanması ve yeni biyobelirteçlerin keşfi için kullanılmaktadır.
- Proteomik veriler, DNA ve RNA düzeyinde saptanamayan post-translasyonel değişikliklerin ve protein etkileşim ağlarının anlaşılması için vazgeçilmezdir. Kütle spektrometrisi tabanlı yöntemlerin gelişmesi, proteomun yüksek hassasiyetle ve geniş kapsamda incelenmesine olanak tanımıştır. Özellikle kanser biyolojisinde belirli proteinlerin aşırı ekspresyonu ya da fonksiyon kaybı, tanısal ve prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bunun yanında nörodejeneratif hastalıklarda tau ve amiloid-beta gibi protein düzeylerinin ölçümü, klinik tanıda yardımcı parametreler olarak kullanılmaktadır. Proteomik analizlerin en büyük

katkılarından biri de ilaç hedeflerinin ve farmakogenetik profillerin belirlenmesine olanak sağlamasıdır.

- Metabolomik veriler ise biyokimyasal yollardaki değişimleri doğrudan yansıtarak genetik varyantların en uç düzeydeki etkilerini göstermektedir. Nükleer manyetik rezonans (NMR) ve kütle spektrometrisi tabanlı yöntemler sayesinde serum, idrar veya beyin omurilik sıvısı gibi biyolojik örneklerde binlerce metabolit aynı anda ölçülebilmektedir. Bu yaklaşım, özellikle fenilketonüri, üre döngüsü bozuklukları ve organik asidemiler gibi metabolik hastalıkların tanısında kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca kanser metabolizmasındaki değişimlerin ve kardiyometabolik bozuklukların daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunur. Metabolomik verilerin en dikkat çekici özelliği ise çevresel faktörler, yaşam tarzı ve genetik altyapı arasındaki etkileşimleri yansıtmasıdır; bu da onları kişiselleştirilmiş tıbbın en önemli bileşenlerinden biri haline getirmektedir.
- Multi-omik yaklaşımların en önemli avantajı, farklı biyolojik katmanların birbirini tamamlamasıdır. Örneğin, bir DNA varyantının RNA-seq ile ekspresyon düzeyinde doğrulanması, proteom verileriyle bu değişimin fonksiyonel çıktılarının incelenmesi ve metabolom verileriyle biyokimyasal düzeydeki sonuçlarının gözlenmesi, hastalığın patogeneze bütüncül bir bakış sunar. Bu entegratif yaklaşım özellikle kanser, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kompleks çok faktörlü hastalıkların daha doğru tanınmasına ve yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Günümüzde yapay zekâ ve makine öğrenmesi algoritmalarının multi-omik verilerin entegrasyonuna uygulanması, klinik tanıda yüksek doğruluk ve öngörü gücü sağlayarak kişiselleştirilmiş tıp vizyonunu daha ulaşılabilir kılmaktadır (Hasin et al., 2017; Karczewski & Snyder, 2018).

2.5. Görüntüleme ve Laboratuvar Verilerinin Entegrasyonu

Genetik tanıda yalnızca moleküler veriler değil, görüntüleme ve laboratuvar bulgularının da entegrasyonu giderek önem kazanmaktadır. Klinik karar süreçlerinde genetik varyantların yorumlanabilmesi için fenotipik ve

biyokimyasal doğrulama verilerine ihtiyaç duyulur. Bu nedenle manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrason gibi radyolojik yöntemler; dismorfik yüz analizi gibi fenotip tanıma sistemleriyle birlikte kullanılmaktadır. Yapay zekâ tabanlı araçların yüz morfolojisi üzerinden nadir sendromları tanımlamada sağladığı başarı, fenotip–genotip eşleştirmesine önemli katkılar sunmaktadır (Gurovich et al., 2019).

Laboratuvar verileri ise genetik bulguların biyokimyasal düzeyde doğrulanmasına imkân tanır. Metabolik hastalıklarda plazma aminoasit ve organik asit analizleri, endokrin bozukluklarda hormon düzeyleri veya hematolojik hastalıklarda kan parametreleri, genetik varyantların işlevsel etkilerini destekleyen kritik kanıtlar olarak kullanılmaktadır. Bu verilerin genetik analizlerle birlikte değerlendirilmesi, hem tanısal doğruluğu artırmakta hem de klinik raporlamada daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır.

Görüntüleme ve laboratuvar verilerinin genetik testlerle entegrasyonu, özellikle nadir hastalıkların tanısında, kanser biyolojisinde ve metabolik bozukluklarda tanısal sürecin hızlanmasına ve klinik kararların güçlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu çok yönlü yaklaşım, gelecekte yapay zekâ destekli multi-modal analizlerin rutin klinik uygulamalara daha fazla entegre edileceğini göstermektedir.

3. Yapay Zekâ Yaklaşımları

Yapay zekâ (YZ), genetik tanıda giderek daha fazla kullanılan ve büyük veri analizinde benzersiz bir rol üstlenen bir alan haline gelmiştir. Genetik testlerden elde edilen verilerin boyutu ve karmaşıklığı, klasik biyoinformatik yöntemlerle yönetilemeyecek seviyeye ulaştığından, YZ tabanlı yöntemler klinik pratiğe hızla entegre edilmektedir. Özellikle makine öğrenmesi, derin öğrenme, doğal dil işleme (NLP) ve hibrit yöntemler, genetik tanının her aşamasında – varyant sınıflandırmasından fenotip-genotip ilişkilendirmesine kadar – güçlü araçlar olarak kullanılmaktadır.

3.1. Makine Öğrenmesi (*Machine Learning, ML*)

Makine öğrenmesi, verilerden örüntüler çıkarmak ve bu örüntülere dayanarak tahminlerde bulunmak için geliştirilen algoritmaları kapsar. Denetimli (supervised), denetimsiz (unsupervised) ve yarı-denetimli öğrenme olmak üzere farklı yaklaşımları vardır. Genetik tanıda en sık kullanılan

alanlardan biri **varyant sınıflandırması**dır. ML algoritmaları, genetik varyantların patojenik ya da benign olup olmadığını, çok boyutlu biyoinformatik özelliklere (örneğin, korunum skorları, popülasyon frekansları, protein yapısal etkileri) dayanarak tahmin edebilmektedir.

Destek vektör makineleri (SVM), random forest ve gradient boosting gibi klasik ML yöntemleri, nadir hastalıkların tanısında yaygın şekilde kullanılmıştır. Ayrıca poligenik risk skorlarının hesaplanmasında da ML modelleri, çok sayıda varyantın etkisini bütünleştirme gücü sayesinde öne çıkmaktadır. Bu yaklaşım özellikle kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve kanser predispozisyonlarının öngörülmesinde umut vadetmektedir (Libbrecht & Noble, 2015).

3.2. Derin Öğrenme (Deep Learning, DL)

Derin öğrenme, çok katmanlı yapay sinir ağlarını kullanarak karmaşık veri yapılarından anlam çıkaran bir YZ yaklaşımıdır. Son yıllarda genomik verilerdeki artış, derin öğrenmeyi genetik tanıda ön plana çıkarmıştır. Özellikle konvolüsyonel sinir ağları (CNN) ve tekrarlayan sinir ağları (RNN), DNA dizilerindeki varyantların fonksiyonel etkilerini tahmin etmede yaygın olarak kullanılmaktadır.

Örneğin, DeepVariant algoritması, NGS verilerinden varyant çağırma işlemini derin öğrenme yöntemleri ile gerçekleştirerek yüksek doğruluk sağlamaktadır. Benzer şekilde, kanser genetiğinde tümör alt tiplerini RNA-seq ekspresyon profillerinden tanımlamak için DL modelleri kullanılmaktadır. DL'nin en önemli avantajı, ham veriden özellik çıkarımı yapabilmesi ve klasik biyoinformatik yöntemlerde ihtiyaç duyulan manuel özellik seçimine olan bağımlılığı azaltmasıdır. Bununla birlikte, DL modelleri büyük veri setleri ve yüksek hesaplama gücü gerektirdiğinden klinik uygulamalarda bazı sınırlılıklara sahiptir (Angermueller et al., 2016).

3.3. Doğal Dil İşleme (Natural Language Processing, NLP)

Genetik tanı sürecinde yalnızca dizileme verileri değil, aynı zamanda bilimsel literatür, klinik raporlar ve elektronik sağlık kayıtları da önemli bilgi kaynaklarıdır. Bu metinsel verilerin sistematik olarak analiz edilmesi doğal dil işleme (NLP) yöntemleriyle mümkün olmaktadır. NLP, klinik raporlarda serbest metinle kaydedilmiş fenotiplerin HPO terimlerine dönüştürülmesinde

ve literatürdeki varyant–hastalık ilişkilerinin otomatik olarak çıkarılmasında kullanılmaktadır.

Örneğin, ClinVar ve OMIM gibi veri tabanlarıyla entegre NLP algoritmaları, yeni raporlanan varyantların klinik önemini hızla sınıflandırabilmektedir. Ayrıca yapay zekâ destekli literatür tarama sistemleri, nadir hastalık tanısında klinisyenin gözünden kaçabilecek varyant–fenotip bağlantılarını ortaya koyabilmektedir. Son yıllarda büyük dil modellerinin (LLM) biyomedikal NLP'ye uygulanmasıyla birlikte, genetik raporlama süreçlerinde daha hızlı, daha kapsamlı ve otomatik bilgi çıkarımı sağlanmıştır (Wang et al., 2018).

3.4. Hibrit Yaklaşımlar

Genetik tanıda tek başına ML, DL veya NLP yöntemleri yeterli olmayabilir. Bu nedenle farklı YZ yöntemlerinin ve klasik biyoinformatik yaklaşımların bir araya getirildiği hibrit yaklaşımlar giderek yaygınlaşmaktadır. Hibrit sistemlerde, örneğin ML tabanlı bir varyant sınıflandırma algoritması, NLP ile elde edilen fenotip bilgileriyle birleştirilebilir ve sonuçta daha güçlü bir tanısal model oluşturulabilir.

Bunun bir örneği, yüz dismorfizmlerinin derin öğrenme algoritmalarıyla analiz edilmesi ve bu fenotipik bilgilerin genetik varyant anotasyon sistemleriyle bütünleştirilmesidir. Bu tür hibrit yaklaşımlar, nadir sendromların tanısında %30'a varan ek tanısal verimlilik sağlamıştır (Gurovich et al., 2019). Gelecekte bu yöntemlerin daha da gelişmesiyle birlikte, genetik tanıda multi-modal yapay zekâ sistemleri standart hale gelecektir.

3.5. Genel Değerlendirme

YZ yaklaşımları, genetik tanının neredeyse tüm aşamalarına nüfuz etmiş durumdadır. Makine öğrenmesi varyant sınıflandırmada, derin öğrenme fonksiyonel genomikte, NLP klinik raporlamada ve hibrit yöntemler çoklu veri entegrasyonunda önemli başarılar göstermektedir. Ancak bu yöntemlerin klinik uygulamaya entegrasyonunda veri standardizasyonu, yorumlanabilirlik ve etik sorumluluk gibi sorunlar devam etmektedir. Yine de mevcut eğilim, YZ'nin genetik tanıda daha öngörücü, hızlı ve kişiselleştirilmiş çözümler sunmaya doğru evrileceğini göstermektedir.

4. Varyant Sınıflandırması ve Patojenite Tahmini (ClinVar, ACMG Kriterleri ile Entegrasyon)

Genetik tanıda en kritik adımlardan biri, dizileme ile elde edilen varyantların klinik anlamının yorumlanmasıdır. NGS tabanlı testler milyonlarca varyant üretebilmekte ve bunların büyük bir kısmı klinik olarak belirsiz anlam taşımaktadır. Bu nedenle varyant sınıflandırması ve patojenite tahmini, modern genetik tanının temel taşları arasında yer almaktadır.

4.1. Varyantların Klinik Sınıflandırması

Genetik varyantların değerlendirilmesinde kullanılan en önemli çerçeve, American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ile Association for Molecular Pathology (AMP) tarafından 2015 yılında yayınlanan yönerge'dir. Bu kriterler varyantları beş ana sınıfa ayırmaktadır:

1. Patojenik (Pathogenic)
2. Muhtemel patojenik (Likely pathogenic)
3. Belirsiz klinik anlamı (Variant of Uncertain Significance, VUS)
4. Muhtemel benign (Likely benign)
5. Benign

Sınıflandırmada kullanılan kriterler arasında popülasyon frekansları (ör. gnomAD veritabanı), fonksiyonel çalışmalar, segregasyon analizi, in silico tahmin araçları ve literatür kanıtları yer almaktadır (Richards et al., 2015).

ClinVar ve Veri Paylaşımı

Varyantların yorumlanmasında en sık başvuru kaynağından biri ClinVar veritabanıdır. ABD Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (NCBI) tarafından oluşturulan ClinVar, araştırma laboratuvarları, klinik merkezler ve akademik kurumlar tarafından raporlanan varyantları toplamakta ve klinik sınıflandırmalarını paylaşmaktadır. Bu veri tabanı, dünya çapında varyant bilgisinin standartlaştırılmasına ve klinik laboratuvarlar arasında bilgi paylaşımına önemli katkı sağlamaktadır (Landrum et al., 2018).

ClinVar'daki varyant sınıflandırmaları zaman zaman farklı merkezler arasında uyumsuz olabilmektedir. Bu durum, özellikle belirsiz anlamı varyantların (VUS) raporlanmasında sorun yaratmaktadır. Bu nedenle ACMG kriterlerinin sistematik uygulanması ve uluslararası işbirliklerinin artırılması,

klirik yorumlamada standardizasyonun sağlanması açısından kritik öneme sahiptir.

Patojenite Tahmininde Biyoinformatik ve Yapay Zekâ

Varyantların patojenitesini öngörmeye in silico tahmin araçları (SIFT, PolyPhen-2, MutationTaster, CADD vb.) uzun süredir kullanılmaktadır. Bu araçlar, aminoasit değişimlerinin protein fonksiyonuna etkisini, evrimsel korunumu ve yapısal stabiliteyi analiz eder. Ancak tek başına bu yazılımların güvenilirliği sınırlı olduğundan, ACMG kriterleri bu tür verileri destekleyici kanıt olarak kabul etmektedir.

Son yıllarda yapay zekâ tabanlı yöntemler, varyant patojenite tahmininde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmaları, çok boyutlu biyoinformatik verileri entegre ederek varyantların klinik anlamını daha yüksek doğrulukla tahmin edebilmektedir. Örneğin REVEL, MetaLR ve SpliceAI gibi entegratif algoritmalar, klasik yöntemlere kıyasla daha iyi performans göstermektedir (Ioannidis et al., 2016).

Klinik Uygulamalar ve Örnekler

Varyant sınıflandırması ve patojenite tahmini, özellikle monogenik hastalıkların tanısında kritik rol oynamaktadır. BRCA1/2 mutasyonlarının meme ve over kanseri riskini belirlemede, CFTR mutasyonlarının kistik fibrozis tanısında veya PAH genindeki mutasyonların fenilketonüri ile ilişkilendirilmesinde ACMG kriterleri klinik karar süreçlerinin temelini oluşturur. Ayrıca klinik laboratuvar raporlarında ACMG/AMP standartlarının zorunlu hale gelmesi, hasta yönetiminde güvenilirliği artırmıştır.

Genetik varyantların doğru sınıflandırılması yalnızca tanı koymakla sınırlı kalmaz; aynı zamanda tarama programlarının geliştirilmesi, aile bireylerinin risk değerlendirmesi ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından da büyük önem taşır. Bu nedenle gelecekte varyant sınıflandırma süreçlerinin, yapay zekâ entegrasyonu ve uluslararası veri paylaşımı ile daha da güçleneceği öngörülmektedir.

4.2. Fenotip–Genotip Eşleştirmesi

Genetik tanının en kritik aşamalarından biri, saptanan genetik varyantların hastada gözlenen klinik fenotiplerle ilişkilendirilmesidir. Tek başına DNA dizileme sonuçları çoğu zaman tanı için yeterli değildir; çünkü

varyantların patojenik etkisi, bireyde ortaya çıkan klinik bulgularla doğrulanmadığı sürece belirsiz kalabilmektedir. Bu nedenle fenotip–genotip eşleştirmesi, genetik tanının klinik uygulanabilirliğini artıran temel bir süreç olarak kabul edilmektedir.

Fenotip–genotip eşleştirmesi kavramı, tarihsel olarak Mendel’in kalıtım deneylerine kadar uzanır; ancak modern anlamda entegrasyon, genetik dizileme teknolojilerinin hızla gelişmesiyle mümkün hale gelmiştir. Yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri, tek bir testte binlerce genin taranmasını sağlarken, bu genetik bilgilerin klinik fenotiplerle uyumlu olup olmadığının belirlenmesi zorunlu hale gelmiştir. Bu bağlamda Human Phenotype Ontology (HPO), fenotiplerin standartlaştırılmış terimlerle tanımlanmasına ve genetik varyantlarla ilişkilendirilmesine olanak sağlayarak süreçte devrim yaratmıştır (Köhler et al., 2021).

Günümüzde fenotip–genotip eşleştirmesinde yapay zekâ tabanlı algoritmalar önemli rol oynamaktadır. Bu sistemler, HPO terimlerini kullanarak hasta fenotip profillerini genetik varyant verileriyle karşılaştırmakta ve olası tanı adaylarını sıralamaktadır. Exomiser ve PhenIX gibi yazılımlar, fenotip–genotip entegrasyonunda yaygın kullanılan araçlardandır. Bu yazılımlar sayesinde nadir hastalıkların tanısında tanısal verimlilik önemli ölçüde artmıştır (Smedley et al., 2015).

Fenotip–genotip eşleştirmesinin klinik başarısı özellikle nadir hastalıkların tanısında öne çıkmaktadır. Örneğin, dismorfik yüz özelliklerinin derin öğrenme tabanlı analizlerle genetik varyant bilgisiyle eşleştirilmesi, tanısal doğruluğu artırmaktadır. Face2Gene gibi uygulamalar, yüz morfolojisini yapay zekâ ile analiz ederek HPO tabanlı fenotip verilerine dönüştürmekte ve genetik varyantlarla entegre ederek tanı sürecini hızlandırmaktadır (Gurovich et al., 2019).

Bununla birlikte fenotip–genotip eşleştirmesi, yalnızca nadir hastalıklarla sınırlı değildir. Kompleks hastalıkların genetik altyapısını anlamak için de fenotip ve genotip verilerinin bütünleştirilmesi gerekmektedir. Poligenik risk skorlarının fenotip verileriyle birleştirilmesi, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve psikiyatrik bozukluklar gibi multifaktöriyel hastalıkların bireysel risk tahmininde kritik bir rol oynamaktadır.

Sonuç olarak fenotip–genotip eşleştirmesi, genetik varyantların klinik anlamlandırılmasında vazgeçilmez bir yöntem haline gelmiştir.

Standartlaştırılmış fenotip ontolojileri, elektronik sağlık kayıtlarının entegrasyonu ve yapay zekâ algoritmalarının kullanımı sayesinde, genetik tanıda tanısallık doğruluk giderek artmaktadır. Gelecekte bu yöntemlerin daha da gelişerek rutin klinik uygulamalara tam anlamıyla entegre edilmesi beklenmektedir.

4.3. Nadir Hastalıkların Tanısı

Nadir hastalıklar, bireysel olarak düşük prevalansa sahip olsalar da, dünya genelinde milyonlarca kişiyi etkileyen önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Tahminlere göre yaklaşık 7.000’den fazla nadir hastalık tanımlanmış olup, bunların büyük çoğunluğu genetik kökenlidir. Klinik pratikte bu hastalıkların tanısı oldukça zordur; çünkü fenotipler genellikle heterojen, genetik altyapı karmaşık ve hasta sayısı düşük olduğundan deneyim sınırlıdır. Bu nedenle nadir hastalıkların tanısında ileri genomik teknolojiler ve yapay zekâ tabanlı yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri, özellikle tüm ekzon dizilemesi (WES) ve tüm genom dizilemesi (WGS), nadir hastalıkların moleküler temellerinin ortaya çıkarılmasında devrim yaratmıştır. Tek bir testle binlerce genin taranabilmesi, nadir sendromların tanısında daha önce mümkün olmayan bir çözüm sunmuştur. Ancak bu teknolojilerin tek başına yeterli olmadığı durumlarda, fenotip verileriyle entegrasyon kritik bir rol oynamaktadır. Burada Human Phenotype Ontology (HPO) gibi standardize edilmiş sistemler, fenotip-genotip eşleştirmesiyle tanısallık süreci güçlendirmektedir (Köhler et al., 2021).

Yapay zekâ algoritmaları nadir hastalıkların tanısında önemli katkılar sağlamaktadır. Örneğin, fenotip-genotip entegrasyonunu gerçekleştiren Exomiser gibi yazılımlar, hasta fenotiplerini HPO terimleriyle analiz ederek genetik varyantlarla eşleştirmekte ve olası tanı adaylarını sıralamaktadır. Bu tür araçlar, özellikle klasik yöntemlerle tanı konulamayan vakalarda ek tanısallık kazanç sağlamaktadır. Ayrıca derin öğrenme tabanlı yüz tanıma sistemleri, nadir sendromların dismorfik yüz özelliklerini otomatik olarak analiz ederek genetik varyantlarla ilişkilendirebilmekte ve klinik kararları hızlandırmaktadır (Gurovich et al., 2019).

Klinik araştırmalar, nadir hastalıkların tanısında yapay zekâ destekli yaklaşımların tanısallık verimliliği belirgin biçimde artırdığını göstermektedir. Örneğin, 100.000 Genom Projesi kapsamında yapılan bir çalışmada, fenotip-

genotip entegrasyonu sayesinde nadir hastalık tanısında ek %20–30 oranında başarı sağlandığı rapor edilmiştir (Smedley et al., 2015). Bunun yanında EHR verilerinin analizi, genetik test sonuçlarıyla birleştirildiğinde nadir hastalıkların daha erken dönemde tanınmasına ve hasta yönetiminin iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

Sonuç olarak, nadir hastalıkların tanısında genetik testler, fenotip verileri ve yapay zekâ tabanlı analizlerin bütünleştirilmesi, tanısal doğruluğu artırmakta ve klinik süreçleri hızlandırmaktadır. Gelecekte bu yöntemlerin daha da gelişerek, hastaların uzun ve belirsiz tanı yolculuklarını kısaltacağı ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına öncülük edeceği öngörülmektedir.

4.4. Poligenik Risk Skorları ve Hastalık Risk Tahmini

Kompleks hastalıkların büyük çoğunluğu tek bir gen mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaz; bunun yerine yüzlerce hatta binlerce genetik varyantın küçük etkilerinin birleşimiyle şekillenir. Bu nedenle son yıllarda genetik epidemiyolojide öne çıkan yaklaşımlardan biri poligenik risk skoru (Polygenic Risk Score, PRS) kavramıdır. PRS, bireyin genomunda taşımakta olduğu çok sayıda varyantın etkilerini istatistiksel olarak birleştirerek, belirli bir hastalık için genetik yatkınlık düzeyini tahmin etmeyi amaçlar.

Poligenik risk skorlarının gelişiminde önemli bir dönüm noktası, genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS) olmuştur. GWAS, farklı bireylerdeki milyonlarca tek nükleotid polimorfizmini (SNP) inceleyerek hastalıklarla ilişkili varyantları tanımlar. Elde edilen bu varyantlar tek başlarına küçük etkilere sahip olsa da, toplu olarak değerlendirildiklerinde bireyin hastalık riskini öngörmeye güçlü bir araç haline gelirler. PRS, bu küçük etkileri ağırlıklandırarak bireysel risk profilleri oluşturur ve böylece klasik aile öyküsü veya çevresel risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde hastalık öngörüsünü daha güvenilir hale getirir (Chatterjee et al., 2016).

Klinik uygulamalarda PRS'nin en sık kullanıldığı alanlardan biri kardiyovasküler hastalıklardır. Yapılan çalışmalarda, yüksek poligenik risk skoruna sahip bireylerin, klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak daha yüksek miyokard enfarktüsü riski taşıdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, tip 2 diyabet, meme kanseri, prostat kanseri ve Alzheimer hastalığı gibi multifaktöriyel hastalıklarda da PRS'nin prediktif gücü giderek daha fazla araştırılmaktadır (Khera et al., 2018). Bu sayede genetik yatkınlığı yüksek

bireylerde daha erken tarama programları başlatılabilmekte veya önleyici tedbirler alınabilmektedir.

Yapay zekâ tabanlı yöntemler, poligenik risk skorlarının hesaplanmasında önemli katkılar sağlamaktadır. Makine öğrenmesi algoritmaları, çok boyutlu genomik verilerin çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişkenleriyle birlikte analiz edilmesine olanak tanımaktadır. Böylece yalnızca genetik yatkınlık değil, gen-çevre etkileşimleri de dikkate alınarak bireyselleştirilmiş risk tahminleri yapılabilmektedir. Bununla birlikte, PRS'nin klinik uygulamalara entegrasyonunda bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Özellikle etnik farklılıklar önemli bir sorun teşkil etmektedir; çünkü çoğu GWAS verisi Avrupa kökenli popülasyonlardan elde edilmiştir ve farklı etnik gruplarda PRS'nin prediktif gücü azalabilmektedir (Martin et al., 2019). Bu durum, genetik öngörülerde sağlık eşitsizliklerine yol açabileceğinden dikkatle ele alınmalıdır.

Sonuç olarak poligenik risk skorları, multifaktöriyel hastalıkların genetik temelli öngörüsünde güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır. Gelecekte farklı etnik gruplardan elde edilecek daha kapsamlı genom verileri ve yapay zekâ tabanlı entegratif analizler sayesinde PRS'nin klinik doğruluğunun artması ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında rutin bir araç haline gelmesi beklenmektedir.

4.5. Farmakogenetik ve Tedavi Yönlendirme

Farmakogenetik, bireylerin genetik farklılıklarının ilaç yanıtlarını nasıl etkilediğini inceleyen bilim dalıdır. Bu alanın temel amacı, doğru ilacın doğru hastaya doğru dozda verilmesini sağlayarak tedavi etkinliğini artırmak ve advers ilaç reaksiyonlarını en aza indirmektir. Genetik varyantların ilaç metabolizması, ilaç taşıyıcıları ve hedef proteinler üzerindeki etkileri, kişisel tedavi planlarının oluşturulmasında kritik bir rol oynamaktadır.

Farmakogenetik uygulamalar tarihsel olarak sitokrom P450 (CYP450) enzim ailesi üzerine yapılan çalışmalarla başlamıştır. Bu enzimler birçok ilacın biyotransformasyonunda görev alır ve genetik polimorfizmleri, ilaçların plazma düzeylerini ve terapötik etkinliklerini önemli ölçüde etkileyebilir. Örneğin, CYP2D6 genindeki varyantlar, antidepresanlar, antipsikotikler ve kodein gibi ilaçların metabolizmasında farklılıklar yaratarak, yavaş metabolize edici veya ultra hızlı metabolize edici fenotiplere yol açabilir. Benzer şekilde,

CYP2C9 ve VKORC1 genlerindeki polimorfizmler, antikoagülan warfarin tedavisinde doz ayarlamasını doğrudan etkilemektedir (Johnson et al., 2017).

Onkoloji alanında farmakogenetik, hedefe yönelik tedavilerin seçiminde belirleyici bir rol üstlenmektedir. EGFR mutasyonları, akciğer adenokarsinomunda tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi yanıtını öngörmeye kullanılmaktadır. KRAS mutasyonları ise kolorektal kanser tedavisinde anti-EGFR monoklonal antikorlarının etkinliğini sınırlamaktadır. Benzer şekilde, HER2 gen amplifikasyonu, meme kanserinde trastuzumab tedavisinin uygulanabilirliğini belirlemektedir (Lynch et al., 2004; Slamon et al., 2001). Bu örnekler, genetik testlerin doğrudan tedavi seçiminde yönlendirici olduğunu göstermektedir.

Farmakogenetik veriler, yalnızca tedavi seçiminde değil, aynı zamanda advers ilaç reaksiyonlarının önlenmesinde de kritik öneme sahiptir. HLA-B*57:01 alelinin varlığı, HIV tedavisinde kullanılan abakavir ile hipersensitivite riskini öngörürken; HLA-B*15:02 aleli, karbamazepin tedavisinde Stevens-Johnson sendromu riskini belirlemektedir. Bu tür genetik testler, tedavi öncesinde uygulanarak ciddi yan etkilerin önüne geçilmesini sağlar (Mallal et al., 2002).

Son yıllarda farmakogenetik ve yapay zekâ entegrasyonu dikkat çekici bir gelişme alanı olmuştur. Makine öğrenmesi algoritmaları, genetik varyantları klinik veriler ve ilaç yanıtlarıyla birlikte analiz ederek, hasta bazlı ilaç yanıt tahmin modelleri geliştirmektedir. Böylece kişiselleştirilmiş tedavi kararları daha güçlü ve güvenilir hale gelmektedir. Ayrıca elektronik sağlık kayıtlarına entegre farmakogenetik bilgi sistemleri, klinisyenlerin tedavi seçiminde genetik faktörleri doğrudan dikkate almasını sağlamaktadır (Shah & Smith, 2015).

Sonuç olarak farmakogenetik, genetik tanının klinik pratiğe doğrudan yansıyan en önemli alanlarından biridir. İlaç metabolizması ve hedeflerinde yer alan genetik varyantların saptanması, tedavi etkinliğini artırmakta ve advers reaksiyonları azaltmaktadır. Gelecekte farmakogenetik testlerin daha yaygın kullanımı ve yapay zekâ destekli analizlerle entegrasyonu, kişiselleştirilmiş tıbbın merkezinde yer alacaktır.

4.6. Otomatik Raporlama ve Klinik Karar Destek Sistemleri

Genetik tanıda yeni nesil dizileme (NGS) ve çoklu omik teknolojilerin kullanımıyla birlikte elde edilen veri miktarı hızla artmaktadır. Bu verilerin manuel olarak analiz edilmesi ve raporlanması hem zaman alıcıdır hem de klinik pratikte hatalara yol açabilmektedir. Bu noktada otomatik raporlama sistemleri ve klinik karar destek sistemleri (Clinical Decision Support Systems, CDSS) devreye girerek, genetik verilerin daha hızlı, doğru ve standardize bir şekilde klinik raporlara dönüştürülmesine katkı sağlamaktadır.

Otomatik raporlama sistemleri, dizileme verilerinden elde edilen varyantların önceden belirlenmiş standartlara göre sınıflandırılmasını ve klinik açıdan yorumlanmasını sağlar. Örneğin, ACMG/AMP kriterleri ile uyumlu yazılımlar, varyantların patojenik, olası patojenik veya benign olarak sınıflandırılmasını otomatikleştirmektedir. Bu sayede laboratuvarlar arası uyum artmakta, raporların klinisyenler için daha anlaşılır ve güvenilir hale gelmesi sağlanmaktadır. Ayrıca bu sistemler, hasta raporlarına fenotip-genotip ilişkilerini, literatür referanslarını ve tedaviye yönelik önerileri dahil edebilmekte, böylece klinik karar sürecine doğrudan katkıda bulunmaktadır (Richards et al., 2015).

Klinik karar destek sistemleri (CDSS) ise yalnızca raporlama sürecini değil, aynı zamanda tedavi ve takip planlarını da yönlendiren yazılımlardır. Bu sistemler, genetik test sonuçlarını elektronik sağlık kayıtları (EHR) ile entegre ederek, hasta geçmişi, laboratuvar değerleri ve fenotip verileri ile birlikte yorumlar. Örneğin, farmakogenetik test sonuçlarının EHR'ye entegre edilmesi, CDSS aracılığıyla ilaç reçetelenmesi sırasında klinisyene genetik uyumsuzluklara dair uyarılar sunabilmektedir. Bu, advers ilaç reaksiyonlarının önlenmesine ve tedavi etkinliğinin artırılmasına önemli katkılar sağlar (Shah & Smith, 2015).

Yapay zekâ tabanlı yeni nesil CDSS uygulamaları, klinik kararları desteklemenin ötesinde, öngörücü analizler de gerçekleştirebilmektedir. Makine öğrenmesi algoritmaları, geçmiş hasta verilerini analiz ederek benzer fenotip-genotip örüntülerini tanımlayabilir ve klinisyene tanısal öneriler sunabilir. Ayrıca nadir hastalıkların tanısında CDSS, hasta fenotiplerini HPO terimlerine dönüştürerek genetik varyantlarla eşleştirebilmekte ve olası tanı adaylarını otomatik olarak listeleyebilmektedir (Smedley et al., 2015).

Her ne kadar otomatik raporlama ve CDSS uygulamaları klinik genetik pratiğinde devrim yaratmış olsa da, bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Algoritmaların yorumlanabilirliği, veri standardizasyonundaki eksiklikler ve hasta gizliliği gibi etik konular önemli tartışma alanlarıdır. Ayrıca CDSS'nin önerilerinin klinisyen tarafından körü körüne benimsenmesi yerine, uzman yorumuyla harmanlanması gerektiği vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak otomatik raporlama sistemleri ve klinik karar destek sistemleri, genetik verilerin klinik uygulamaya entegrasyonunda hız, doğruluk ve standardizasyon sağlamaktadır. Gelecekte yapay zekâ destekli bu sistemlerin daha da gelişmesiyle birlikte, klinik genetik raporlamanın daha proaktif, öngörücü ve kişiselleştirilmiş bir yapıya kavuşacağı öngörülmektedir.

5. Klinik Entegrasyon

Yapay zekâ (YZ) tabanlı yöntemlerin genetik tanıda rutin kullanıma geçebilmesi için klinik sistemlere entegrasyonu kritik öneme sahiptir. Bu entegrasyon, yalnızca veri analizi boyutunu değil, aynı zamanda elektronik sağlık kayıtları (EHR), klinik karar destek sistemleri, laboratuvar iş akışları ve regülasyon süreçlerini de kapsamaktadır. Aşağıda, YZ'nin klinik entegrasyondaki temel boyutları ele alınmaktadır.

5.1. Elektronik Sağlık Kayıtları ile Entegrasyon

Elektronik sağlık kayıtları (EHR), hasta öyküsü, laboratuvar verileri, görüntüleme raporları ve genetik test sonuçlarını tek bir sistemde birleştirmektedir. YZ algoritmalarının EHR ile entegrasyonu, genetik varyantların fenotip verileriyle otomatik olarak ilişkilendirilmesini mümkün kılar. Örneğin, bir hastada saptanan genetik varyant, HPO tabanlı fenotip bilgileriyle eşleştirilerek nadir hastalık tanısına yönelik olasılıklar sıralanabilir. Ayrıca EHR entegrasyonu, poligenik risk skorlarının hasta kayıtlarına işlenmesini ve klinisyenlerin bu bilgileri tedavi planlarında doğrudan kullanmasını kolaylaştırmaktadır (Kohane et al., 2012).

5.2. Klinik Karar Destek Sistemleri

Klinik karar destek sistemleri (CDSS), genetik test sonuçlarını analiz ederek klinisyenlere tanısal ve terapötik öneriler sunan yazılımlardır. YZ tabanlı CDSS, laboratuvar verilerini, fenotip bilgilerini ve genetik varyantları entegre ederek olası tanıları önceliklendirebilir. Ayrıca farmakogenetik

uygulamalarda, ilaç-gen etkileşimlerine dair uyarılar sağlayarak advers ilaç reaksiyonlarının önlenmesine katkıda bulunur. CDSS'nin en önemli avantajlarından biri, klinisyen yükünü azaltması ve hızlı karar verme süreçlerini desteklemesidir (Shortliffe & Sepúlveda, 2018).

5.3. Laboratuvar İş Akışlarında YZ Tabanlı Otomasyon

Laboratuvarlarda artan test hacmi, manuel süreçlerin yetersiz kalmasına yol açmaktadır. YZ tabanlı otomasyon, genetik test iş akışlarının her aşamasında uygulanabilmektedir. Varyant çağırma ve anotasyon süreçleri, otomatik raporlama sistemleri ile hızlandırılmakta; kalite kontrol analizleri ise yapay zekâ algoritmalarıyla daha hassas biçimde gerçekleştirilmektedir. Ayrıca robotik sistemlerle birleşen YZ tabanlı otomasyon, örnek hazırlama ve veri yönetiminde hata oranlarını düşürmektedir. Bu yaklaşım, laboratuvarların tanısall verimliliğini artırmakta ve klinik raporların standardizasyonunu sağlamaktadır (Topol, 2019).

5.4. Regülasyon ve Onay Süreçleri (FDA/EMA Örnekleri)

YZ tabanlı genetik testlerin klinik uygulamaya girebilmesi için uluslararası regülasyon kurumlarının onay süreçlerinden geçmesi gerekir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), YZ tabanlı yazılımlar için "Software as a Medical Device (SaMD)" kategorisini tanımlamış ve bu alanda özel değerlendirme kriterleri geliştirmiştir. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) da benzer şekilde, genetik testlerde kullanılan yapay zekâ araçlarının klinik geçerlilik, güvenilirlik ve veri güvenliği açısından sıkı değerlendirmelerden geçirilmesini şart koşturmaktadır. Bu süreçler, yapay zekâ tabanlı çözümlerin klinik kullanımda güvenilirliğini artırmakta, aynı zamanda hasta güvenliği açısından kritik bir kontrol mekanizması sağlamaktadır (FDA, 2021).

6. Etik, Hukuki ve Sosyal Boyutlar

Yapay zekânın genetik tanıya entegrasyonu önemli fırsatlar sunsa da, beraberinde etik, hukuki ve sosyal sorunları da getirmektedir. Bu sorunların ele alınması, teknolojinin güvenli ve adil biçimde klinik uygulamalara taşınabilmesi için gereklidir.

6.1. Veri Gizliliği ve Güvenliği

Genetik veriler, bireyin en hassas kişisel bilgileri arasındadır. Bu nedenle veri depolama ve paylaşım süreçlerinde gizlilik, şifreleme ve uluslararası regülasyonlara (örn. GDPR, HIPAA) uyum kritik öneme sahiptir.

6.2. Algoritmik Yanlılık ve Eşitsizlik Riski

YZ modelleri genellikle belirli popülasyonlardan elde edilen verilerle eğitildiği için farklı etnik gruplarda önyargılı sonuçlar üretebilir. Bu durum, sağlık hizmetlerinde eşitsizliklere yol açabilir.

6.3. Yorumlanabilirlik ve “Black Box” Sorunları

Derin öğrenme gibi yöntemler yüksek doğruluk sağlasa da karar mekanizmalarının şeffaf olmaması klinisyenler için güven sorununa yol açmaktadır. Açıklanabilir yapay zekâ (Explainable AI, XAI) yaklaşımları bu sorunu hafifletmeye yöneliktir.

6.4. Klinik Sorumluluk ve Hukuki Düzenlemeler

YZ'nin önerileri hatalı olduğunda sorumluluğun klinisyen mi, yazılım geliştirici mi yoksa sağlık kurumu mu olacağı tartışmalıdır. Bu nedenle FDA ve EMA gibi kurumların geliştirdiği regülasyonlar, klinik sorumluluk sınırlarını netleştirmeyi hedeflemektedir.

7. Zorluklar ve Sınırlılıklar

Genetik tanıya yapay zekâ tabanlı sistemlerin potansiyeli büyük olsa da, bazı teknik ve pratik sınırlılıklar bulunmaktadır.

7.1. Veri Standardizasyonu ve Kalitesi

Klinik verilerin farklı formatlarda kaydedilmesi ve eksik fenotip bilgilerinin bulunması, algoritmaların performansını olumsuz etkilemektedir.

7.2. Eğitim Verisi Eksiklikleri

Özellikle nadir hastalıklarda yeterli eğitim verisi bulunmadığı için modellerin genelleme kapasitesi sınırlı kalmaktadır.

7.3. Hesaplama Gücü ve Maliyet

NGS ve multi-omik verilerin analizi büyük hesaplama gücü gerektirmektedir. Bu da özellikle düşük kaynaklı sağlık sistemlerinde maliyet sorununa yol açmaktadır.

7.4. Validasyon ve Reprodüksiyon Sorunları

Bir merkezde başarılı olan YZ algoritmaları, başka klinik ortamlarda aynı doğrulukla çalışmayabilir. Bu nedenle çok merkezli validasyon ve reprodüksiyon çalışmaları zorunludur.

8. Gelecek Perspektifleri

8.1. Çok Omikli ve Multi-Modal Veri Analizi

Genetik tanının geleceğinde en büyük potansiyel, çok omikli (multi-omik) ve multi-modal veri analizi yaklaşımlarında yatmaktadır. Genomik, transkriptomik, proteomik, epigenomik ve metabolomik verilerin aynı biyoinformatik çerçevede entegre edilmesi, biyolojik süreçlerin yalnızca tek bir boyutta değil, çok katmanlı olarak anlaşılmasını mümkün kılmaktadır. Bu sayede genetik varyantların fonksiyonel etkileri daha kapsamlı değerlendirilebilmekte, klinik fenotiplerle olan bağlantılar daha güçlü biçimde kurulabilmektedir (Hasin et al., 2017; Karczewski & Snyder, 2018).

Çok omikli yaklaşımlar, özellikle kompleks ve multifaktöriyel hastalıkların çözümünde kritik rol oynamaktadır. Örneğin, kanser biyolojisinde yalnızca DNA mutasyonlarını incelemek yeterli değildir; gen ekspresyon profilleri, proteomik değişiklikler ve metabolik yeniden programlama birlikte değerlendirildiğinde tümörün biyolojisi daha doğru modellenenilmektedir. Benzer şekilde nörodejeneratif hastalıkların (örn. Alzheimer, Parkinson) tanısında, genomik verilerin epigenetik değişiklikler ve proteostaz ağlarıyla birlikte analiz edilmesi, hastalık mekanizmalarının çok daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamaktadır.

8.2. Multi-modal veri analizi,

Yalnızca omik katmanların değil, farklı biyomedikal veri türlerinin birlikte değerlendirilmesini ifade eder. Bu kapsamda genomik ve omik veriler, elektronik sağlık kayıtları, fenotipik gözlemler, medikal görüntüleme verileri (örn. MRI, BT) ve hatta yaşam tarzı verileriyle entegre edilmektedir. Yapay zekâ, bu tür heterojen verilerin yüksek boyutluluğunu yönetme ve karmaşık örüntüleri ortaya çıkarma kapasitesi sayesinde, multi-modal analizlerin merkezinde yer almaktadır (Zitnik et al., 2019).

Özellikle derin öğrenme modelleri, farklı veri tiplerinden ortak temsil (shared representation) öğrenerek, örneğin genomik varyantların klinik

fenotipler ve görüntüleme bulgularıyla ilişkisini öngörebilmektedir. Bu tür yaklaşımlar, gelecekte bireylerin çok boyutlu biyomedikal profillerini çıkararak, hem tanısal doğruluğu artıracak hem de kişiselleştirilmiş tıbbın uygulanabilirliğini güçlendirecektir.

Bununla birlikte, çok omikli ve multi-modal veri analizlerinin klinik entegrasyonu birtakım zorlukları da beraberinde getirmektedir. Veri standardizasyonu, farklı omik platformlardan elde edilen verilerin harmonizasyonu, yüksek hesaplama gücü ihtiyacı ve klinik validasyon gerekliliği bu alanın önündeki en önemli engellerdir. Ancak bu zorluklara rağmen, geleceğin genetik tanı pratiğinin bu bütünleşik yaklaşımlar üzerine inşa edileceği öngörülmektedir. Multi-omik entegrasyonun yapay zekâ destekli analizlerle birleşmesi, hem nadir hem de kompleks hastalıkların tanısında çığır açıcı bir paradigma değişimi yaratacaktır.

8.3. Gerçek Zamanlı Klinik Karar Desteği

Genetik tanıya yapay zekânın en dikkat çekici kullanım alanlarından biri, gerçek zamanlı klinik karar desteği sunmasıdır. Geleneksel klinik uygulamalarda genetik test sonuçlarının analiz edilmesi günler hatta haftalar sürebilirken, yapay zekâ destekli sistemler sayesinde veriler çok daha hızlı işlenebilmekte ve klinisyene eşzamanlı olarak öneriler sunulabilmektedir. Bu yaklaşım, özellikle acil klinik durumlarda, hızlı tanı ve tedavi kararlarının alınmasını kolaylaştırmaktadır.

Gerçek zamanlı klinik karar desteği, genetik verilerin elektronik sağlık kayıtları (EHR), fenotip bilgileri ve laboratuvar sonuçlarıyla eşzamanlı entegrasyonu üzerine kuruludur. Örneğin, bir hastanın genetik testinde saptanan varyant, otomatik olarak HPO tabanlı fenotip profiliyle karşılaştırılarak, klinisyene olası tanımlar ve tedavi seçenekleri hakkında öneriler sunulabilir. Bu entegrasyon, özellikle nadir hastalıklar veya farmakogenetik açıdan kritik ilaçlar için hızlı klinik kararların verilmesini sağlar (Shortliffe & Sepúlveda, 2018).

Ayrıca farmakogenetik uygulamalarda gerçek zamanlı CDSS (Clinical Decision Support Systems) sistemleri, reçeteleme sırasında klinisyene ilaç-gen uyumsuzluğu veya advers reaksiyon riski konusunda uyarılar gönderebilmektedir. Örneğin, HLA-B*57:01 taşıyan bir hastaya abakavir reçetelenmek istendiğinde, sistem otomatik olarak uyarı vererek potansiyel

hipersensitivite riskini önceden bildirir. Bu tür gerçek zamanlı uyarılar, hasta güvenliğini doğrudan artıran kritik araçlar haline gelmiştir (Johnson et al., 2017).

Son yıllarda yapay zekâ algoritmaları, yalnızca mevcut verileri analiz etmekle kalmayıp, öngörücü modeller geliştirme konusunda da güçlü bir performans göstermektedir. Bu sistemler, geçmiş klinik verilerden öğrenerek benzer hasta örüntülerini tanıyabilir ve hekimlere henüz klinik olarak belirginleşmemiş hastalık riskleri hakkında bilgi sağlayabilir. Böylece genetik tanı yalnızca reaktif değil, aynı zamanda proaktif bir araca dönüşmektedir (Topol, 2019).

Ancak gerçek zamanlı klinik karar desteğinin rutin kullanıma girebilmesi için bazı zorlukların aşılması gerekmektedir. Bu zorluklar arasında veri standardizasyonunun sağlanması, algoritmaların şeffaf ve yorumlanabilir hale getirilmesi ve klinisyenlerin önerileri aşırı bağımlılık yaratmadan doğru şekilde kullanmalarının sağlanması bulunmaktadır. Gelecekte bu sistemlerin daha fazla gelişmesiyle birlikte, genetik tanı süreçleri sadece laboratuvar raporlarına dayalı olmaktan çıkacak, klinik pratiğin her anına entegre edilmiş dinamik bir süreç haline gelecektir.

8.4. Kişiselleştirilmiş Tıp ve Prediktif Modeller

Klasik tıp yaklaşımı çoğu zaman ortalama hasta profiline dayanarak tedavi stratejileri geliştirirken, kişiselleştirilmiş tıp bireyin genetik yapısı, çevresel faktörleri ve yaşam tarzı özelliklerine göre tedavinin şekillendirilmesini hedefler. Bu yaklaşımın temelinde, her bireyin genetik farklılıklarının ilaç yanıtlarını, hastalık risklerini ve prognozlarını belirleyici bir faktör olarak kabul edilmesi yatar.

Yapay zekâ destekli prediktif modeller, kişiselleştirilmiş tıbbın hayata geçirilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Bu modeller, genomik veriler, elektronik sağlık kayıtları, fenotipik özellikler ve yaşam tarzı verilerini bütünleştirerek bireylerin hastalık risklerini öngörebilir. Örneğin, poligenik risk skorlarının (PRS) makine öğrenmesi algoritmalarıyla birleştirilmesi, bireylerin yaşam boyu kardiyovasküler hastalık, diyabet veya kanser risklerinin daha doğru hesaplanmasını sağlamaktadır (Khera et al., 2018).

Ayrıca prediktif modeller yalnızca hastalık risk tahmininde değil, aynı zamanda tedavi yanıtlarının öngörülmesinde de kullanılmaktadır.

Farmakogenetik veriler ile yapay zekâ modelleri birleştirilerek, bireylerin belirli ilaçlara yanıtları önceden tahmin edilebilmekte ve advers ilaç reaksiyonları en aza indirilebilmektedir. Klinik karar destek sistemleriyle entegre edilen bu modeller, tedavi planlarının kişiye özgü hale getirilmesini kolaylaştırmaktadır.

Sonuç olarak yapay zekâ destekli prediktif modeller, kişiselleştirilmiş tıbbın temel taşlarından biridir. Gelecekte bu yaklaşımların daha da gelişmesiyle birlikte, hastalıkların yalnızca tedavisi değil, aynı zamanda önlenmesi ve yönetimi de bireyselleştirilecektir.

8.5. Yapay Zekâ Destekli Terapötik Hedef Keşfi

Yeni terapötik hedeflerin keşfi, ilaç geliştirme süreçlerinin en zorlu ve zaman alıcı adımlarından biridir. Geleneksel yöntemler, genellikle hipotez tabanlı araştırmalara dayanmakta ve bu süreç yıllar sürebilmektedir. Ancak yapay zekâ (YZ), büyük ölçekli biyomedikal verileri analiz ederek potansiyel terapötik hedeflerin keşfini hızlandırmakta ve daha rasyonel ilaç geliştirme stratejilerinin önünü açmaktadır.

YZ algoritmaları, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verileri entegre ederek hastalıkla ilişkili gen veya proteinleri tanımlayabilir. Örneğin, makine öğrenmesi tabanlı ağ analizleri, gen–gen veya protein–protein etkileşim ağlarını inceleyerek kritik düğüm noktalarını (hub genler/proteinler) terapötik hedef olarak önerebilmektedir (Zitnik et al., 2019). Derin öğrenme modelleri ise büyük biyoinformatik veri tabanlarından örüntüler çıkararak, daha önce gözden kaçan biyolojik ilişkileri ortaya koyabilmektedir.

Bunun yanı sıra yapay zekâ, ilaç yeniden konumlandırma (drug repurposing) alanında da etkili bir araçtır. Mevcut ilaçların genetik ve fenotipik verilerle eşleştirilmesi, bilinen moleküllerin yeni hastalık endikasyonlarında kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Özellikle nadir hastalıklar ve onkoloji alanında bu yaklaşım, ilaç geliştirme maliyetlerini düşürmekte ve tedaviye erişimi hızlandırmaktadır (Stokes et al., 2020).

Gelecekte YZ destekli terapötik hedef keşfi, CRISPR tabanlı gen düzenleme, RNA terapileri ve hücre temelli tedaviler gibi ileri teknolojilerle entegre edilerek, kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesine önemli katkı sağlayacaktır. Böylece genetik tanı yalnızca hastalıkların belirlenmesi için

değil, aynı zamanda tedavi hedeflerinin belirlenmesi için de kritik bir bileşen haline gelecektir.

8.6. Kuantum Bilişim ve Yeni Nesil Hesaplama Yöntemlerinin Potansiyeli

Genetik tanıda yapay zekâ uygulamalarının yaygınlaşmasıyla birlikte, veri işleme kapasitesi önemli bir sınırlayıcı faktör haline gelmiştir. NGS, multi-omik teknolojiler ve elektronik sağlık kayıtlarından elde edilen veriler, klasik bilgi işlem altyapılarının sınırlarını zorlamaktadır. Bu bağlamda kuantum bilişim ve yeni nesil hesaplama yöntemleri, biyoinformatik ve genetik tanıda devrim yaratabilecek potansiyele sahiptir.

Kuantum bilişim, süperpozisyon ve dolanıklık prensipleri sayesinde klasik bilgisayarların ötesinde paralel hesaplama yetenekleri sunmaktadır. Bu özellik, özellikle varyant analizleri, protein katlanma simülasyonları ve çok boyutlu veri entegrasyonları gibi yüksek hesaplama gücü gerektiren işlemlerde kritik avantajlar sağlayabilir. Örneğin, klasik algoritmalarla yıllar sürebilecek bir protein yapı tahmini, kuantum algoritmaları ile çok daha kısa sürede gerçekleştirilebilecek potansiyele sahiptir (Biamonte et al., 2017).

Yeni nesil hesaplama yöntemleri arasında kuantum dışında grafik işlemci birimleri (GPU) ve tensor işlemcileri (TPU) da yer almaktadır. Bu donanımlar, derin öğrenme modellerinin eğitilmesi ve büyük biyoinformatik veri setlerinin işlenmesinde halihazırda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kuantum–klasik hibrit modeller, yakın gelecekte pratik uygulamalarda öne çıkabilecek çözümler olarak değerlendirilmektedir. Bu tür hibrit yaklaşımlar, kuantum algoritmalarını kritik alt görevlerde kullanırken, genel veri işleme için klasik bilgisayarların gücünden faydalanmaktadır.

Kuantum bilişimin klinik genetikteki en umut verici katkılarından biri, multi-omik entegrasyonun hızlandırılması ve öngörücü modellerin güçlendirilmesi olabilir. Kuantum algoritmaları, yüksek boyutlu verilerde karmaşık korelasyonları keşfetme kapasitesine sahip olduğundan, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında daha doğru risk tahminleri ve terapötik hedef belirlemeleri yapılmasına katkıda bulunabilir.

Bununla birlikte, kuantum bilişimin sağlık alanında yaygınlaşması için henüz aşılması gereken teknik zorluklar vardır. Kuantum donanımlarının stabil çalışması, hata düzeltme mekanizmalarının geliştirilmesi ve biyomedikal

uygulamalara özgü algoritmaların tasarlanması halen araştırma aşamasındadır. Ancak mevcut ilerlemeler, genetik tanıda yapay zekâ ile kuantum bilişimin birleşmesinin gelecekteki en önemli dönüşüm alanlarından biri olacağını göstermektedir.

9.Özet

Yapay Zekânın Genetik Tanıda Dönüştürücü Etkisinin Özeti

Yapay zekâ (YZ), genetik tanıda klasik yöntemlerin ötesine geçerek büyük veri analizi, varyant sınıflandırması, multi-omik entegrasyon ve klinik fenotip eşleştirmelerinde devrimsel bir dönüşüm yaratmaktadır. DNA dizileme teknolojilerinden elde edilen milyonlarca varyantın kısa sürede değerlendirilmesi, fenotip–genotip ilişkilerinin daha doğru kurulması ve nadir hastalıkların tanısında başarı oranlarının yükseltilmesi bu dönüşümün en çarpıcı göstergeleridir. YZ algoritmaları, yalnızca tanısal doğruluğu artırmakla kalmamakta, aynı zamanda tedaviye yönelik öneriler geliştiren klinik karar destek sistemlerinin temelini oluşturarak genetik bilginin klinik pratiğe daha etkin biçimde taşınmasına katkı sağlamaktadır.

Klinik Uygulamaya Entegrasyon İçin Yol Haritası

YZ tabanlı sistemlerin rutin klinik kullanıma geçebilmesi için çok boyutlu bir yol haritasına ihtiyaç vardır. İlk adım, elektronik sağlık kayıtları ile entegrasyon ve fenotipik verilerin standart terminolojiler (örn. HPO) üzerinden işlenebilir hale getirilmesidir. İkinci olarak, klinik karar destek sistemlerinin geliştirilmesi ve genetik test sonuçlarını gerçek zamanlı klinik karar süreçlerine entegre etmesi büyük önem taşımaktadır. Üçüncü aşama, laboratuvar iş akışlarında otomasyon ile kalite kontrol, varyant anotasyonu ve raporlama süreçlerinin hızlandırılmasıdır. Son aşamada ise, regülasyon ve onay süreçleri (FDA, EMA gibi kurumların standartları) titizlikle uygulanarak, hasta güvenliğini garanti altına alan şeffaf ve güvenilir sistemlerin kurulması gerekmektedir.

Gelecekteki Fırsatlar ve Dikkat Edilmesi Gereken Riskler

Gelecekte YZ destekli genetik tanı, multi-omik ve multi-modal veri entegrasyonu, kişiselleştirilmiş ve önleyici tıp, yapay zekâ ile terapötik hedef keşfi ve hatta kuantum bilişim tabanlı yeni nesil hesaplama yöntemleri ile daha da güçlenecektir. Bu gelişmeler, hem nadir hemde kompleks hastalıkların daha

hızlı ve doğru şekilde tanınmasına, kişiye özel tedavi planlarının geliştirilmesine ve sağlık sistemlerinin verimliliğinin artmasına zemin hazırlamaktadır.

Bununla birlikte dikkat edilmesi gereken önemli riskler bulunmaktadır. Veri gizliliği ve güvenliği, algoritmik yanlılık, yorumlanabilirlik sorunları ve klinik sorumlulukların belirsizliği etik ve hukuki açıdan en kritik tartışma alanlarıdır. Ayrıca eğitim verisi eksiklikleri, standardizasyon sorunları ve yüksek hesaplama maliyetleri de teknolojinin yaygınlaşmasının önündeki teknik engellerdir.

Sonuç olarak, yapay zekâ genetik tanıda yalnızca bir araç değil, dönüşümün merkezindeki itici güçtür. Bu teknolojilerin dikkatle planlanmış bir yol haritası ve etik ilkeler doğrultusunda entegrasyonu, geleceğin genetik tanı pratiğini daha hızlı, daha doğru ve daha bireyselleştirilmiş hale getirecektir.

Kaynaklar

- Aebersold, R., & Mann, M. (2016). Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature*, 537(7620), 347–355. <https://doi.org/10.1038/nature19949>
- Angermueller, C., Pärnamaa, T., Parts, L., & Stegle, O. (2016). Deep learning for computational biology. *Molecular Systems Biology*, 12(7), 878. <https://doi.org/10.15252/msb.20156651>
- Biamonte, J., Wittek, P., Pancotti, N., Rebentrost, P., Wiebe, N., & Lloyd, S. (2017). Quantum machine learning. *Nature*, 549(7671), 195–202. <https://doi.org/10.1038/nature23474>
- Chatterjee, N., Shi, J., & García-Closas, M. (2016). Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nature Reviews Genetics*, 17(7), 392–406. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.27>
- Ciaramella, G., & Borzì, A. (2020). Quantum computing and applications in computational biology. *Mathematics*, 8(10), 1771. <https://doi.org/10.3390/math8101771>
- Collins, F. S., & McKusick, V. A. (2001). *Implications of the Human Genome Project for medical science*. *JAMA*, 285(5), 540–544. <https://doi.org/10.1001/jama.285.5.540>
- Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., Kuleshov, V., DePristo, M., Chou, K., ... & Dean, J. (2019). *A guide to deep learning in healthcare*. *Nature Medicine*, 25(1), 24–29. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0316-z>
- FDA. (2021). Artificial Intelligence and Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD). *U.S. Food and Drug Administration*. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device>
- Goodwin, S., McPherson, J. D., & McCombie, W. R. (2016). *Coming of age: Ten years of next-generation sequencing technologies*. *Nature Reviews Genetics*, 17(6), 333–351. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>
- Goodwin, S., McPherson, J. D., & McCombie, W. R. (2016). Coming of age: Ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics*, 17(6), 333–351. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>

- Gurovich, Y., Hanani, Y., Bar, O., Nadav, G., Fleischer, N., Gelbman, D., ... & Basel-Salmon, L. (2019). Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nature Medicine*, 25(1), 60–64. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0279-0>
- Gurovich, Y., Hanani, Y., Bar, O., Nadav, G., Fleischer, N., Gelbman, D., ... & Basel-Salmon, L. (2019). Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nature Medicine*, 25(1), 60–64. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0279-0>
- Gurovich, Y., Hanani, Y., Bar, O., Nadav, G., Fleischer, N., Gelbman, D., ... & Basel-Salmon, L. (2019). Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nature Medicine*, 25(1), 60–64. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0279-0>
- Gurovich, Y., Hanani, Y., Bar, O., Nadav, G., Fleischer, N., Gelbman, D., ... & Basel-Salmon, L. (2019). Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nature Medicine*, 25(1), 60–64. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0279-0>
- Hasin, Y., Seldin, M., & Lusis, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. *Genome Biology*, 18(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1215-1>
- Hasin, Y., Seldin, M., & Lusis, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. *Genome Biology*, 18(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1215-1>
- Häyrynen, K., Saranto, K., & Nykänen, P. (2008). Definition, structure, content, use and impacts of electronic health records: A review of the research literature. *International Journal of Medical Informatics*, 77(5), 291–304. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2007.09.001>
- Häyrynen, K., Saranto, K., & Nykänen, P. (2008). Definition, structure, content, use and impacts of electronic health records: A review of the research literature. *International Journal of Medical Informatics*, 77(5), 291–304. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2007.09.001>
- Häyrynen, K., Saranto, K., & Nykänen, P. (2008). Definition, structure, content, use and impacts of electronic health records: A review of the research literature. *International Journal of Medical Informatics*, 77(5), 291–304. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2007.09.001>
- Ioannidis, N. M., Rothstein, J. H., Pejaver, V., Middha, S., McDonnell, S. K., Baheti, S., ... & Sieh, W. (2016). REVEL: An ensemble method for predicting the pathogenicity of rare missense variants. *American Journal*

- of *Human Genetics*, 99(4), 877–885.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.016>
- Johnson, J. A., Caudle, K. E., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Gage, B. F., Scott, S. A., ... & Klein, T. E. (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 397–404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
- Johnson, J. A., Caudle, K. E., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Gage, B. F., Scott, S. A., ... & Klein, T. E. (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 397–404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
- Karczewski, K. J., & Snyder, M. P. (2018). Integrative omics for health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 19(5), 299–310. <https://doi.org/10.1038/nrg.2018.4>
- Karczewski, K. J., & Snyder, M. P. (2018). Integrative omics for health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 19(5), 299–310. <https://doi.org/10.1038/nrg.2018.4>
- Khera, A. V., Chaffin, M., Aragam, K. G., Haas, M. E., Roselli, C., Choi, S. H., ... & Kathiresan, S. (2018). Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics*, 50(9), 1219–1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>
- Khera, A. V., Chaffin, M., Aragam, K. G., Haas, M. E., Roselli, C., Choi, S. H., ... & Kathiresan, S. (2018). Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics*, 50(9), 1219–1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>
- Kohane, I. S., Drazen, J. M., & Campion, E. W. (2012). A glimpse of the next 100 years in medicine. *New England Journal of Medicine*, 367(26), 2538–2539. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1213371>
- Köhler, S., Gargano, M., Matentzoglou, N., Carmody, L. C., Lewis-Smith, D., Vasilevsky, N. A., ... & Robinson, P. N. (2021). The Human Phenotype Ontology in 2021. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1207–D1217. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1043>

- Köhler, S., Gargano, M., Matentzoglou, N., Carmody, L. C., Lewis-Smith, D., Vasilevsky, N. A., ... & Robinson, P. N. (2021). The Human Phenotype Ontology in 2021. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1207–D1217. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1043>
- Köhler, S., Gargano, M., Matentzoglou, N., Carmody, L. C., Lewis-Smith, D., Vasilevsky, N. A., ... & Robinson, P. N. (2021). The Human Phenotype Ontology in 2021. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1207–D1217. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1043>
- Köhler, S., Gargano, M., Matentzoglou, N., Carmody, L. C., Lewis-Smith, D., Vasilevsky, N. A., ... & Robinson, P. N. (2021). The Human Phenotype Ontology in 2021. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1207–D1217. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1043>
- Köhler, S., Gargano, M., Matentzoglou, N., Carmody, L. C., Lewis-Smith, D., Vasilevsky, N. A., ... & Robinson, P. N. (2021). The Human Phenotype Ontology in 2021. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1207–D1217. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1043>
- Landrum, M. J., Lee, J. M., Benson, M., Brown, G. R., Chao, C., Chitipiralla, S., ... & Maglott, D. R. (2018). ClinVar: Improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D1062–D1067. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1153>
- Libbrecht, M. W., & Noble, W. S. (2015). Machine learning applications in genetics and genomics. *Nature Reviews Genetics*, 16(6), 321–332. <https://doi.org/10.1038/nrg3920>
- Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., ... & Haber, D. A. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*, 350(21), 2129–2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>
- Mallal, S., Phillips, E., Carosi, G., Molina, J. M., Workman, C., Tomazic, J., ... & PREDICT-1 Study Team. (2008). HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *New England Journal of Medicine*, 358(6), 568–579. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706135>
- Manolio, T. A., Rowley, R., Williams, M. S., Roden, D., Ginsburg, G. S., Bult, C., ... & Green, E. D. (2019). Opportunities, resources, and techniques

- for implementing genomics in clinical care. *The Lancet*, 394(10197), 511–520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30790-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30790-5)
- Martin, A. R., Kanai, M., Kamatani, Y., Okada, Y., Neale, B. M., & Daly, M. J. (2019). Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nature Genetics*, 51(4), 584–591. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0379-x>
- Patti, G. J., Yanes, O., & Siuzdak, G. (2012). Metabolomics: The apogee of the omics trilogy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(4), 263–269. <https://doi.org/10.1038/nrm3314>
- Pinkel, D., & Albertson, D. G. (2005). Comparative genomic hybridization. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 6, 331–354. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.6.080604.162140>
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., ... & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., ... & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Riggs, E. R., Andersen, E. F., Cherry, A. M., Kantarci, S., Kearney, H., Patel, A., ... & Martin, C. L. (2019). Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: A joint consensus recommendation. *Genetics in Medicine*, 22(2), 245–257. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0686-8>
- Robinson, P. N., & Mundlos, S. (2010). The human phenotype ontology. *Clinical Genetics*, 77(6), 525–534. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01496.x>
- Robinson, P. N., & Mundlos, S. (2010). The human phenotype ontology. *Clinical Genetics*, 77(6), 525–534. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01496.x>
- Schuld, M., & Petruccione, F. (2018). *Supervised learning with quantum computers*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-96424-9>

- Shah, R. R., & Smith, R. L. (2015). Addressing phenoconversion: The Achilles' heel of personalized medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(2), 222–240. <https://doi.org/10.1111/bcp.12441>
- Shah, R. R., & Smith, R. L. (2015). Addressing phenoconversion: The Achilles' heel of personalized medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(2), 222–240. <https://doi.org/10.1111/bcp.12441>
- Shortliffe, E. H., & Sepúlveda, M. J. (2018). Clinical decision support in the era of artificial intelligence. *JAMA*, 320(21), 2199–2200. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17163>
- Shortliffe, E. H., & Sepúlveda, M. J. (2018). Clinical decision support in the era of artificial intelligence. *JAMA*, 320(21), 2199–2200. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17163>
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., ... & Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344(11), 783–792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
- Smedley, D., Smith, K. R., Martin, A., Thomas, E. A., McDonagh, E. M., Cipriani, V., ... & Robinson, P. N. (2015). 100,000 genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care—Preliminary report. *New England Journal of Medicine*, 385(20), 1868–1880. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035790>
- Smedley, D., Smith, K. R., Martin, A., Thomas, E. A., McDonagh, E. M., Cipriani, V., ... & Robinson, P. N. (2015). 100,000 genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care—Preliminary report. *New England Journal of Medicine*, 385(20), 1868–1880. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035790>
- Smedley, D., Smith, K. R., Martin, A., Thomas, E. A., McDonagh, E. M., Cipriani, V., ... & Robinson, P. N. (2015). 100,000 genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care—Preliminary report. *New England Journal of Medicine*, 385(20), 1868–1880. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035790>
- Stokes, J. M., Yang, K., Swanson, K., Jin, W., Cubillos-Ruiz, A., Donghia, N. M., ... & Collins, J. J. (2020). A deep learning approach to antibiotic

- discovery. *Cell*, 180(4), 688–702.e13.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021>
- Topol, E. J. (2019). *High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence*. *Nature Medicine*, 25(1), 44–56.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
- Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25(1), 44–56.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
- Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25(1), 44–56.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
- Wang, Q., Armeni, K., Huang, Y., Tian, Y., & Elhadad, N. (2018). Clinical information extraction applications: A literature review. *Journal of Biomedical Informatics*, 77, 34–49.
<https://doi.org/10.1016/j.jbi.2017.11.011>
- Wang, Z., Gerstein, M., & Snyder, M. (2009). RNA-Seq: A revolutionary tool for transcriptomics. *Nature Reviews Genetics*, 10(1), 57–63.
<https://doi.org/10.1038/nrg2484>
- Zhou, X., Murugesan, G., Bhullar, H. S., Cai, T., & Ghosh, J. (2019). A review of advanced machine learning methods for integrating clinical and genetic data. *Briefings in Bioinformatics*, 20(3), 873–886.
<https://doi.org/10.1093/bib/bby023>
- Zhou, X., Murugesan, G., Bhullar, H. S., Cai, T., & Ghosh, J. (2019). A review of advanced machine learning methods for integrating clinical and genetic data. *Briefings in Bioinformatics*, 20(3), 873–886.
<https://doi.org/10.1093/bib/bby023>
- Zhou, X., Murugesan, G., Bhullar, H. S., Cai, T., & Ghosh, J. (2019). A review of advanced machine learning methods for integrating clinical and genetic data. *Briefings in Bioinformatics*, 20(3), 873–886.
<https://doi.org/10.1093/bib/bby023>
- Zitnik, M., Nguyen, F., Wang, B., Leskovec, J., Goldenberg, A., & Hoffman, M. M. (2019). Machine learning for integrating data in biology and medicine: Principles, practice, and opportunities. *Nature Reviews Genetics*, 20(8), 457–475. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0122-6>

Zitnik, M., Nguyen, F., Wang, B., Leskovec, J., Goldenberg, A., & Hoffman, M. M. (2019). Machine learning for integrating data in biology and medicine: Principles, practice, and opportunities. *Nature Reviews Genetics*, 20(8), 457–475. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0122-6>

BÖLÜM 9
MOLEKÜLER BİR SATRANÇ OYUNU:
JAK-STAT YOLAĞI VE
MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ GELİŞİMİ

Doç. Dr. Gonca GÜLBAY¹

Doç. Dr. Mücahit SEÇME²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17359405>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, ORDU, Türkiye.
goncagulbay@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-5201-6352

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, ORDU, Türkiye.
mehtersecme@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-2084-760X

Giriş

1. JAK/STAT Sinyal Yolağı

JAK/STAT yolağı, birçok büyüme faktörü ve sitokin için bir sinyal iletim mekanizması olup hücre aktivasyonunu, çoğalmasını, farklılaşmasını ve gen ifadesini düzenleyen önemli bir yoldur (Reddy ve ark., 2019; Xin ve ark., 2020; Awasthi ve ark., 2021). IL-6 sinyal iletim yolu olarak da bilinir. Bu yolağı, son yıllarda keşfedilen bir sitokinle uyarılan sinyal iletim yoludur (Xin ve ark., 2020). JAK/STAT yolağı, tirozin kinaz ile ilişkili reseptörler, JAK ve STAT proteini olmak üzere üç bileşenden oluşmaktadır (Li ve ark., 2015).

JAK ailesinin, moleküler ağırlıkları 120 ile 140 kDa arasında değişen dört üyesi bulunmaktadır. Bunlar; JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2 olup transmembran olmayan tirozin kinazlardır. TYK2, JAK1, JAK2 ve JAK3 genleri sırasıyla 19p13.2, 1p31.3, 9p24 ve 19p13.1 kromozomal bölgelerde lokalize olmuştur (Tefferi., 2010). JAK1, JAK2 ve TYK2 memeli hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilirken, JAK3 ise hematopoietik hücrelerde eksprese edilmektedir (Villarino ve ark., 2015; Banerjee ve ark., 2017; Puigdevall ve ark., 2022).

Her JAK proteini dört domain içermektedir. Bunlar; N-terminalde yer alan dört noktalı bir FERM domaini (four-point-one, ezrin, radixin ve moesin), bir SH2 (Src-homology 2) domaini, bir psödokinaz domaini ve klasik bir protein tirozin kinaz (PTK) domainidir (Cai ve ark., 2015). JAK yapısında 7 adet JAK homoloji domaini, (JH) bulunmaktadır. Bunlardan JH1 ve JH2 C-terminalinde, diğer beş JH ise N-terminalinde yer almaktadır. JH1 kinaz, JH2 ise psödokinaz domainleridir, JH 3-5 ve JH 5-7 ise sırasıyla SH2 ve FERM domainleridir (Shaposhnikov ve ark., 2013; Speirs ve ark., 2018).

JAK' lar, reseptörün juxta-membran alanı ile ilişkilidir ve sitokinler reseptöre bağlandığında aktif hale gelir. Bu bağlanma ile birlikte, reseptör hücre içi konformasyonel değişikliklere uğrar ve bu değişiklikler reseptörün yeniden yönlendirilmesine veya oligomerizasyonuna yol açar (Baker ve ark., 2007). Böylece birbirlerini trans-fosforile edebilen JAK' lar biraraya gelerek sinyal verme sürecini başlatmış olur. Aktive edilmiş JAK' lar reseptörün sitoplazmik kuyruğundaki spesifik tirozin kalıntılarını öncelikli hedef haline getirirler. Fosforile olan tirozinler, Src homoloji 2 alanı (SH2) içeren STAT gibi sinyal proteinleri için bağlanma bölgeleri haline gelir. Bununla birlikte JAK' lar STAT

faktörlerinin tirozin kalıntılarını fosforile eder, böylece STAT aktivasyonu gerçekleşmiş olur (Puigdevall ve ark., 2022).

Memelilerde STAT ailesi STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B ve STAT6 olmak üzere yedi üyeden oluşmaktadır (Banerjee ve ark., 2017). Moleküler ağırlıkları 79 ila 113 kDa arasında değişen STAT'lar, interleukin (IL) 'ler, interferon (IFN) ' lar, eritropoietin (EPO), prolaktin (PRL), büyüme hormonu (GH), onkostatın M ve siliyer nörotrofik faktör gibi nöronal ve sitokin aracılı sinyal yollarında önemli roller oynar (Kim ve ark., 2011). STAT 1, 2, 4 ve 6' nın etkileri daha sınırlı olmakla birlikte STAT3 ve STAT5, hastalık direncinin tedavisinde daha geniş biyolojik işlevlere sahiptir (Abroun ve ark., 2015). Farklı sitokinler belirli bir STAT' ı aktive etme eğilimindedirler. Sitokinler arasındaki etkileşim, herhangi bir STAT' ın çeşitli derecelerde etki göstermesine de neden olabilmektedir (O'Shea ve ark., 2015).

STAT proteinlerinin herbiri farklı yapı ve kritik bir işlevi olan temel domainler içermektedir. Bunlar; N-terminal korunmuş domain, DNA bağlanma domaini, SH3 benzeri domaini, SH2 domaini ve C-terminal transkripsiyon domainleridir. Her bir domain, birbiri ile aynı olmayan ve kritik bir işlevden sorumludur. N-terminal domain korunmuştur ve STAT fosforilasyonu ile dimer-dimer etkileşimleri için hayati öneme sahip olduğu bilinmektedir. DNA bağlanma domaini genellikle 400 ile 500 amino asit arasında bulunur ve DNA ile STAT proteini arasında bir kompleks oluşturur. SH2 domaininin diğer protein-protein etkileşimlerine katkıda bulunduğu bilinmektedir. STAT' ların aktivasyonu için, yüksek oranda korunmuş fosforile tirozin ve serin kalıntıları içeren C-terminal transkripsiyon domaini gereklidir (Gao ve ark., 2018).

STAT ailesinin her bir üyesi, çeşitli sitokinler ve ilişkili JAK' lar tarafından aktive edilmektedir (O' Shea ve ark., 2015). İlk olarak, sitokinler, karşılık gelen transmembran reseptörlerine bağlanır ve dimerizasyonu indükler. Hemen ardından JAK kinazları, reseptörlere bağlanarak fosforile eder. İkincisi, reseptörün katalitik alanındaki tirozin kalıntıları fosforile edilerek bir kenetlenme (docking) alanı oluşturur ve bu kenetlenme alanına, SH2 domainine sahip STAT proteinleri toplanır ve STAT ' lar fosforile edilerek, homodimerler veya heterodimerler oluşturulur. Son olarak, dimerize STAT' lar reseptörlerden ayrılır ve çekirdeğe taşınır. Çekirdekte DNA bağlanma bölgelerine bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler (Murray ve ark., 2007; Muller ve ark., 2019).

Çeşitli sitokin ve büyüme faktörü, JAK/STAT sinyal iletim yolu kanalıyla sinyalleri iletir; bunlar arasında interlökinler, hematopoez faktörleri, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörü (GM-CSF), büyüme hormonu, prolaktin, eritropoietin ve trombopoietin epidermal büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve interferonlar yer alır (O'Shea ve ark., 2012; O'Shea ve ark., 2015). Örnek olarak IL-6 ve IL-11' in, JAK1, JAK2 ve TYK2 aracılığıyla STAT1, STAT3' ü aktive etmesi, IL-12 ve IL-23' ün, JAK2 ve TYK2 aracılığıyla STAT3 ve STAT4' ü aktive etmesi gösterilebilir. Yine IFN- α/β , JAK1 ve TYK2 aracılığıyla STAT1, STAT2 ve STAT4'ü aktive ederken, IFN- γ ise JAK1 ve JAK2 aracılığıyla STAT1 veya STAT5'i aktive edebilmektedir. Bununla birlikte STAT, JAK yollarından bağımsız olarak, epidermal büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) aracılığı ile de doğrudan aktivasyon sağlayabilmektedir (Hu ve ark., 2023).

2. JAK/STAT Sinyal Yolunun Regülasyonu

JAK/STAT sinyal yolu, sitokin aracılı hücre aktivasyonunu etkili bir şekilde destekler (Yan ve ark., 2018). Çeşitli sitokinler, büyüme hormonu ve büyüme faktörleri ve bunların reseptörleri, JAK/STAT yolunu aktive eder.

JAK' lar, sitokinlerin reseptörlerine bağlanması ile birlikte ligand aracılı reseptör multimerizasyonu sırasında aktive olur (Xin ve ark.,2020), Aktive olan JAK, reseptörü fosforile eder ve STAT fosforillenerek aktive olur. Fosforile olan STAT, SH2 domainlerine sahip STAT ailesinin diğer üyeleriyle birlikte dimerize olur. Dimer daha sonra çekirdeğe taşınır ve DNA dizilerinin belirli düzenleme bölgelerine bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonunu aktive veya inhibe eder. Bu genler arasında, JAK/STAT sinyal yolunu kapatmak için negatif feedback döngüsünde görev yapan ve JAK' lara bağlanarak etki gösteren sitokin sinyal iletim inhibitörü ailesi de bulunur (Gao., 2005; Xin ve ark., 2020).

JAK kinaz, PI3K/AKT sinyal yolunun da aktivatörüdür. Fosforillenen JAK, PI3K' yı aktive eder. Bu aktivasyonun sonucu olarak kendi alt yollarını da aktive eder (Gao ve ark., 2018).

3. JAK/STAT Yolağının İnhibitörleri

JAK/STAT sinyal iletimi yolağının bazı olumsuz düzenleyici faktörleri tanımlanmıştır. Sitokin sinyal iletiminin baskılayıcısı (SOCS), aktive STAT' ın

protein inhibitörleri (PIAS) ve protein tirozin fosfataz bu inhibitörlerin başında yer almaktadır (Xin ve ark., 2020).

4. JAK/STAT Yolakları İle İnsan Hastalıkları Arasındaki İlişki

JAK/STAT, sitokinler tarafından düzenlenen birincil sinyal yolağıdır. Bu yolak, doğuştan gelen bağışıklığı başlatmak, adaptif bağışıklık mekanizmalarını düzenlemek ve son olarak inflamasyon ve bağışıklık tepkilerini sınırlamak için oldukça önemlidir (O'Shea ve ark., 2012; Benveniste ve ark., 2014; O'Shea ve ark., 2015).

JAK/STAT yolunun aktivasyonunun inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi çeşitli enflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit, parkinson, multipl skleroz, sepsis, lenfomalar, lösemiler, çeşitli solid tümörler vb. dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişimini ve ilerlemesini teşvik ettiği bilinmektedir. Bu hastalıkların tedavisi için, JAK/STAT yolunun aktivasyonu ile çeşitli hastalıkların gelişimi ve ilerlemesi arasındaki ilişki ve mekanizmalar çok önemli hale gelmiştir (Xin ve ark., 2020).

5. Miyeloproliferatif Neoplazilerde (MPN) JAK/STAT Sinyalizasyonu

JAK/STAT yolu, hücre dışı proteinler ve hücre yüzey reseptörleri arasındaki etkileşimlerin bir hücre içi aracısı olarak görev yapar. JAK proteinleri çok sayıda hücre yüzeyi reseptörü ile ilişkilidir. Bu nedenle JAK/STAT sinyal kaskadları birçok metabolik fonksiyonda, bağışıklık hücresi fonksiyonlarında ve hematopoezin kontrolünde aktive olur (Bharadwaj ve ark., 2020).

Eritropoez, megakaryopoez ve granülopoezin etkin şekilde kontrolü, yaşam boyunca ve enfeksiyon gibi fizyolojik stres durumlarında değişen fizyolojik ihtiyaçlara yanıt verebilmek için hayati öneme sahip bir yolaktır (Greenfield ve ark., 2021). Eritropoietin (EPO), trombopoietin (TPO) ve granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF) ile gerçekleşen sinyalizasyon, ilgili reseptörler aracılığıyla kırmızı kan hücreleri, trombositler ve granülositlerin üretimini artırarak sağlanır. Kan hücrelerinin reseptörlerinin aktivasyonu, proliferasyonu tetiklemek için JAK/STAT yolaklarını aktive eder. JAK/STAT sinyalizasyonu, hücre döngüsü kontrolü, apoptoz, DNA hasarı yanıtı ve

transkripsiyon kontrolü dahil olmak üzere birçok hücrel fonksiyon ve temel kanser sinyalleşme yolu ile yakından bağlantılıdır (Wingelhofer ve ark., 2018). Anormal JAK/STAT sinyalleşmesi, miyeloid, B ve T lenfoid hematolojik malignitelerde ve solid tümörlerde rol oynamaktadır (Liu ve ark., 2017; Tiacchi ve ark., 2018; Venugopal ve ark., 2020).

6. JAK/STAT Sinyalizasyonunu Aktive Eden Driver Mutasyonlar

6.1. JAK2 Ekson12 ve Ekson 14 Mutasyonları

Miyeloproliferatif neoplazilerde, JAK/STAT sinyal yolunun daimi aktivasyonu, hastalığın patogeneğinde kritik bir araçtır. JAK2 geninin 14. eksonunda meydana gelen 1849. (g.1849 G>T) pozisyonda nükleotid değişikliğine ve kodon 617' de valinden fenilalanine gerçekleşen amino asit değişikliği JAK2' nin JH2 psödokinaz bölgesinde konformasyonel bir değişikliğe neden olur. Bu durum, JH2 bölgesinin normal inhibitör etkisini bozarak sürekli olarak tirozin fosforilasyon aktivitesine yol açar. Bu nedenle JAK2 V617F transkripti, eritropoietin reseptörü, trombopoietin reseptörü ve granülosit koloni uyarıcı faktör reseptörü ligand bağlanması olmaksızın JAK/STAT yolunun sürekli aktivasyonunu tetikler (Greenfield ve ark., 2021).

Polisitemia rubra vera hastalarının %95'inde ve esansiyel trombositemi ile primer myelofibrozis hastalarının yaklaşık %50' sinde JAK2 V617F mutasyonu bulunmaktadır. (Baxter ve ark.,2005; James ve ark., 2005; Mejia-Ochoa ve ark., 2019).

Polisitemia rubra vera hastalarının %5'lik kısmında ise, JAK2 geninin 12. eksonunda farklı bir mutasyon vardır. JAK2 ekson 12 mutasyonları, çoğunlukla yüksek oranda in-frame delesyonlar, nokta mutasyonları ve duplikasyonları içerir (p.N542-543del, p.E543-D544del, p.K539L, p.F537-K539delinsL, p.H538-p.K539delinsL, p.H538QK539L, p.V536-1546dup11, p.F537-1546dup10+F547L, p.R541 E543delinsK ve p.I540 E543delinsMK) (Cazzola., 2007; Williams ve ark.,2007; Laughlin ve ark., 2010; Ed: Prof. Dr. Nizami Duran, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Okan Donbaloğlu 2021). Ortaya çıkan hastalık fenotipi, mutasyonun homozigot veya heterozigot olma durumu, varyant alel sıklığı, ek mutasyonların varlığı ve demir eksikliği gibi ek değişkenlere bağlıdır. Bu mutasyonlar, eritrositozu tetikleyen EPOR sinyal yollarının baskın aktivasyonu ile sonuçlanır.

JAK2 ekson12 mutasyonlarına esansiyel trombositemi ve primer myelofibrozis hastalarında rastlanmamıştır (Scott ve ark., 2007).

6.2. Kalretikulin Geni Mutasyonları

JAK2 V617F negatif olan esansiyel trombositemi ve primer myelofibrozis hastalarının çoğunda görülen mutasyonlardan biridir (Mejía-Ochoa ve ark., 2019).

Calreticulin (CALR), endoplazmik retikulumda bulunan bir şaperon proteindir (Greenfield ve ark., 2021). Endoplazmik retikulumun lümeni içinde önemli bir kalsiyum bağlayıcı olarak görev yapar ve kalsiyumun %50' den fazlasını bağlar (Varricchio., ve Migliaccio., 2014). Bunu yaparken, yeni sentezlenen proteinlerin doğru bir şekilde katlanarak proteinlerin gerekli hücre içi işlevlerini yerine getirmesini sağlar.

CALR geni 19. kromozomda lokalizedir. CALR1 ve CALR2 olmak üzere iki adet CALR geni tanımlanmıştır. CALR2 geninin işlevi henüz tam olarak bilinmemektedir. İnsanlarda, CALR geni 4,6 kb genomik DNA'yı kapsar ve dokuz ekson ve sekiz introndan oluşmaktadır (Clinton ve ark., 2016).

Bugüne kadar 50' den fazla CALR mutasyonu tanımlanmıştır (Gulbay ve ark., 2022). Ancak en yaygın mutasyon türleri, 52 bp'lik delesyondan kaynaklanan tip1 mutasyon (p. L367fs*47) ve 5 bp' lik bir TTGTC insersiyondan kaynaklanan tip2 mutasyon (p.K385fs*47)' dur (Lavi .,2014; Guglielmelli ve ark., 2015; Clinton ve ark., 2016). Hastaların %45-53' ü tip1 mutasyonlarını ve %32-41' i ise tip2 mutasyonlarını içermektedir (Guglielmelli ve ark., 2014). Tip1 mutasyonlar, tüm negatif yüklü amino asitleri ortadan kaldırır (Guglielmelli ve ark., 2015). C terminalindeki negatif yükün ortadan kalkmasıyla, Ca+2 bağlanma fonksiyonları bozulur ve KDEL motifi kaybolur. Bu nedenle, mutant CALR, subcellüler lokalizasyonun değişmesine neden olabilmektedir (Klampfl ve ark., 2013; Luo ve ark., 2015).

Primer myelofibrozisde CALR mutasyon sıklıkları %25 ile %35 arasında olup, CALR mutant hastaların %80' inin tip1 ve %11' inin tip2 mutasyonlarını taşıdıkları tespit edilmiştir (Klampfl ve ark., 2013; Tefferi ve ark., 2014; Gotlib., 2015).

Esansiyel trombositemide CALR mutasyonlarının sıklığı %15 ile %24 arasında değişmektedir (Rumi ve ark., 2014). ET hastalarında CALR mutasyonlarının tip1, 52 bp'lik bir delesyon (p.L367fs*46) ve tip2, 5 bp

TTGTC insersiyon (p.K385fs*47) varyantlarına sırasıyla %46 ve %38 sıklıkla rastlanmaktadır (Tefferi ve ark., 2014).

6.3. Myeloproliferative Leukemia Virus (MPL) Geni Mutasyonları

MPL geni, 1p34 kromozomunda lokalize olup trombopoietin reseptörünü kodlar (Tefferi, 2010). MPL mutasyonları ekson 10' da lokalizedir ve iki amino asidin etkilenmesine neden olan beş adet MPL gen mutasyonu bildirilmiştir. Bunlar; W515L, W515K, W515A, W515R ve S505N mutasyonlarıdır. W515L ve W515K en sık rastlanan mutasyonlardır. MPL S505N ise sıklıkla kalıtsal trombositemi durumunda görülmektedir (Teofili ve ark., 2010). MPL mutasyonları, esansiyel trombositemi hastalarında %3 ve primer myelofibroz hastalarının %5-10' un da görülmektedir. S505N mutasyonu başlangıçta kalıtsal trombositozda tanımlanmış olup nadir görülen sporadik vakalarda da bildirilmiştir (Pasquier ve ark., 2014).

Sıklıkla, JAK/STAT yolunu aktive eden bu driver mutasyonlar, MPN hastalarında tespit edilen tek genetik anormalliktir; çok merkezli yapılan bir çalışmada, hedefe yönelik miyeloid yeni nesil dizileme paneli kullanılarak hastaların %45'inde bu durum rapor edilmiştir (Grinfeld ve ark., 2018). JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının yalnızca varlığı, fare modellerinde poliklonal olsa da MPN fenotipi oluşturmak için yeterlidir (Mullally ve ark., 2012). Mikro dizi analizi ile yapılan bir gen ekspresyon profillemesi çalışması, klinik fenotip veya mutasyonel duruma bakılmaksızın MPN hastalarında aktive olmuş JAK/STAT sinyal yolunun özelliklerini göstermiştir (Rampal ve ark., 2014). JAK1/2 inhibitörü olan Ruxolitinib, mutant driver genlerin tümünde arka planda etkinlik göstermektedir (Verstovsek ve ark., 2013). Bu nedenle, sürekli aktif olan JAK/STAT sinyal yolunun, hastalık patogenezinin temel bir özelliği olduğu oldukça belirgindir (Greenfield ve ark., 2021).

7. Miyeloproliferatif Neoplazilerde STAT Proteinleri

STAT sinyalizasyonunun karmaşıklığı, STAT proteinlerinin onkogen ve tümör baskılama süreçlerinde roller üstlendiğini ortaya koymuştur. Bu roller bazen aynı tümör tipinde çelişkili olabilmektedir (Zhang ve ark., 2014). MPN' de STAT proteinleri ile yapılan araştırmalar, dikkatleri STAT5, STAT1 ve STAT3' ün üzerine çekmiştir. MPN fenotipinin STAT5 aktivasyonu önemlidir. (Garçon ve ark., 2006; Funakoshi-Tago ve ark., 2010).

Hücre hatlarında JAK2 V617F ifadesinin varlığı, STAT5'in transkripsiyonel aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (James ve ark.,2005). Ex vivo koloni oluşturma deneylerinde esansiyel trombositemi ve polisitemia rubra vera hastalarından JAK2 V617F mutasyonu taşıyan kolonilerde STAT5A'nın nükleer fosforilasyonu tespit edilmiş, buna karşın wild tip kolonilerde bu fosforilasyon gözlenmemiştir. Fare deney modelleri ile yapılan çalışmalarda, JAK2 V617F mutasyonu taşıyan farelerin hematopoietik hücrelerinde STAT5 ve STAT3'ün farklı şekilde fosforile olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark., 2010; Jayavelu ve ark., 2020).

STAT5A/B geninin koşullu ekspresyonu, JAK2 V617F fare modelinde polisitemia rubra vera gelişimini engellemiştir. Ancak miyelofibrozis riskini ortadan kaldıramamıştır. (Walz ve ark., 2012). Tüm bu veriler bir araya getirildiğinde, STAT5 sinyalizasyonunun polisitemia rubra vera fenotipinin oluşmasında temel bir aracı rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Fosforile STAT1'in esansiyel trombositemi hastalarında ex vivo olarak tespit edildiği, ancak polisitemia rubra vera hastalarında tespit edilmediği bildirilmiştir (Chen ve ark., 2010). Fare modellerinde yapılan deneylerde, STAT1'in kaybının megakaryopoez pahasına eritropoezi destekleyen ve fibrozda azalmaya neden olan bir fenotip oluşturduğu gösterilmiştir (Duek ve ark., 2014). Yine STAT1'in serin 727 pozisyonundaki fosforilasyonu, blast evresindeki MPN'de proliferasyonu artırabildiği ve megakaryosit farklılaşmasını kısıtlayabildiği de bilinmektedir (Nitulescu ve ark., 2017).

Bu sonuçlar, STAT1 ve STAT5 sinyalizasyonu arasındaki dengenin değişmesinin, hücre içi düzeyde fenotipin belirlenmesinin olası bir mekanizması olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, eritrositoza neden olan ve sadece polisitemia rubra vera ile ilişkilendirilen JAK2 ekson 12 mutasyonlarını taşıyan eritroblastlar, STAT1 aktivasyonunda fark olmaksızın, JAK2 V617F pozitif esansiyel trombositemi eritroblastlarından transkripsiyonel olarak ayırt edilememektedir (Godfrey ve ark., 2016).

JAK2 V617F pozitif bireylerde daha yüksek düzeylerde STAT3 tirozin fosforilasyonu tespit edilmiş ve bu durum fare modellerinde JAK2 V617F ekspresyonunun bir sonucu olarak da gösterilmiştir (Risum ve ark., 2011; Prestipino ve ark., 2018). JAK2 V617F taşıyan farelerde ise STAT3'ün gen ifadesinin silinmesi, MPN fenotipinde değişikliğe yol açmış; nötrofili azaltırken, trombositozu artırmıştır (Grisouard ve ark., 2015).

Bu nedenle, MPN’de moleküler biyolojinin tüm yönlerinde olduğu gibi, STAT1/STAT3/STAT5’in farklı şekillerde harekete geçirilmesi muhtemelen hikâyenin sadece bir kısmını anlatmaktadır. Bilinen tüm bu etkileşimlerin MPN’de STAT proteinleri ve nihai fenotip arasındaki dinamiği anlamak adına araştırılması gerekmektedir (Dasgupta ve ark., 2015; Nitulescu ve ark., 2017; Balic ve ark., 2020).

Sonuç olarak, JAK-STAT sinyal yolağı, hematopoetik hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalmasında merkezi bir rol oynamaktadır. Bu yolda meydana gelen genetik mutasyonlar, özellikle JAK2, CALR ve MPL genlerindeki kazanılmış mutasyonlar, miyeloproliferatif neoplazilerin patogeneğinde temel belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır. Söz konusu mutasyonlar, sinyal yolunun sürekli ve kontrolsüz bir şekilde aktive olmasına yol açarak hücrel çoğalmayı artırmakta ve klonal hematopoiezisin gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu bağlamda, JAK-STAT yolağı hedefli tedaviler, özellikle JAK inhibitörleri, MPN’li hastalarda semptom kontrolü ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlamaktadır. Dolayısıyla, JAK-STAT yolunun moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, hem hastalık prognozunu iyileştirmek hem de yeni tedavi stratejileri geliştirmek açısından kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

- Abroun, S., Saki, N., Ahmadvand, M., Asghari, F., Salari, F., Rahim, F. (2015). STATs: An Old Story, Yet Mesmerizing. *Cell journal*, 17(3), 395–411. <https://doi.org/10.22074/cellj.2015.1>
- Awasthi, N., Liongue, C., Ward, A. C. (2021). STAT proteins: A kaleidoscope of canonical and non-canonical functions in immunity and cancer. *J. Hematol. Oncol.* 14 (1), 198. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01214-y>
- Baker, S. J., Rane, S. G., Reddy, E. P. (2007). Hematopoietic cytokine receptor signaling. *Oncogene*, 26(47), 6724–6737. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210757>
- Balic, J. J., White, C. L., Dawson, R., Gough, D., McCormack, M. P., Jenkins, B. J. (2020). STAT3-driven hematopoiesis and lymphopoiesis abnormalities are dependent on serine phosphorylation. *Cytokine*, 130, 155059. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155059>
- Baxter, E. J., Scott, L. M., Campbell, P. J., East, C., Fourouclas, N., Swanton, S., Vassiliou, G. S., Bench, A. J., Boyd, E. M., Curtin, N., Scott, M. A., Erber, W. N., Green, A. R., Cancer Genome Project (2005). Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet (London, England)*, 365(9464), 1054–1061. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71142-9)
- Banerjee, S., Biehl, A., Gadina, M., Hasni, S., and Schwartz, D. M. (2017). JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: Current and future prospects. *Drugs* 77 (5), 521–546. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>
- Benveniste, E. N., Liu, Y., McFarland, B. C., Qin, H. (2014). Involvement of the janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling pathway in multiple sclerosis and the animal model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Interferon and Cytokine Research*, 34(8), 577–588. <https://doi.org/10.1089/jir.2014.0012>
- Bharadwaj, U., Kasembeli, M. M., Robinson, P., Tweardy, D. J. (2020). Targeting Janus Kinases and Signal Transducer and Activator of Transcription 3 to Treat Inflammation, Fibrosis, and Cancer: Rationale,

- Progress, and Caution. *Pharmacological reviews*, 72(2), 486–526.
<https://doi.org/10.1124/pr.119.018440>
- Cai, B., Cai, J. P., Luo, Y. L., Chen, C., Zhang, S. (2015). The Specific Roles of JAK/STAT Signaling Pathway in Sepsis. *Inflammation*, 38(4), 1599–1608. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0135-z>
- Cazzola M. (2007). Somatic mutations of JAK2 exon 12 as a molecular basis of erythrocytosis. *Haematologica*, 92(12), 1585–1589. <https://doi.org/10.3324/haematol.11506>
- Chen, E., Beer, P. A., Godfrey, A. L., Ortmann, C. A., Li, J., Costa-Pereira, A. P., Ingle, C. E., Dermitzakis, E. T., Campbell, P. J., Green, A. R. (2010). Distinct clinical phenotypes associated with JAK2V617F reflect differential STAT1 signaling. *Cancer cell*, 18(5), 524–535. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.10.013>
- Clinton, A., McMullin, M.F. (2016). The Calreticulin gene and myeloproliferative neoplasms. *J Clin Pathol*, 69: 841-845.
- Dasgupta, M., Dermawan, J. K., Willard, B., Stark, G. R. (2015). STAT3-driven transcription depends upon the dimethylation of K49 by EZH2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(13), 3985-3990. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503152112>
- Duek, A., Lundberg, P., Shimizu, T., Grisouard, J., Karow, A., Kubovcakova, L., Hao-Shen, H., Dirnhofer, S., Skoda, R. C. (2014). Loss of Stat1 decreases megakaryopoiesis and favors erythropoiesis in a JAK2-V617F-driven mouse model of MPNs. *Blood*, 123(25), 3943–3950. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-514208>
- Ed: Prof. Dr. Nizami Duran Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Okan Donbaloğlu. (2021). *Sağlık Bilimlerinde Yeni Yaklaşımlar*. Publisher Livre de Lyon. Bölüm 9, Bcr-Abl1 Negatif Myeloproliferatif Neoplazilerde Driver Mutasyonlar ISBN: 978-2-38236-158-0
- Funakoshi-Tago, M., Tago, K., Abe, M., Sonoda, Y., Kasahara, T. (2010). STAT5 activation is critical for the transformation mediated by myeloproliferative disorder-associated JAK2 V617F mutant. *The Journal of biological chemistry*, 285(8), 5296–5307. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.040733>

- Gao B. (2005). Cytokines, STATs and liver disease. *Cellular & molecular immunology*, 2(2), 92–100.
- Gao, Q., Liang, X., Shaikh, A. S., Zang, J., Xu, W., Zhang, Y. (2018). JAK/STAT Signal Transduction: Promising Attractive Targets for Immune, Inflammatory and Hematopoietic Diseases. *Current drug targets*, 19(5), 487–500. <https://doi.org/10.2174/1389450117666161207163054>
- Garçon, L., Rivat, C., James, C., Lacout, C., Camara-Clayette, V., Ugo, V., Lecluse, Y., Bennaceur-Griscelli, A., Vainchenker, W. (2006). Constitutive activation of STAT5 and Bcl-xL overexpression can induce endogenous erythroid colony formation in human primary cells. *Blood*, 108(5), 1551–1554. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-009514>
- Gotlib, J. (2015). Mutation of the Calreticulin (CALR) gene in Myeloproliferative Neoplasms. *American Society of Haematology. Hematologist*, 12, 11-12.
- Godfrey, A. L., Chen, E., Massie, C. E., Silber, Y., Pagano, F., Bellosillo, B., Guglielmelli, P., Harrison, C. N., Reilly, J. T., Stegelmann, F., Bijou, F., Lippert, E., Boiron, J. M., Döhner, K., Vannucchi, A. M., Besses, C., Green, A. R. (2016). STAT1 activation in association with JAK2 exon 12 mutations. *Haematologica*, 101(1), 15–19. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.128546>
- Greenfield, G., McMullin, M. F., Mills, K. (2021). Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *Journal of hematology & oncology*, 14(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01116-z>
- Grinfeld, J., Nangalia, J., Baxter, E. J., Wedge, D. C., Angelopoulos, N., Cantrill, R., Godfrey, A. L., Papaemmanuil, E., Gundem, G., MacLean, C., Cook, J., O'Neil, L., O'Meara, S., Teague, J. W., Butler, A. P., Massie, C. E., Williams, N., Nice, F. L., Andersen, C. L., Hasselbalch, H. C., ... Campbell, P. J. (2018). Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *The New England journal of medicine*, 379(15), 1416–1430. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716614>
- Grisouard, J., Shimizu, T., Duek, A., Kubovcakov, L., Hao-Shen, H., Dirnhofer, S., Skoda, R. C. (2015). Deletion of Stat3 in hematopoietic cells enhances thrombocytosis and shortens survival in a JAK2-V617F

- mouse model of MPN. *Blood*, 125(13), 2131–2140. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-594572>
- Gulbay, G., Bag, H.G., Yesilada, E., Erkurt, M.A. (2022). Calreticulin Mutations in Philadelphia Chromosome Negative Myeloproliferative Neoplasms. *International Journal of Hematology and Oncology*, 2 (32). doi: 10.4999/uhod.225925
- Guglielmelli, P., Bartalucci, N., Rotunno, G., Vannucchi, A. M. (2014). Calreticulin: a new horizon for the testing and treatment of myeloproliferative neoplasms. *Expert review of hematology*, 7(4), 423–425. <https://doi.org/10.1586/17474086.2014.920250>
- Guglielmelli, P., Rotunno, G., Fanelli, T., Pacilli, A., Brogi, G., Calabresi, L., Pancrazzi, A., Vannucchi, A. M. (2015). Validation of the differential prognostic impact of type 1/type 1-like versus type 2/type 2-like CALR mutations in myelofibrosis. *Blood cancer journal*, 5(10), e360. <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.90>
- Hu Q, Bian Q, Rong D, Wang L, Song J, Huang H-S, Zeng J, Mei J, Wang PY (2023), JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 11:1110765. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1110765>.
- James, C., Ugo, V., Le Couédic, J. P., Staerk, J., Delhommeau, F., Lacout, C., Garçon, L., Raslova, H., Berger, R., Bennaceur-Griscelli, A., Villeval, J. L., Constantinescu, S. N., Casadevall, N., Vainchenker, W. (2005). A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*, 434(7037), 1144–1148. <https://doi.org/10.1038/nature03546>
- Jayavelu, A. K., Schnöder, T. M., Perner, F., Herzog, C., Meiler, A., Krishnamoorthy, G., Huber, N., Mohr, J., Edelmann-Stephan, B., Austin, R., Brandt, S., Palandri, F., Schröder, N., Isermann, B., Edlich, F., Sinha, A. U., Ungelenk, M., Hübner, C. A., Zeiser, R., Rahmig, S., ... Heidel, F. H. (2020). Splicing factor YBX1 mediates persistence of JAK2-mutated neoplasms. *Nature*, 588(7836), 157–163. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2968-3>
- Kiladjian JJ. (2012). The spectrum of JAK2-positive myeloproliferative neoplasms. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2012; 561-566.

- Kim, S. K., Park, K. Y., Yoon, W. C., Park, S. H., Park, K. K., Yoo, D. H., Choe, J. Y. (2011). Melittin enhances apoptosis through suppression of IL-6/sIL-6R complex-induced NF- κ B and STAT3 activation and Bcl-2 expression for human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Joint bone spine*, 78(5), 471–477. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.01.004>
- Klampfl, T., Gisslinger, H., Harutyunyan, A. S., Nivarthi, H., Rumi, E., Milosevic, J. D., Them, N. C., Berg, T., Gisslinger, B., Pietra, D., Chen, D., Vladimer, G. I., Bagienski, K., Milanesi, C., Casetti, I. C., Sant'Antonio, E., Ferretti, V., Elena, C., Schischlik, F., Cleary, C., ... Kralovics, R. (2013). Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *The New England journal of medicine*, 369(25), 2379–2390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311347>
- Laughlin, T. S., Moliterno, A. R., Stein, B. L., Rothberg, P. G. (2010). Detection of exon 12 Mutations in the JAK2 gene: enhanced analytical sensitivity using clamped PCR and nucleotide sequencing. *The Journal of molecular diagnostics:JMD*, 12(3), 278–282. <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2010.090177>
- Lavi, N. (2014). Calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. *Rambam Maimonides Med J*, 5, 0035.
- Li, H. X., Zhao, W., Shi, Y., Li, Y. N., Zhang, L. S., Zhang, H. Q., Wang, D. (2015). Retinoic acid amide inhibits JAK/STAT pathway in lung cancer which leads to apoptosis. *Tumour biology*, 36(11), 8671–8678. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3534-8>
- Liu, Y., Easton, J., Shao, Y., Maciaszek, J., Wang, Z., Wilkinson, M. R., McCastlain, K., Edmonson, M., Pounds, S. B., Shi, L., Zhou, X., Ma, X., Sioson, E., Li, Y., Rusch, M., Gupta, P., Pei, D., Cheng, C., Smith, M. A., Guidry Auvil, J. M., ... Mullighan, C. G. (2017). The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Nature genetics*, 49(8), 1211–1218. <https://doi.org/10.1038/ng.3909>
- Luo, W., Yu, Z. (2015). Calreticulin (CALR) mutation in myeloproliferative neoplasms (MPNs). *Stem cell investigation*, 2, 16. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2306-9759.2015.08.01>

- Mejía-Ochoa, M., Acevedo Toro, P. A., Cardona-Arias, J. A. (2019). Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000-2018. *BMC cancer*, 19(1), 590. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5764-4>
- Mullally, A., Lane, S. W., Brumme, K., Ebert, B. L. (2012). Myeloproliferative neoplasm animal models. *Hematology/oncology clinics of North America*, 26(5), 1065–1081. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2012.07.007>
- Muller, R. (2019). JAK inhibitors in 2019, synthetic review in 10 points. *Eur. J. Intern Med.* 66, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.05.022>
- Murray, P. J. (2007). The JAK-STAT signaling pathway: Input and output integration. *J. Immunol.* 178 (5), 2623–2629. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.5.2623>
- Nitulescu, I. I., Meyer, S. C., Wen, Q. J., Crispino, J. D., Lemieux, M. E., Levine, R. L., Pelish, H. E., Shair, M. D. (2017). Mediator Kinase Phosphorylation of STAT1 S727 Promotes Growth of Neoplasms With JAK-STAT Activation. *EBioMedicine*, 26, 112–125. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.013>
- Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, Ma H, Wei D, Sun S. (2020). The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol.* 80:106210. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210>.
- O'Shea, J.J., Plenge, R. (2012). JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity*, 36(4), 542–550. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.014>
- O'Shea, J. J., Schwartz, D. M., Villarino, A. V., Gadina, M., McInnes, I. B., Laurence, A. (2015). The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual review of medicine*, 66, 311–328. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>
- Pasquier, F., Cabagnols, X., Secardin, L., Plo, I., Vainchenker, W. (2014). Myeloproliferative neoplasms: JAK2 signaling pathway as a central target for therapy. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 14 Suppl, S23–S35. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.06.014>

- Pfeifer, A. C., Timmer, J., Klingmüller, U. (2008). Systems biology of JAK/STAT signalling. *Essays in biochemistry*, 45, 109–120. <https://doi.org/10.1042/BSE0450109>
- Prestipino, A., Emhardt, A. J., Aumann, K., O'Sullivan, D., Gorantla, S. P., Duquesne, S., Melchinger, W., Braun, L., Vuckovic, S., Boerries, M., Busch, H., Halbach, S., Pennisi, S., Poggio, T., Apostolova, P., Veratti, P., Hettich, M., Niedermann, G., Bartholomä, M., Shoumariyeh, K., ... Zeiser, R. (2018). Oncogenic JAK2V617F causes PD-L1 expression, mediating immune escape in myeloproliferative neoplasms. *Science translational medicine*, 10(429), eaam7729. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam7729>
- Puigdevall, L., Michiels, C., Stewardson, C., Dumoutier, L. 2022. JAK/STAT: Why choose a classical or an alternative pathway when you can have both? *J Cell Mol Med*. 2022 Apr;26(7):1865-1875. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17168>
- Rampal, R., Al-Shahrour, F., Abdel-Wahab, O., Patel, J. P., Brunel, J. P., Mermel, C.H., Bass, A.J., Pretz, J., Ahn, J., Hricik, T., Kilpivaara, O., Wadleigh, M., Busque, L., Gilliland, D. G., Golub, T.R., Ebert, B. L., Levine, R.L. (2014). Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood*, 123(22), e123–e133. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554634>
- Reddy, D., Kumavath, R., Ghosh, P., Barh, D. (2019). Lanatoside C induces G2/M cell cycle arrest and suppresses cancer cell growth by attenuating MAPK, Wnt, JAK/STAT, and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways. *Biomolecules*, 9 (12), 792. <https://doi.org/10.3390/biom9120792>
- Risum, M., Madelung, A., Bondo, H., Bzorek, M., Kristensen, M. H., Stamp, I. M., Hasselbalch, H.C. (2011). The JAK2V617F allele burden and STAT3- and STAT5 phosphorylation in myeloproliferative neoplasms: early prefibrotic myelofibrosis compared with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *APMIS : Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 119(8), 498–504. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2011.02754.x>
- Rumi, E., Pietra, D., Ferretti, V., Klampfl, T., Harutyunyan, A. S., Milosevic, J. D., Them, N. C., Berg, T., Elena, C., Casetti, I. C., Milanesi, C.,

- Sant'antonio, E., Bellini, M., Fugazza, E., Renna, M. C., Boveri, E., Astori, C., Pascutto, C., Kralovics, R., Cazzola, M., ... Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators (2014). JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*, 123(10), 1544–1551. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-539098>
- Scott, L. M., Tong, W., Levine, R. L., Scott, M. A., Beer, P. A., Stratton, M. R., Futreal, P. A., Erber, W. N., McMullin, M. F., Harrison, C. N., Warren, A. J., Gilliland, D. G., Lodish, H. F., & Green, A. R. (2007). JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *The New England journal of medicine*, 356(5), 459–468. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065202>
- Shaposhnikov, A. V., Komar'kov, I. F., Lebedeva, L. A., Shidlovskiĭ, I.uV. (2013). Molekuliarnaia biologii, 47(3), 388–397. <https://doi.org/10.7868/s0026898413030130>.
- Speirs, C., Williams, J. J. L., Riches, K., Salt, I. P., Palmer, T. M. (2018). Linking energy sensing to suppression of JAK-STAT signalling: A potential route for repurposing AMPK activators?. *Pharmacological research*, 128, 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.10.001>
- Tefferi A. (2010). Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*, 24(6), 1128–1138. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.69>.
- Tefferi, A., Wassie, E. A., Guglielmelli, P., Gangat, N., Belachew, A. A., Lasho, T. L., Finke, C., Ketterling, R. P., Hanson, C. A., Pardanani, A., Wolanskyj, A. P., Maffioli, M., Casalone, R., Pacilli, A., Vannucchi, A. M., Passamonti, F. (2014). Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: a collaborative study of 1027 patients. *American journal of hematology*, 89(8), E121–E124. <https://doi.org/10.1002/ajh.23743>
- Teofili, L., Giona, F., Torti, L., Cenci, T., Ricerca, B. M., Rumi, C., Nunes, V., Foà, R., Leone, G., Martini, M., Larocca, L. M. (2010). Hereditary thrombocytosis caused by MPLSer505Asn is associated with a high thrombotic risk, splenomegaly and progression to bone marrow fibrosis.

- Haematologica, 95(1), 65–70.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2009.007542>
- Tiacci, E., Ladewig, E., Schiavoni, G., Penson, A., Fortini, E., Pettirossi, V., Wang, Y., Rosseto, A., Venanzi, A., Vlassevka, S., Pacini, R., Piattoni, S., Tabarrini, A., Pucciarini, A., Bigerna, B., Santi, A., Gianni, A. M., Viviani, S., Cabras, A., Ascani, S., ... Falini, B. (2018). Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 131(22), 2454–2465. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-814913>
- Varricchio, L., Migliaccio, A. (2014). Calreticulin in Myeloproliferative neoplasms: the other side of the Alice Mirror. *Eur Med J Haematol*, 1: 114-122.
- Venugopal, S., Bar-Natan, M., Mascarenhas, J. O. (2020). JAKs to STATs: A tantalizing therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Blood reviews*, 40, 100634. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100634>
- Verstovsek, S., Mesa, R. A., Gotlib, J., Levy, R. S., Gupta, V., DiPersio, J. F., Catalano, J. V., Deininger, M., Miller, C., Silver, R. T., Talpaz, M., Winton, E. F., Harvey, J. H., Jr, Arcasoy, M. O., Hexner, E., Lyons, R. M., Paquette, R., Raza, A., Vaddi, K., Erickson-Viitanen, S., ... Kantarjian, H. M. (2013). The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *British journal of haematology*, 161(4), 508–516. <https://doi.org/10.1111/bjh.12274>

BÖLÜM 10

HEPATORENAL SENDROM

Prof. Dr. Yasemin KAYA¹

Prof. Dr. Ahmet KAYA²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17359507>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
ysmnkcmz@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7360-8090

²Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
doktorahmetkaya@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0001-9845-7938

Giriş

Böbrek fonksiyon bozukluğu, kronik karaciğer hastalarında sık görülen ve yaşamı tehdit eden ciddi bir komplikasyondur. Siroz hastalarında görülen böbrek fonksiyon bozukluğu nedenlerinden biri olan hepatorenal sendrom (HRS) önceleri genellikle arteriyel dolaşımda belirgin anormallikler ve endojen vazoaktif sistemlerin aşırı aktivasyonu durumunda ortaya çıkan, tamamen "fonksiyonel" bir böbrek yetmezliği türü olarak tanımlanmıştı. Uluslararası Asit Kulübü (ICA), 2007 yılında HRS'yi tip 1 ve tip 2 (HRS-1 ve HRS-2) olarak sınıflandırmıştı. HRS-1, genellikle tetikleyici bir olay nedeniyle oluşan böbrek fonksiyonunda hızlı bir bozulma ile karakterize edilirken, HRS-2 genellikle belirgin bir tetikleyici olmadan ortaya çıkan orta şiddette, stabil veya yavaş ilerleyen bir böbrek fonksiyon bozukluğunu tanımlamaktaydı. Klinik olarak HRS-1 akut böbrek yetmezliği ile karakterize edilirken, HRS-2 esas olarak refrakter asit ile karakterize edilmişti. Bununla birlikte sonradan nefrologlar tarafından böbrek fonksiyon bozukluğu için yeni kavramlar, tanımlar ve tanı kriterleri geliştirilmesiyle (özellikle akut böbrek hasarı (ABH), akut böbrek hastalığı ve kronik böbrek hastalığının tanımları ve karakterizasyonu tanıtılmış ve geliştirilmiştir), ICA hepatologları arasında yaşanan bir tartışma, HRS-1'in isimlendirilmesinin ve tanı kriterlerinin tamamen revize edilmesine ve HRS-ABH olarak yeniden adlandırılmasına yol açmıştır (Angeli ve ark.,2019).

HRS tiplerinin klasik tanımları yakın zamanda gözden geçirilmiş ve yeniden tanımlanmıştır.

- 1.Hepatorenal Sendrom- akut böbrek hasarı (HRS-ABH):7 ile 90 gün arasında süren böbrek fonksiyon bozukluğu için kullanılır.
2. Hepatorenal Sendrom- akut olmayan böbrek hasarı (HRS-nABH)
3. Kronik form, kronik böbrek hastalığı (HRS-KBH): 90 günden uzun süren böbrek fonksiyon bozukluğu için kullanılır (Allegretti ve Wong, 2025).

Ayrıca, son yıllarda HRS'nin patogenezi konusunda da daha fazla ayrıntılı veriler elde edilmiştir. Artık hemodinamik bozukluklara sahip sadece "işlevsel" bir hastalık olmadığı, sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve safra tuzuyla ilişkili tübüler hasarında geliştiği bir hastalık olarak kabul görmektedir (Angeli ve ark.,2019).

1. Hepatorenal Sendrom-Akut Böbrek Hasarı (HRS-ABH)

Hepatorenal sendrom-Akut böbrek hasarı, tipik olarak karaciğer sirozunda görülen bir böbrek fonksiyon bozukluğu türüdür, akut böbrek hasarı (ABH) fenotiplerinden biridir (Pose ve ark., 2024; Rice ve ark., 2017), Karaciğer sirozunun ileri evrelerinde ortaya çıkan dolaşım ve hemodinamik değişikliklere yanıt olarak böbrek fonksiyonlarında belirgin bir bozulma ile seyreder ve sistemik inflamasyon ve bakteriyel translokasyonla şiddetlenir (Pose ve ark., 2024). HRS-ABH, sirozun hastalarda en şiddetli ABH formlarından biri olup sıklıkla bir enfeksiyon tarafından tetiklenmektedir. İleri dekompanse siroz zemininde ortaya çıkan ani bir böbrek fonksiyon bozukluğudur (Pose ve ark., 2024).

Sirozun yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden ciddi bir komplikasyonudur. Bu hastalarda böbreklerde fizyolojik kompensatuvar mekanizmaları baskılayan ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesine neden olan fonksiyonel bir dolaşım bozukluğu mevcuttur ve hacim genişlemesine yanıt vermeyen azalmış böbrek kan akışı ile karakterizedir (Rice ve ark., 2017; Simonetto ve ark., 2020). Yeterli böbrek kan akımının yeniden sağlanması böbrek fonksiyonlarının iyileşmesini sağlayabilir. Bu nedenle bu hastalığın tedavisinde karaciğer nakli veya vazokonstriktör ilaçlarla yeterli böbrek kan akışı sağlanmaya çalışılmaktadır (Simonetto ve ark., 2020).

Hepatorenal sendromda doğru ve erken tanı çok önemlidir. Hastayı iyileştirebilmek için hızlı tanı ve uygun tedavi gerekmektedir. Hepatorenal sendrom-ABH sirozdaki diğer ABH vakalarına benzer şekilde serum kreatinin yüksekliği ile seyreder ve tanı koyarken diğer böbrek yetmezliklerinden ayırmak zor olabilir (Arnold ve ark.2023).

1.1. Epidemiyoloji

Hepatorenal Sendrom-Akut böbrek hasarı, siroz nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %19-26'sında ve şiddetli alkol kullanımı ile oluşan akut hepatitli hastaların %32'sinde bildirilmiştir (Piano ve ark. 2013; Sujan ve ark. 2018). Ancak serum kreatinin düzeyleri; karaciğerde kreatinin üretiminin bozulması, kas kütlelerinde azalma, kreatininin tübüler sekresyonu ve yüksek serum bilirubin varlığında kalorimetrik yöntemlerle kreatininin yanlış ölçülmesi gibi nedenler ile sirozlu hastalarda böbrek fonksiyonundaki bozulma

olduğundan az tespit edilebilmektedir (Sherman ve ark.2003; Caregaro ve ark. 1994).

Kronik karaciğer hastalarında portal hipertansiyonu olanların böbrek fonksiyon bozukluğu geliştirme riski daha yüksektir (Keller ve ark., 1995). Altta yatan kronik karaciğer hastalığı olanlarda ABH genellikle ilerleyici ve şiddetlidir; kötüleşen ABH evresi yüksek mortalite ile ilişkilidir (Belcher ve ark.2013). ABH olan sirozlu hastaların %25'in de kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişmektedir (Bassegoda ve ark.,2020). HRS-ABH, potansiyel olarak geri döndürülebildiği gibi bazende hızla fonksiyonel ve ilerleyici bir böbrek yetmezliği ile ölümcül olabilmektedir. HRS-ABH, sirozlu hastalardaki tüm ABH ataklarının %11-20'sini oluşturur. HRS-ABH'ı prerenal ABH'dan veya akut tübüler nekrozdan ayırt etmek genellikle zordur. Ayrıca, siroz ve asitli hastaların yaklaşık %40'ında 5 yıllık bir süre içinde HRS-ABH gelişmektedir (Ginès ve ark.,1993). HRS'nin erken tanısı, terlipressin artı albümin ile standart farmakolojik tedavinin kullanılmasına olanak tanır ve hastaların yalnızca %40-50'sinde böbrek fonksiyonunun geri kazanılmasını sağlar (Sarwar ve Khan, 2016)

HRS-ABH'nin karaciğer yetmezliği olan hastalarda diğer böbrek bozukluklarına göre daha nadir görüldüğünden bahsedilmektedir. Bu durum Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 11 hastane ağına ABH ile yatırılan 2000'den fazla siroz hastasının incelendiği bir çalışmayla gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda siroz hastalarındaki ABH etyolojileri şu şekilde bulunmuştur:

Prerenal veya hemodinamik ABH – %44,3

Akut tübüler nekroz (ATN) – %30,4

ABH'nin diğer veya bilinmeyen etyolojileri – %13,2

HRS-ABH – %12,1 (Patidar ve ark., 2023).

1.2.HRS-ABH patofizyolojisi

Böbrekler ve karaciğer arasındaki bağlantı tam olarak anlaşılmamıştır. Hepatoreal Sendromun patofizyolojisine ilişkin mevcut verilerin çoğu insanlarda yapılan gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Karaciğer hasarı oluşturma yöntemleri aynı zamanda böbrek toksisitesine de neden olduğu için hayvan modelleri tasarlamak zordur (Simonetto ve ark, 2020). Bununla birlikte, mevcut kanıtlar bu hastalığın patofizyolojisinde sistemik inflamasyon, sirotik

kardiyomiyopati ve adrenal yetmezliğin yer aldığını göstermektedir (Nadim ve ark. 2023).

1.2.1. Dolaşım bozukluğu (Splenk vazodilatasyon)

Hastalarda gelişen portal hipertansiyon sonucunda, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonuna, vazopressin artışına ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açan periferik arter vazodilatasyonunun neden olduğu hemodinamik değişiklikler meydana gelir. Bu mekanizmaların aktivasyonu sonucunda, sodyum retansiyonu, asit ve sonunda böbrek fonksiyon bozukluğu oluşur (Chrier ve ark., 1988) Bu süreçte, splanknik dolaşımda nitrik oksit, karbon monoksit, prostasiklinler ve endokannabinoidler dahil olmak üzere vazodilatörlerin salınımının artması nedeniyle splanknik vazodilatasyon ve artmış intrahepatik vasküler direnç vardır (Simonetto ve ark., 2020). Bu vazodilatörler ayrıca sistemik dolaşımı etkileyerek efektif arteriyel kan hacmini ve sistemik arter basıncını azaltır (Ruiz-del-Arbol ve ark., 2005) Bu hemodinamik değişikliklere, RAAS sisteminden kaynaklanan sürekli bir yanıt eşlik eder ve bu da renal vazokonstriksiyona (esas olarak efferent arteriyolde vazokonstriksiyon yoluyla) ve sonuç olarak renal perfüzyonun azalmasına neden olur. Erken evrelerde renal prostaglandinler (prostaglandin I₂ ve prostaglandin E₂) afferent renal arterioller üzerinde etki ederek normal glomerüler filtrasyon hızını korusa da, bu denge sonunda karaciğer hastalığının ilerlemesiyle bozulur ve kompensatuvar prostaglandin yanıtı baskılanarak ABH'na neden olur (Knotek ve ark., 2000).

1.2.2. Sistemik inflamasyon

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), enfeksiyondan bağımsız olarak HRS-ABH hastaların neredeyse yarısında gözlemlenmiştir (Thabut ve ark., 2007) Prerenal ABH ve HRS-ABH'lı hastalarda, ABH'ı olmayan dekompanse sirozlu hastalara kıyasla, plazma proinflamatuvar sitokin konsantrasyonları (yani, interlökin-6, tümör nekroz faktörü α , vasküler hücre adezyon proteini-1 ve interlökin-8) ve idrar monosit kemotaktik protein-1 konsantrasyonları nispeten daha yüksektir (Solé ve ark., 2019) Önerilen mevcut inflamasyon mekanizması, patojen ilişkili moleküler desenlerin (PAMP'ler) ve hasarla ilişkili moleküler desenlerin üretimiyle ilişkilidir (Herwald ve Egesten, 2016) Bunlar, toll benzeri reseptörleri aktive ederek sistemik proinflamatuvar

yanıtı ve doğrudan böbrek hasarına neden olur (Solé ve ark., 2019; Shah ve ark., 2013)

Ayrıca, portal hipertansiyon ortamında bağırsak bakterilerinin translokasyonunun artmasıyla ilişkili olabilecek sistemik inflamasyon da HRS-ABH'na katkıda bulunabileceği söylenmektedir. Sistemik inflamasyon, vazodilatasyonun artması, böbreğe doğrudan hasar ve/veya böbrek mikrosirkülasyonunun bütünlüğünün bozulması gibi çeşitli mekanizmalarla HRS-ABH'nin hemodinamik patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmaktadır. Ayrıca, HRS-ABH genellikle çoklu organ yetmezliği sendromunun (örneğin, kronik karaciğer yetmezliği üzerine akut karaciğer yetmezliği) bir parçası olarak ortaya çıkar ve bu sendrom, birden fazla ekstrahepatik organ yetmezliği ile karakterizedir. Diğer organ yetmezliklerinin varlığı, böbrek fonksiyonunu önemli ölçüde kötüleştirebilen inflamasyon ortamını artırıyor olabilir (Allegretti ve Wong, 2025).

1.2.3. Sirotik kardiyomiopati

Sirotik kardiyomiopati, daha önce kalp rahatsızlığı olmayan son evre karaciğer hastalığında görülen kalp fonksiyon bozukluğudur (Izzy ve ark., 2020). Karaciğer hastalığının ilerlemesi, vasküler dirençte değişiklik olmamasına rağmen, genellikle HRS-ABH gelişiminden önce kalp debisini azaltır. Portal hipertansiyon kaynaklı bağırsak geçirgenliği, endotoksemiye yol açarak nitrik oksit ve endokannabinoidler gibi kardiyodepresan faktörlerin seviyesini yükseltir, sonuç olarak vazodilatasyon ve hipotansiyona neden olur (Simonetto ve ark.,2020). Bu durum, RAAS ve sempatik sinir sistemi de dahil olmak üzere vazokonstriktör sistemleri aktive ederek yapısal ve fonksiyonel kalp değişikliklerine yol açar (Yoon ve ark., 2020; Izzy ve ark., 2020).

1.2.4. Hepatoadrenal sendromu

Hepatoadrenal sendromunun patofizyolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ancak kortizol sentezi için substrat tükenmesi ve dolaşımdaki PAMP'ler ve sitokinler tarafından hipotalamus-hipofiz ekseninin bozulması söz konusu olabilir (Marik 2006; Bornstein 2009). Dekompanse sirozlu hastaların %24-47'sinde göreceli adrenal yetmezlik meydana gelir ve daha düşük arter basıncı ve daha yüksek renin ve norepinefrin seviyeleri nedeniyle HRS-ABH riskini artırır (Singh ve ark., 2018; Piano ve ark., 2020).

1.3. Klinik

Hepatorenal sendrom-akut böbrek hasarı (HRS-ABH) genellikle aşağıdaki klinik özelliklerle karakterizedir.

- Sistemik hipertansiyonun olmaması
- Genellikle normal idrar sedimenti olması
- Hiç proteinüri olmaması veya minimal proteinüri olması
- Çok düşük idrar sodyum seviyeleri (örneğin, <10 ila 20 mmol/L)(Allegretti ve ark., 2025).

1.4. Tanı

Hepatorenal sendrom-akut böbrek hasarı, bir dışlama tanısıdır. Tanıyı koyabilecek spesifik bir testi yoktur. Siroz hastalarında ABH genellikle HRS-ABH'den kaynaklanmadığından, hasta diğer ABH nedenleri açısından kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir (Allegretti ve Wong, 2025).

2012 yılında Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO; Kidney Disease: Improving Global Outcomes), Akut Böbrek Hasarını, serum kreatinininde 48 saat içinde en az 0,3 mg/dL (26,5 µmol/L) artış, serum kreatinininde son yedi gün içinde bazal değerinin en az 1,5 katı artış veya idrar hacminin altı saat boyunca 0,5 mL/kg/saat'in altında olması olarak tanımlamıştır (Arnold ve ark.2023; Simonetto ve ark, 2020) KDIGO' da ABH 3 evreye ayrılır (tablo 1) (Arnold ve ark.2023). Siroz ve asitli hastalarda başlangıç idrar hacmi genellikle düşük olduğundan ABH tanısı için idrar çıkışı kriterleri kullanılmaz (Angeli ve ark., 2015).

ABH'yi açıklayacak alternatif başka bir nedenin olmaması gerekir. Bu nedenler şunları içerir

- Şok olmaması.
- Nefrotoksik ilaçların mevcut veya yakın zamanda kullanılmamış olması.
- Önceden kronik böbrek hastalığı olmaması, böbrek ultrasonografisinin normal olması
- Önceden protein kaybettiren nefropatisi (örneğin diyabetik böbrek hastalığı) olmayan hastalarda proteinüri (örneğin >500 mg/gün) veya mesane kateterizasyonu veya mikroskopik hematüri öyküsü olmayan hastalarda hematüri gibi akut glomerüler hastalığa ait idrar bulgularının olmaması.

-İntravasküler sıvı yüklenmesi olmayan, iki gün boyunca IV %25 albümin (vücut ağırlığına göre günde 1 g/kg, 100 g/güne kadar) ile hacim genişletme uygulandıktan sonra böbrek fonksiyonlarında iyileşme olmaması ve en az iki gün diüretiklerin kesilmesini takiben böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaması. Albümin, bölünmüş dozlar halinde günde bir veya iki kez uygulanabilir (Nadim ve ark.,2024; Angeli ve ark.,2019). İntra venöz albümin (hacim testi), uzun süredir HRS-ABH tanısı için bir kriter olmuştur, çünkü hacim uygulamasına yanıt alınamaması, prerenal ABH'nı ayırıcı tanıdan etkili bir şekilde çıkarmaktadır (Angeli ve ark., 2015).

HRS-ABH tanısı için böbrek biyopsisi gerekli değildir. Kanama diyatezi olan bu hasta grubunda aktif glomerülonefrit veya akut interstisyel nefrit şüphesi güçlü olmadıkça, sirozlu ve ABH hastalarında genellikle böbrek biyopsisi yapılmaz (Wadei ve ark., 2019)

Tanı konulduktan sonra siroz hastalarında ABH'nın doğru evrelendirilmesi önemlidir, çünkü evre 2 ve 3 ABH standart vazopressör tedavisine daha düşük yanıt verir, daha kötü prognoza sahiptir (Arnold ve ark.,2023).

Tablo 1. KDIGO ABH Evrelemesi (Arnold ve ark.2023)

Evre 1	Serum kreatinininde $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 $\mu\text{mol/L}$) artış veya serum kreatinininde başlangıç değerine göre $\geq 1,5$ kat ila iki kat artış • Evre 1a: Kreatinin $< 1,5$ mg/dL • Evre 1b: Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dL
Evre 2	Serum kreatinininde başlangıç değerine göre en az iki kat ila üç kat artış
Evre 3	Serum kreatinininde başlangıç değerine göre en az üç kat artış veya serum kreatinininde $\geq 4,0$ mg/dL (353,6 $\mu\text{mol/L}$) ile birlikte akut $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 $\mu\text{mol/L}$) artış veya renal replasman tedavisine başlanması

1.5. Kronik Karaciğer Hastalarında Serum Kreatinin Düzeyi Değerlendirirken Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Bilindiği gibi serum kreatinin düzeyleri diyet ile fazla protein alımından, vücuttaki kas kütesinden ve böbrek dışı klirensten etkilenir. Özellikle siroz hastalarında akut dekompanseasyon sırasında asit ve sıvı yüklenmesi gibi durumlar kreatinin konsantrasyonunu etkilemektedir. Ayrıca kolorimetrik analizler çok yüksek bilirubin değerlerinde serum kreatinin düzeylerini olduğundan düşük gösterebilir (Arnold ve ark.2023). Bu nedenle, sirozlu

hastalarda daha yüksek doğruluk oranına sahip alternatif biyobelirteçlere acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Sistein proteinaz inhibitörü olan sistatin C'nin geleneksel kreatinin bazı glomerüler filtrasyon hızı (GFR) denklemlerine dahil edilmesi ile geleneksel denklemlere kıyasla daha iyi tanı performansı sağlayacağı bildirilmiştir (Mindikoglu ve ark.2014). Sistatin C HRS-ABH tanısında değerlidir ve ABH ile ilişkili mortalite ile daha güçlü bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Seo ve ark. 2018).

1.6.HBS-ABH'da Tedaviler

HRS-ABH erken tanısı, etkili tedavi planları oluşturmak ve daha iyi klinik sonuçlar elde etmek için önemlidir. Hipovoleminin yeterli şekilde yönetildiğinden emin olmak için intravasküler hacim genişletmesi, nefrotoksik ilaçların (örneğin diüretikler, antiinflamatuvar ilaçlar, ACE inhibitörleri veya β -blokerler) kesilmesi ve obstrüktif üropatinin dışlanması temel tanı adımlarıdır (Nadim ve ark. 2023; Amin ve ark., 2019). Eş zamanlı olarak, HRS-ABH tetikleyebilecek potansiyel tetikleyici faktörler araştırılmalı ve SIRS'yi ve HRS-ABH gelişimine yol açan çeşitli altta yatan mekanizmaları sürdürmemek için erken tedavi edilmelidir.

1.6.1. İntravasküler Hacim Genişlemesi

Albümin ile intravasküler hacmin dikkatli bir şekilde genişletilmesi gerekir. Özellikle kritik hastalarda aşırı intravasküler hacim genişlemesinin komplikasyonlarını önlemek için hastaları yakın takip etmek gerekir. HRS-ABH'lu hastalarda, splanknik, periferik ve renal damarlardaki hemodinamik değişiklikleri düzeltmek ve efektif dolaşım hacmini geri kazandırmak esastır. Albümin infüzyonu, bu hastalarda prerenal azotemiye ekarte etmeyi ve plazma hacminin erken genişlemesini sağlamayı amaçlar. Bu nedenle, HRS-ABH yönetimi, 2 gün boyunca 1 g/kg/gün dozunda %20-25 intravenöz albümin yüklemesiyle başlar (100 g/gün'ü geçmemek üzere), ardından 20-40 g/gün infüzyonu (hastanın hemodinamik durumuna bağlı olarak) ile devam eder (Salerno ve ark., 2007; Angeli ve ark., 2015; Mindikoğlu ve ark., 2018) Diüretikler de başlangıçta kesilmeli ve kalp debisini azaltan negatif inotropik etkileri nedeniyle non-selektif β -blokerler geçici olarak kesilmelidir (Bhutta ve ark., 2018).

1.6.2. Spesifik Tıbbi Yönetim ve Yeni Tedaviler

1.6.2.1. Terlipressin

Sistemik vazoaktif ajanlar ve albümin ile tedavi, HRS-ABH'nın mevcut standart tedavisidir. Terlipressin (triglisil-lizin-vazopressin), vazopressinin sentetik analogudur. Vasküler düz kas hücrelerinin V1 reseptörleri üzerindeki etkisi, hem sistemik hem de splanknik dolaşımda vazokonstriksiyona ve intrahepatik vasküler dilatasyona neden olur, böylece portal girişe karşı intrahepatik direnci azaltır ve böylece HRS-ABH'lı hastaların hemodinamik profilini ve GFR'lerini iyileştirir (Claudio ve ark, 2009). Çeşitli klinik kılavuzlar, 2-5 gün boyunca intravenöz bolus olarak verilen 4 saatte bir 2 mg'lık bir terlipressin dozu veya sürekli infüzyon yoluyla uygulanmasını önermektedir (Arora ve ark., 2023) İtalya'da yürütülen bir çalışmada, bolus terlipressin kullanımı ile sürekli infüzyon arasında bir karşılaştırma yapılmıştır. Yan etki oranının infüzyon grubunda (%35,29) bolus uygulama grubuna (%62,16) göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Her ne kadar iki grup arasında tedaviye yanıt oranı anlamlı bir fark göstermese de (%76,47'ye karşı %64,85; p değeri anlamlı değil), terlipressinin sürekli uygulandığı infüzyon grubunda terlipressinin ortalama günlük etkili dozunun daha düşük olduğunu belirtmekte fayda vardır (Cavallin ve ark., 2016).

1.6.2.2. Norepinefrin

Norepinefrin, baskın olarak alfa-adrenerjik etkiye sahip bir katekolamindir ve miyokardiyal kontraktilite üzerinde sınırlı etkileri olan vazokonstriksiyona neden olur. HRS-ABH da, düşük sistemik vasküler direnci düzeltir. Güçlü bir renal vazokonstriktör olmasına rağmen, terapötik dozlarda kullanıldığında sistemik kan basıncındaki artış, renal damar vazokonstriktör uyarımında bir azalmaya neden olarak renal kan akışını ve GFR'yi iyileştirir (Redfors ve ark., 2011).

1.6.2.3. Midodrin ve Oktreotid

Somatostatin analogları (oktreotid) ve bir α adrenerjik agonisti olan midodrin gibi diğer vazokonstriktör ajanlar da incelenmiştir. Daha önceki çalışmalarda, midodrin, oktreotid ve albüminin birlikte kullanımının sistemik hemodinamik durumu, GFR'yi ve idrar sodyum atılımını iyileştirdiği bulunmuştur (Kalambokis ve ark.,2005). Ayrıca, Çin'de HRS-ABH'lı 60

hastayı içeren retrospektif bir çalışma, midodrin ve oktreotidin eş zamanlı uygulanmasının mortaliteyi azaltabileceğini göstermiştir (Esraillian ve ar., 2007). Bununla birlikte, İtalya'da yürütölen ve terlipressin-albümin veya midodrin-oktreotid-albümin almak üzere randomize edilen 44 hastayı içeren bir klinik çalışma, terlipressin kullanıldığında midodrin ve oktreotide kıyasla daha yüksek oranda böbrek fonksiyonu iyileşmesi keşfetmiştir (%70,4'e karşı %28,6, $p=0,01$) (Cavallin ve ark., 2015). Çalışmaların heterojenliği ve yürütölen araştırma sayısının sınırlı olması nedeniyle, oktreotid ve midodrin kullanımına ilişkin daha kesin bir sonuca varmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

1.6.3. Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) kullanımı, bazı küçük çalışmalarda sağkalım ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme açısından potansiyel bir fayda göstermiş olsa da, TIPS'in HRS-ABH'daki rolü hala tartışılmaktadır. Yedi hastayı kapsayan prospektif bir çalışma, TIPS kullanımının HRS-ABH'lı sirozlu hastalarda böbrek fonksiyonunu iyileştirdiğini ve renin-anjiyotensin ve sempatik sinir sistemi aktivitesini azalttığını göstermiştir (Guevara ve ark., 1998) Diğer çalışmalar da TIPS'in sirozlu ve HRS-ABH'lı hastalarda serum kreatinin'yi, kan üre azotunu, serum sodyumunu, sodyum atılımını ve idrar hacmini iyileştirdiğini göstermiştir (Song ve ark.,2018; Busk ve ark. 2018).

1.6.4.HRS'li Hastalarda Renal Replasman Tedavilerinin Farklı Biçimleri

Sirozlu hastalarda ABH vakalarının çoğu albümin ile hacim genişletmeye yanıt verse de hacim genişletmeye yanıtsızlık genellikle ATN veya HRS-ABH'nı gösterir ve renal replasman tedavi (RRT)'yi gerektirebilir. ABH ve sirozlu hastalarda RRT kullanımında 2006'daki %1,5'ten 2017'de %2,2'ye bir artış olmuştur (Wadei, 2021). HRS-ABH için kesin tedavi karaciğer tamsplantasyonu iken, nakil için listelenmeyenlerde %94'e varan bir mortalite riski olabilir (Wong ve ark., 2005). Bu nedenle, RRT HRS-ABH'lı hastalarda karaciğer tamsplantasyonuna bir köprü olarak düşünölmelidir. 80 hastayı içeren retrospektif bir kohortta, karaciğer tamsplantasyonu olmaksızın sirozlu hastalarda RRT kullanımını konservatif tedaviyle karşılaştıran çok değişkenli bir analiz, her iki grupta da 30. ve 180. günlerde benzer mortalite oranları göstermiştir (Zhang ve ark., 2015).

Aralıklı hemodiyaliz, sürekli düşük etkili diyaliz veya sürekli renal replasman tedavilerinden hangisinin uygulanacağı, hastanın durumuna göre karar verilmelidir. Bu tedaviler arasında mortalite veya böbrek fonksiyonlarının iyileşmesinde bir fayda olduğunu gösteren kanıt yoktur. Bununla birlikte, sürekli renal replasman tedavisi (CRRT), hemodinamik instabilitesi veya hipotansiyonu olan hastalarda daha iyi tolere edilir ve akut karaciğer yetmezliği, serebral ödem ve çoklu organ yetmezliği durumunda uygun olabilir (Allegretti, 2021).

1.6.5. Karaciğer Nakli

Davis ve ark.nın yaptıkları bir çalışma sonucunda, karaciğer transplantasyonu öncesi böbrek disfonksiyonu (eGFR<30 mL/dak) olan hastaların yalnızca %1,5'inin karaciğer transplantasyonundan sonraki 1 yıl içinde böbrek nakline ihtiyacı olmuştur; bu da bu hastaların büyük bir yüzdesinde böbrek fonksiyonlarının düzeldiğini göstermektedir. Bu çalışmanın yalnızca HRS-ABH'dan değil, tüm ABH tüm tiplerini içeren hastalarda yapıldığını dikkate almak önemlidir (Davis ve ark., 2002). 2017'de yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analizde, HRS-ABH'lı hastaların %83'ü karaciğer transplantasyonundan sonra HRS-ABH tersine dönmesini sağlamıştır. Ek olarak, HRS-ABH'lı karaciğer transplantasyonu alıcılarının ölüm oranı, HRS-ABH'siz karaciğer transplantasyonu alıcılarından daha yüksekti. Ancak, çalışma yüksek bir heterojenliğe sahipti (Utako ve ark.,2018).

Başka bir retrospektif çalışmada, karaciğer transplantasyonundan önce <90 gün akut RRT alan 2112 yetişkin kadavra donörlü karaciğer transplantasyonu alıcısında, karaciğer transplantasyonundan önce akut RRT'de (<90 gün) olanlar arasında renal iyileşmeme (karaciğer transplantasyonundan sonraki 6 ay içinde kronik diyalize geçiş olarak tanımlanır) insidansı %8,9 olarak bulundu ve düzeltilmiş renal iyileşmeme riski, karaciğer transplantasyonu öncesi RRT'ye göre her gün %3,6 arttığı görüldü. Renal iyileşmeme öngörücüleri arasında karaciğer transplantasyonu öncesi RRT'nin daha uzun sürmesi, karaciğer transplantasyonu öncesi diyabet, önceki karaciğer transplantasyonu ve ileri yaş yer almaktadır (Sharma ve ark.,2013).

Kaynaklar

- Allegretti AS. Acute kidney injury treatment in decompensated cirrhosis: a focus on kidney replacement therapy. *Kidney Med* 2021; 3:12–4.
- Allegretti AS, Wong F, Hepatorenal syndrome: Clinical presentation and diagnosis. Edit. Stems RH. Uptodate 2025
- Allegretti AS, Patidar KR, Ma AT, Cullaro G. From past to present to future: Terlipressin and hepatorenal syndrome-acute kidney injury. *Hepatology* 2025; 81:1878.
- Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, et al. Epidemiology, pathophysiology, and management of hepatorenal syndrome. *Semin Nephrol* 2019; 39:17–30.
- Arnold J., Avila E., Idalsoaga F, Diaz LA, Valverde MA, Gustavo Ayares G et al. Advances in the diagnosis and management of hepatorenal syndrome: insights into HRS-AKI and liver transplantation. *eGastroenterology* 2023;1: e100009.
- Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019; 71(4): 811–22.
- Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International club of ascites. *Gut* 2015; 64:531–7.
- Arora V, Choudhary SP, Maiwall R, et al. Low-dose continuous terlipressin infusion is effective and safer than intravenous bolus injections in reducing portal pressure and control of acute variceal bleeding. *Hepatol Int* 2023; 17:131–8.
- Bassegoda O, Huelin P, Ariza X, et al. Development of chronic kidney disease after acute kidney injury in patients with cirrhosis is common and impairs clinical outcomes. *J Hepatol* 2020; 72:1132–9.
- Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57:753–62.
- Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360:2328–39.
- Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and Reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47:78–85.

- Busk TM, Bendtsen F, Poulsen JH, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: impact on systemic hemodynamics and renal and cardiac function in patients with cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 314: 275–86.
- Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154:201-5.
- Cavallin M, Kamath PS, Merli M, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial. *Hepatology* 2015; 62:567–74.
- Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous Boluses in the treatment of Hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. *Hepatology* 2016; 63: 983–92.
- Chrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:1151–7.
- Claudio R, John A K, Rinaldo B, et al. Vasoactive drugs and renal function, *Critical care nephrology*. W.B. Saunders 2009;
- Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH, et al. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: part II. *Liver Transpl* 2002; 8:193–211.
- Esraïlian E, Pantangco ER, Kyulo NL, et al. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 52:742–8.
- Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with Ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229–36.
- Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28:416–22.
- Herwald H, Egesten A. On pamps and damp. *J Innate Immun* 2016; 8:427–8.
- Izzy MJ, VanWagner LB. Current concepts of cirrhotic cardiomyopathy. *Clin Liver Dis* 2021; 25:471–81.
- Izzy M, VanWagner LB, Lin G, et al. Redefining cirrhotic cardiomyopathy for the modern era. *Hepatology* 2020; 71:334–45.
- Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, et al. The effects of chronic treatment with octreotide versus octreotide plus midodrine on systemic

- hemodynamics and renal hemodynamics and function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:879–85.
- Keller F, Heinze H, Jochimsen F, et al. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with Hepatorenal syndrome): the role of Hemodialysis. *Ren Fail* 1995; 17:135–46.
- Knotek M, Rogachev B, Schrier RW, et al. Update on peripheral arterial vasodilation, ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 Suppl D:112D–121D.
- Marik PE. Adrenal-exhaustion syndrome in patients with liver disease. *Intensive Care Med* 2006; 32:275–80.
- Mindikoglu AL, Dowling TC, Weir MR, Seliger SL, Christenson RH, Magder LS. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 2014; 59:1532–42.
- Mindikoglu AL, Pappas SC. New developments in hepatorenal syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:162–77.
- Nadim MK, Garcia -Tsao G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2023; 388 : 733 –45.
- Patidar KR, Belcher JM, Regner KR, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury including hepatorenal syndrome in hospitalized patients with cirrhosis in the US. *J Hepatol* 2023; 79:1408.
- Piano S, Favaretto E, Tonon M, et al. Including relative adrenal insufficiency in definition and classification of acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:1188–96.
- Piano S, Rosi S, Maresio G, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013; 59:482–9.
- Pose E, Piano S, Juanola A, Ginès P. Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2024;166(4):588–604
- Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, et al. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2011; 37:60–7.
- Rice JB, White AG, Galebach P, Korenblat KM, Wagh A, Lovelace B, Wan GJ, Jamil K: The burden of hepatorenal syndrome among commercially insured and Medicare patients in the United States. *Curr Med Res Opin* 33: 1473–1480, 2017.

- Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42:439–47.
- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:1310–8.
- Sarwar S, Khan AA. Hepatorenal syndrome: response to terlipressin and albumin and its determinants. *Pak J Med Sci* 2016; 32:274–8.
- Seo YS, Park SY, Kim MY et al. Serum cystatin C level: An excellent predictor of mortality in patients with cirrhotic ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 910–7.
- Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M, et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33:398–409.
- Sharma P, Goodrich NP, Zhang M, et al. Short-term pretransplant renal replacement therapy and renal nonrecovery after liver transplantation alone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1135–42.
- Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:269–78.
- Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*. 2020;370
- Singh RR, Walia R, Sachdeva N, et al. Relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with ascites (hepatoadrenal syndrome). *Dig Liver Dis* 2018; 50:1232–7.
- Solé C, Solà E, Huelin P, et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int* 2019; 39:1246–55.
- Song T, Rössle M, He F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018; 50:323–30.
- Sujan R, Cruz-Lemini M, Altamirano J, et al. A Validated Score Predicts Acute Kidney Injury and Survival in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Liver Transpl* 2018; 24:1655–64.
- Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007; 46:1872–82.
- Utako P, Emyoo T, Anothaisintawee T, et al. Clinical outcomes after liver transplantation for hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018; 2018.

- Wadei HM. Patients with hepatorenal syndrome should be dialyzed? CON. *Kidney360* 2021; 2:410–2.
- Wadei HM, Abader P, Alsaad AA, et al. Arterial Blood Pressure at Liver Transplant Evaluation Predicts Renal Histology in Candidates With Renal Dysfunction. *Liver Transpl* 2019; 25:1756.
- Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, et al. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005; 68:362–70.
- Yoon KT, Liu H, Lee SS, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *Curr Gastroenterol*, 2020; 22.
- Zhang Z, Maddukuri G, Jaipaul N, et al. Role of renal replacement therapy in patients with type 1 hepatorenal syndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin. *J Crit Care* 2015; 30:969–74.

BÖLÜM 11

İNME DEN EPİLEPSİYE GEÇİŞTE FİZYOPATOLOJİK SÜREÇLER

Dr. Öğr. Üyesi ELİF DOĞAN¹

<https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17359598>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Ordu, Türkiye.
elifdogan@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-6063-5583

Giriş

Dünya sağlık örgütünün (WHO) tanımına göre inme, beyin fonksiyonlarının lokal ya da jeneralize bozukluğunun, vasküler neden dışında görünürde başka bir neden olmaksızın, 24 saatten uzun süren veya ölüme yol açan, hızla gelişen klinik belirtileridir (Sacco et al., 2013). Küresel Hastalık Yüğü (GBD) 2021 verileri ve Dünya İnme Organizasyonu (WSO) raporları, her yıl 12 milyona yakın yeni inme vakası gerçekleştiğini ve 100 milyondan fazla kişinin inme geçirmiş olarak hayatına devam ettiğini göstermektedir, bu da inmenin uzun dönemli engelliliğe yol açan en önemli nedenlerden biri olduğunu kanıtlar (Sposato et al., 2024). Bu vakaların yaklaşık üçte ikisini (%65.3) iskemik inme oluştururken, mutlak vaka sayılarındaki artış, küresel nüfusun yaşlanması ve özellikle yüksek tansiyon başta olmak üzere değiştirilebilir risk faktörlerinin yaygınlığıyla ilişkilidir.

İnme sonrası ortaya çıkan nörolojik komplikasyonlar, beyin hasarının doğrudan sonuçları olup, hastaların uzun süreli fonksiyonel engellilik ve yaşam kalitesi üzerinde belirleyici etkiye sahiptir. İnme hastalarında görülen en önemli komplikasyonlardan biri inme sonrası nöbetlerdir. İnme geçiren hastaların %5 ile %9'unda inme sonrası nöbetler görülür; çoğu nöbet ilk bir yıl içinde gerçekleşir (Chohan et al., 2019). Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliği (ILAE) kriterlerine göre, bir kişi, inme başlangıcından sonraki 7 günden fazla bir süre sonra (geç nöbet) ortaya çıkan tek bir nöbet geçirmiş ve sonraki 10 yıl içinde nöbet tekrarı riskinin %60 veya daha fazla olması durumunda inme sonrası epilepsi (İSE) tanısı alabilir (Fisher et al., 2014). İSE, yetişkinlerde edinilmiş epilepsinin en yaygın nedenidir ve özellikle 65 yaş üstü hastalarda yeni tanı konulan epilepsi vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturur (Nandan et al., 2023). Klinik açıdan İSE, artan mortalite oranı, kötüleşen bilişsel işlevler ve düşen yaşam kalitesi nedeniyle önemli bir klinik sorundur. Bu bölümde İSE gelişimindeki epileptojenez mekanizmaları üzerinde durulacaktır.

Epileptojenez

Epilepsi, tekrarlayan, kendiliğinden oluşan nöbetler oluşturmaya yönelik kalıcı bir yatkınlık ile karakterize olan kronik bir nörolojik hastalıktır. ILAE tanımına göre, en az iki provoke edilmemiş nöbetin 24 saatten fazla arayla meydana gelmesi veya tek bir provoke edilmemiş nöbetin, ikinci bir nöbet

riskinin yüksek olduğu klinik bir durumla birlikte bulunması epilepsi tanısı için gereklidir (Fisher et al., 2014).

Epileptojenez, beynin genetik veya travmatik beyin hasarı, inme, enfeksiyon gibi edinsel faktörler sonrasında, spontan tekrarlayan nöbetler üreten beyne dönüşmesi sürecidir (Pitkanen et al., 2015).

Beynin normal bir fonksiyondan nöbet oluşturan forma geçmesine neden olduğu bilinen bazı epileptojenez mekanizmaları vardır (Pitkanen et al., 2015):

1. Eksitasyon/ inhibisyon dengesinin eksitasyon yönünde bozulması
2. Nöronal hasar sonrası, nöronal ağların, nöbet oluşturmaya elverişli hale gelecek şekilde yapısal olarak yeniden düzenlenmesi
3. Ailesel ya da edinsel genetik iyon kanalı bozuklukları

İSE sonrası epilepsi oluşumunu tetikleyebilecek mekanizmaları ise akut, latent ve kronik dönemlerde inceleyebiliriz

Akut dönem

Bu dönem, inmenin hemen ardından, genellikle ilk 7 gün içinde meydana gelen akut fizyopatolojik olayları içerir. Bu olaylar, ilk nöbetleri tetikleyebilir, ancak epilepsi tanısı için gereken kalıcı epileptik yatkınlığı doğrudan oluşturmaz; daha çok epileptojenez sürecini başlatır.

Bu dönemde meydana gelen başlıca değişiklikler

1. **Eksitotoksite:** İskemi ve hipoksi nedeniyle yoğun glutamat salınımı olur. Glutamat, eksitasyon/inhibisyon dengesinin eksitasyon yönünde bozulmasına neden olur (Pitkanen et al., 2015). Bu da nöronların aşırı aktivasyonu ve ölümüne yol açarak nöbet eşiğini düşürür.
2. **İyon dengesizliği:** Hücresel hipoksi ve hücre ölümü sonrası ekstraselüler sıvıda potasyum artışı ve intraselüler kalsiyum birikimi olur (Troscher et al., 2021). Bu durum nöronların membran potansiyelinde kararsızlığa ve depolarizasyona neden olur.,
3. **Kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulması:** Hasar görmüş KBB'den sızan albümin ve trombin gibi kan proteinleri, astrositler üzerinde transforming büyüme faktörü beta (TGFβ) yolağını aktive eder (Friedman et al., 2009).
4. **Siderozis:** Hemorajik inme sonrası yıkılan kan hücrelerinden kalan hemosiderin gibi demir içeren pigmentler beyin dokusunda birikir.

Bu duruma siderozis denir ve serbest radikal oluşumunu tetikleyerek çevredeki beyin dokusunu tahriş eder ve nöronal uyarılabilirliği artırır (Tanaka et al., 2023).

Latent dönem

Bu dönem, ilk nöbetten sonra başlayıp spontan tekrarlayan nöbetlerin ortaya çıkışına kadar geçen sessiz bir periyottur. Bu fazda, akut hasarın tetiklediği moleküler ve hücresel değişiklikler nöronlarda kalıcı nöral ağ yeniden yapılanmasına dönüşür. Bu, epileptik yatkınlığın gerçekten kazanıldığı aşamadır.

1. **Kronik nöroinflamasyon:** Akut fazda başlayan inflamasyon süreci tamamlanamaz ve mikrogliya ve astrosit aktivasyonu devam eder. İnterlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekrozis faktörü α (TNF α) ve yüksek mobilite grubu protein 1 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı, nöronların uyarılma eşikini kalıcı olarak düşürür (Heinemann et al., 2012; Troscher et al., 2021).
2. **Gliyozis:** Reaktif astrositler, merkezi sinir sisteminde (MSS) yaralanma, hastalık veya enfeksiyona yanıt olarak morfolojik, moleküler ve işlevsel yeniden şekillenme geçiren astrositlerdir. Bu dönemde reaktif astrositler, oligodentrosit öncülü hücreler, oligodentrositler ve mikroglialar çoğalır (gliyozis) (Bormann et al., 2024). Sinir hücresi fonksiyonu için kritik olan ekstraselüler potasyum ve glutamat temizleme işlevlerini bozulur. Bu durum, sinaptik aralıkta potasyum ve glutamatın birikmesine ve nöronal aşırı uyarılmaya yol açar. Aynı zamanda ekstraselüler matriks yapısında da bozulmalar meydana gelir (Troscher et al., 2021).
3. **Nöronal ağın yeniden düzenlenmesi:** Sağ kalan nöronlarda, özellikle inhibe edici GABAA reseptörlerinin fonksiyonunda azalma ve uyarıcı sinaptik filizlenme gibi yapısal değişiklikler meydana gelir (Pitkanen et al., 2015). Bu durum nöronal devreleri eksitasyon lehine kalıcı olarak yeniden düzenler

Kronik Dönem

Spontan tekrarlayan nöbetlerin ortaya çıktığı ve İSE tanısının konulduğu dönemdir. Bu nöbetler genellikle inmeden 7 günden daha sonra ortaya çıkan

nöbetlerdir. Bu dönem, nöbet sıklığı ve şiddetinin artabileceği epilepsinin ilerlediği mekanizmaları içerir.

- 1. Kalıcı uyarılabilirlik dengesizliği:** Latent dönemde oluşan yapısal ve moleküler değişiklikler kalıcı bir epileptojenik odak oluşturur.
- 2. Nöbetlerin verdiği hasar:** Devam eden nöbetler, nöranal hasarı ve nöroinflamasyonu artırarak nöbet sıklığını ve şiddetini zamanla artırabilir.

Sonuç

İSE oluşumu kişinin yaşam kalitesini ve iş gücünü önemli ölçüde etkilemektedir. Bunu önlemek için inme geçiren kişilerde profilaktik tedavi düşünülebilir. Ancak inme geçiren kişilerin %5-10'unda İSE geliştiği için önleyici tedaviler belirli gruplara önerilmektedir. Örneğin kortikal tutulumlu ağır inme ve intraserebral kanama geçirenler, daha yüksek İSE riski taşır ve bu gruplarda kısa süreli antiepileptik ilaç profilaksi düşünülebilir (Troscher et al., 2021). Epilepsi oluşumunu önleyici tedaviler kan beyin bariyerini desteklemeye ve inflamasyonu azaltmaya yönelik olmalıdır (Heinemann et al., 2012). Ancak İSE gelişmiş ise antiepileptik ilaçlar uzun süreli kullanılmalıdır.

Kaynaklar

- Bormann, D., Knoflach, M., Poreba, E., Riedl, C. J., Testa, G., Orset, C., Levilly, A., Cottureau, A., Jauk, P., Hametner, S., Stranzl, N., Golabi, B., Copic, D., Klas, K., Direder, M., Kuhtreiber, H., Salek, M., Zur Nedden, S., Baier-Bitterlich, G.,...Mildner, M. (2024). Single-nucleus RNA sequencing reveals glial cell type-specific responses to ischemic stroke in male rodents. *Nat Commun*, 15(1), 6232. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50465-z>
- Chohan, S. A., Venkatesh, P. K., & How, C. H. (2019). Long-term complications of stroke and secondary prevention: an overview for primary care physicians. *Singapore Med J*, 60(12), 616-620. <https://doi.org/10.11622/smedj.2019158>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Jr., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshe, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Friedman, A., Kaufer, D., & Heinemann, U. (2009). Blood-brain barrier breakdown-inducing astrocytic transformation: novel targets for the prevention of epilepsy. *Epilepsy Res*, 85(2-3), 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.005>
- Heinemann, U., Kaufer, D., & Friedman, A. (2012). Blood-brain barrier dysfunction, TGFbeta signaling, and astrocyte dysfunction in epilepsy. *Glia*, 60(8), 1251-1257. <https://doi.org/10.1002/glia.22311>
- Nandan, A., Zhou, Y. M., Demoe, L., Waheed, A., Jain, P., & Widjaja, E. (2023). Incidence and risk factors of post-stroke seizures and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*, 51(11), 3000605231213231. <https://doi.org/10.1177/03000605231213231>
- Pitkanen, A., Lukasiuk, K., Dudek, F. E., & Staley, K. J. (2015). Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5(10). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022822>
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., Elkind, M. S., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida,

- R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J. M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L.,...Metabolism. (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(7), 2064-2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Sposato, L. A., Martins, S., Scheitz, J. F., Aspberg, S., Gurol, M. E., Abdalla, M., Arauz, A., Cano-Nigenda, V., Fiorilli, P., Israel, C., Kusano, K., Mansour, O., Messe, S. R., Pille, A., Secchi, T., Polanczyk, C. A., Biolo, A., Ramadan, I., Sallam, A.,...Bahit, M. C. (2024). World Stroke Organization Brain & hEart globAl iniTiative Program. *Cerebrovasc Dis*, 53(1), 115-124. <https://doi.org/10.1159/000530471>
- Tanaka, T., Fukuma, K., Abe, S., Matsubara, S., Ikeda, S., Kamogawa, N., Ishiyama, H., Hosoki, S., Kobayashi, K., Shimotake, A., Nakaoku, Y., Ogata, S., Nishimura, K., Koga, M., Toyoda, K., Matsumoto, R., Takahashi, R., Ikeda, A., & Ihara, M. (2023). Association of Cortical Superficial Siderosis with Post-Stroke Epilepsy. *Ann Neurol*, 93(2), 357-370. <https://doi.org/10.1002/ana.26497>
- Troscher, A. R., Gruber, J., Wagner, J. N., Bohm, V., Wahl, A. S., & von Oertzen, T. J. (2021). Inflammation Mediated Epileptogenesis as Possible Mechanism Underlying Ischemic Post-stroke Epilepsy. *Front Aging Neurosci*, 13, 781174. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.781174>

BÖLÜM 12

KARDİYAK TÜMÖRLER

Dr. Mustafa Kamil SAĞLAM¹

Prof. Dr. Ahmet KAYA²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17359682>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü Ordu, Türkiye.
mkamilsaglam@gmail.com, Orcid ID: 0009-0001-5550-4260

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü Ordu, Türkiye.
doktorahmetkaya@yahoo.com Orcid ID: 0000-0001-9845-7938

Giriş

Kardiyak tümörler, kardiyovasküler tıbbın nadir görülen fakat klinik açıdan en zorlu alanlarından birini temsil etmektedir. Bu tümörler, hem neoplastik hem de neoplastik olmayan geniş bir lezyon yelpazesini kapsar ve tanı ile tedavi süreçlerinde hekimler için önemli güçlükler doğurur. Kalbin odacıkları, kapak yapıları ve büyük damarlarla ilişkili bölgelerde gelişebilen bu kitleler, kardiyovasküler sistemin tüm anatomik bölümlerini etkileyebilen heterojen bir grup olarak değerlendirilmektedir.

Tarihsel olarak, kardiyak tümörler uzun süre yalnızca otopsi bulgularıyla sınırlı kalmış ve klinik pratikte nadiren tanımlanabilmiştir. Ancak ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte bu lezyonların daha erken ve daha sık saptanması mümkün hale gelmiştir. Bu ilerlemeler, kardiyak tümörlerin doğal seyri, klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarına ilişkin bilgilerin hızlı bir şekilde artmasına katkı sağlamıştır.

Bu bölümde, kalp kitlelerini odacık bazında inceleyerek epidemiyoloji, klinik belirtiler, görüntüleme bulguları, histopatolojik karakteristikler, tanısal yöntemler, tedavi seçenekleri ve prognoz konularında kapsamlı bir değerlendirme sunmayı amaçlıyoruz. Böylelikle kardiyak tümörlerin doğru şekilde tanınması ve yönetilmesinde multidisipliner yaklaşımın önemi vurgulanacak; klinisyenlere tanısal ve tedavi edici açıdan yol gösterici bir çerçeve sağlanacaktır.

1. Epidemiyoloji ve Sınıflandırma

2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kardiyak neoplazmların sınıflandırmasını revize ederek iyi huylu tümörler, tümör benzeri lezyonlar, malign tümörler ve perikardiyal tümörleri içerecek şekilde güncellemiştir (International Agency for Research on Cancer, 2015). Kardiyak tümörler genel olarak primer ve sekonder formlar olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Primer kalp tümörlerinin otopsilerde görülme sıklığı yaklaşık 1:2000 iken, sekonder tümörlerin sıklığı 1:100 olarak bildirilmiştir. Bu da sekonder/primer oranının yaklaşık 20:1 olduğunu göstermektedir. Primer kalp tümörlerinin yaklaşık %90'ı benign, %10'u ise malign karakterdedir (Basso et al., 1997).

Benign tümörler arasında en sık karşılaşılan tip miksoma olup, erişkinlerde tüm iyi huylu kardiyak tümörlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Çocuklarda ise miksomalara nadir görülürken, rabdomiyom en sık rastlanan benign tümör olup pediatrik olguların %40–60'ında saptanmaktadır. Daha az sıklıkla görülen diğer benign tümörler arasında fibrom, lipom, hemanjiyom, papiller fibroelastom, atriyoventriküler düğümün kistik tümörleri ve paragangliomlar sayılabilir (Basso et al., 1997).

Malign primer tümörler ise tüm olguların yaklaşık %10–20'sini oluşturmaktadır ve histopatolojik açıdan çoğunlukla sarkom grubuna girmektedir (Ekmektzoglou et al., 2008). Primer kardiyak sarkomlar, tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %1'ini oluşturmakta ve en sık görülen malign primer kardiyak neoplazm olarak öne çıkmaktadır (Oliveira et al., 2015). Anjiyosarkomlar ve sınıflandırılmayan sarkomlar bu grubun yaklaşık %76'sını oluşturur ve bunlar arasında en sık anjiyosarkom görülmektedir (Oliveira et al., 2015). Pediatrik olgularda en yaygın malign tip rabdomiyosarkomdur. Ayrıca leiomyosarkom, sinovyal sarkom, osteosarkom, fibrosarkom, miksosarkom, liposarkom, mezenkimal sarkom, nörofibrosarkom ve malign fibröz histiositom gibi farklı alt tipler de literatürde tanımlanmıştır (Simpson et al., 2008).

Daha önce de vurgulandığı üzere, primer kardiyak tümörler oldukça nadirdir; farklı otopsi serilerinde görülme oranları %0,001 ile %0,28 arasında değişmektedir. Buna karşın kalp, teorik olarak herhangi bir malign neoplazmin metastaz odağı olabileceğinden, sekonder tümörler çok daha sık izlenmektedir (Bussani et al., 2007). Sekonder kardiyak tümörlerin kesin insidansı net olarak bilinmemekle birlikte, Bussani ve arkadaşlarının 1994–2003 yılları arasında Trieste Üniversitesi Patolojik Anatomi Bölümü'nde gerçekleştirdiği 18.751 otopsi çalışmasında 7289 malign olgu saptanmış, bunların 622'sinde kardiyak metastaz izlenmiştir. Bu oran, tüm malign tümörlerin yaklaşık %9,1'ine karşılık gelmektedir (Bussani et al., 2007).

2. Klinik Prezantasyon

Kalpte gelişen kitlelerin klinik yansımaları, tümörün büyüklüğü, bulunduğu anatomik bölge, emboli oluşturma potansiyeli, invazyon derecesi ve çevredeki kardiyak yapılarla olan ilişkisine bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin lipomlar gibi bazı intrakaviter kitleler genellikle asemptomatik

seyrederken, miksomalar karakteristik klinik tabloyu ortaya koyan en önemli örneklerden biridir. Bu olgularda semptomlar, çoğunlukla tümörün lokalizasyonu, yapısal özellikleri ve mitral kapak obstrüksiyonuna bağlı sitokin salınımı (özellikle IL-6) ile ilişkilidir. Bu durum, senkop, nefes darlığı, pulmoner ödem ve sistemik embolik olaylar şeklinde bulgu verebilir (Burke & Virmani, 1993).

Hastalar ayrıca nonspesifik yakınmalarla da başvurabilirler; bunlar arasında halsizlik, öksürük, ateş, artralji, miyalji, istemsiz kilo kaybı, eritemli döküntüler ve laboratuvar incelemelerinde anemi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, artmış C-reaktif protein ve gama globulin düzeyleri sayılabilir. Özellikle sol yana yatışla artan dispne varlığında miksom olasılığı akılda tutulmalıdır. Daha nadir gözlenen bulgular arasında trombositopeni, çomak parmak, siyanoz ve Raynaud fenomeni yer almaktadır (Acebo et al., 2003).

Fizik muayene sırasında, kapak prolapsusu ile ilişkili atriyal miksomalarda erken diastolde duyulan “tümör plop” sesi tanısız ipuçlarından biri olabilir (Acebo et al., 2003). Elektrokardiyografide ise fibromlar, sol ya da sağ ventrikül hipertrofisi, ileti blokları, atriyoventriküler blok veya ventriküler taşikardi gibi değişik anormalliklere yol açabilir. Miksomalarda ise genellikle sol atriyal genişleme ya da özgül olmayan EKG bulguları izlenir (ElBardissi et al., 2008).

3. Primer Benign Kalp Tümörleri

Miksomalar

Kardiyak miksomalar (KM), primer kardiyak tümörler arasında en sık rastlanan alt tiptir ve özellikle 30–60 yaş arasındaki kadınlarda daha yaygın görülür. Çoğunlukla sol atriyumda, interatriyal septumun fossa ovalis bölgesinden köken alırlar. Makroskopik olarak polipoid yapıda, yuvarlak ya da oval formda olup, yüzeyleri pürüzsüz veya hafif lobüllü olabilir. Histolojik açıdan, endotel ve endokardiyal hat boyunca farklılaşma gösteren primitif hücrelerden kaynaklandıkları düşünülmektedir (Acebo et al., 2003; Kupsy et al., 2016). İmmünohistokimyasal incelemelerde neoplastik hücreler; vimentin, kalretinin, S100, nonspesifik enolaz, faktör VIII, CD31 ve CD34 için pozitiflik gösterebilir (ElBardissi et al., 2008).

Başlangıçta miksomların, fossa ovaliste gözlenen endokardiyal deformiteler olan “Prichard yapıları”ndan geliştiği öne sürülmüş olsa da, sonraki çalışmalar bu iki oluşum arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını ortaya koymuştur. Kesin kaynak netleşmemekle birlikte, kalretinin ekspresyonu nedeniyle nöral krest hücrelerinin potansiyel köken olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca subendotelyal vazofomatif rezervuar hücreleri veya kardiyomyosit progenitörleri de olası öncül hücreler arasında yer almaktadır (Garson et al., 1987).

KM’lar genellikle sporadik olgular olarak izlenirken, %10’dan azında Carney kompleks sendromu (CCS) ile birliktelik vardır. CCS; kardiyak miksom, ciltte benekli pigmentasyon ve endokrin kökenli tümörlerle karakterize otozomal dominant bir bozukluktur. Bu sendromda hastaların %70’inden fazlasında CNC1 lokusunda yer alan PRKAR1A geninde mutasyon saptanır. CCS’ye bağlı KM’lar genellikle daha genç yaşlarda ortaya çıkar, sıklıkla birden fazla kalp boşluğunu etkiler ve tekrarlama riski yüksektir. Kadınlarda rekürrens oranı daha belirgin olmakla birlikte, erkeklerde ilk semptomların daha erken geliştiği bildirilmiştir (Nakagawa et al., 2004; Castrichini et al., 2020).

Klinik görünüm tümörün boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Tıkanmaya bağlı bulgular arasında nefes darlığı, kalp üfürümü ve göğüs ağrısı yer alırken; sistemik embolizasyon durumunda inme, miyokard enfarktüsü veya periferik emboliler ortaya çıkabilir. Ayrıca kilo kaybı, ateş ve halsizlik gibi spesifik olmayan yakınmalar da görülebilir (Jain et al., 2010; Jain et al., 2015). Tanı çoğunlukla görüntüleme yöntemleriyle konur. Ekokardiyografide miksomlar endokardiyal yüzeye bağlı, küresel kitleler şeklinde izlenir ve kalsifikasyon alanları ekojenik özellik gösterir. Kardiyak BT ve manyetik rezonans görüntülemede (MRG) tümörler genellikle heterojen yapıda ve değişken morfolojide görünür. MRG’de kontrast madde uygulaması sonrası lezyonların belirginliği daha da artar (Kupsky et al., 2016).

Rabdomiyoma (Rhabdomyoma)

Rabdomiyomlar, çocukluk çağında en sık görülen primer kardiyak tümör olup, pediatrik olguların yaklaşık %40–60’ını oluşturur. Buna karşın erişkinlerde oldukça nadir görülmektedir. Çoğunlukla sol ventrikül miyokardında veya interventriküler septumda lokalize olurlar. Vakaların

yaklaşık yarısında tüberoskleroz kompleksi ile birliktelik gösterirler. Bu tümörlerin tipik özelliği, sıklıkla kendiliğinden regresyon eğilimi göstermeleridir; olguların yaklaşık %50'sinde spontan gerileme izlenir. Ancak semptomatik ve büyük rabdomiyom varlığında, geçici olarak yaşam kurtarıcı bir seçenek olarak mTOR inhibitörleri (mTORi) tedavisi düşünülebilir (Wexler & Meyer, 2016).

Papiller Fibroelastoma

Papiller fibroelastomlar, kardiyak tümörler içerisinde nadir görülen (%5) ancak klinik açıdan önemli benign lezyonlardır. Makroskopik olarak beyazımsı renkte, jelatinöz kıvamda ve çoğu zaman deniz anemonunu andıran papillomatöz yapıları ile karakterizedirler. Genellikle küçük boyutlarda olmalarına rağmen, mobilitateye sahip olmaları ve kapakçık yüzeyinde konumlanmaları nedeniyle ciddi komplikasyonlara yol açabilirler. Kardiyak kapak tümörlerinin yaklaşık %75'ini oluşturdukları bildirilmiştir ve bu yönüyle en sık görülen kapak kökenli neoplazmlardır.

Çoğunlukla aort kapağı ve mitral kapakta lokalize olsalar da, triküspit ve pulmoner kapakta da ortaya çıkabilirler. Klinik açıdan en büyük tehlike, yüzeylerinde oluşan trombüslerin veya tümör parçalarının sistemik ya da pulmoner dolaşıma embolize olabilmesidir. Bu durum inme, miyokard enfarktüsü, periferik arter embolisi ya da geçici iskemik atak gibi hayatı tehdit eden tablolara sonuçlanabilir. Nadiren asemptomatik seyrederken, tesadüfen yapılan ekokardiyografi incelemelerinde de saptanabilirler.

Fibroma

Fibromlar genellikle sol ventrikül serbest duvarında veya interventriküler septumda lokalize olan, soliter karakterde kitlelerdir. Bu tümörler özellikle pediatrik popülasyonda, yani bebekler ve çocuklarda daha sık saptanır. Çoğunlukla iyi huylu olmalarına rağmen, lokalizasyonlarına bağlı olarak ventriküler çıkış yolunda obstrüksiyona, aritmiye ya da iletim sistemi üzerinde baskıya yol açarak klinik açıdan ciddi sorunlara neden olabilirler. Literatürde erişkinlerde de bildirilen olgular mevcuttur, ancak çocukluk çağındaki sıklıkları çok daha yüksektir. Makroskopik olarak solid, iyi sınırlı ve beyazımsı renkte kitlelerdir. Mikroskopik incelemede ise yoğun kollajen liflerden oluşan fibröz dokunun hakim olduğu görülür. Çoğu zaman

asemptomatik seyrederken, büyük boyutlara ulaştığında ani kardiyak ölüm riskine kadar varabilen tablolar oluşturabilir (Jain et al.,2010).

Lipoma

Lipomlar, olgun adipositlerin benign neoplastik proliferasyonu sonucunda gelişen nadir kardiyak tümörlerdir. Çoğunlukla sağ atriyumun endokardiyal yüzeyinde veya sol ventrikül içinde lokalize olurlar (Jain et al., 2010). Bu lezyonlar genellikle kapsüllü, iyi sınırlı ve sarımsı renkte kitleler olarak görülür. Çoğu olgu asemptomatik seyrederken, büyük boyutlara ulaştığında iletim sistemini veya kardiyak boşlukları etkileyerek aritmi, obstrüksiyon ya da ani kardiyak ölüm gibi ciddi klinik tablolara yol açabilir. Tanı çoğunlukla ekokardiyografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile konur. Tedavi, semptomatik olgularda cerrahi rezeksiyon olup, asemptomatik küçük lezyonlar genellikle takip edilir.

4. Primer Malign Kalp Tümörleri

Malign tümörlerin çoğunluğunu sarkomlar oluşturur (%75).

Anjiyosarkom

Kardiyak maligniteler arasında en sık rastlanan tip anjiyosarkomlardır ve tüm olguların yaklaşık %30'unu oluştururlar. Çoğunlukla orta yaş grubundaki erkeklerde görülür ve en sık sağ atriyumdan köken alırlar. Klinik açıdan en agresif seyirli kardiyak tümörler arasında yer alır ve prognoz oldukça kötüdür. Bildirilen medyan sağkalım süresi genellikle 5 ay civarındadır. Tedavide tercih edilen yöntem, mümkünse tümörün tam cerrahi rezeksiyonudur; bu işlem çoğunlukla kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kombine edilmektedir. Ayrıca, neoadjuvan tedavi uygulamasının cerrahi rezektabilite oranını artırabildiği gösterilmiştir (Jain et al., 2015).

Rabdomiyosarkom

Rabdomiyosarkom, kardiyak maligniteler arasında anjiyosarkomdan sonra ikinci sıklıkta görülen primer tümör tipidir ve olguların yaklaşık %20'sini oluşturur. Oldukça invaziv bir büyüme paterni sergileyerek perikard, plevra ve hatta mediastene kadar yayılım gösterebilir. Klinik seyri genellikle agresif olup prognozu olumsuzdur. Tedavi yaklaşımında çoğunlukla kemoterapi ön plandadır ve en sık kullanılan protokoller arasında VAC rejimi (vinkristin,

aktinomisin D ve siklofosfamid kombinasyonu) yer almaktadır (Jain et al., 2015).

Leiomyosarkom

Leiomyosarkomlar, primer malign kardiyak tümörlerin yaklaşık %9'unu oluşturur ve bu nedenle nadir görülen bir tümör tipidir. Yerleşim yeri olarak en sık sol atriyum tercih edilmekte olup, buradan kaynaklanarak çevre dokulara invazyon gösterebilirler. Klinik seyirleri agresiftir ve tanı genellikle ileri görüntüleme yöntemleri ile konur (Modi et al., 2010).

Lenfoma

Primer kardiyak lenfom, nadir görülen bir non-Hodgkin lenfoma alt tipidir ve sıklıkla sağ atriyumda lokalize olur. Klinik şüphe oluştuğunda tanının gecikmemesi için biyopsi ile histopatolojik doğrulama yapılması kritik öneme sahiptir. Doğrulanmış olgularda temel tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyon değil, sistemik kemoterapidir. Standart tedavi rejimleri arasında CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) protokolü veya CHOP'a rituksimab eklenmiş kombinasyonlar yer alır. Gerektiğinde radyoterapi de tedaviye dahil edilebilir. Hastalığın nadirliği nedeniyle prognoz değişkenlik göstermekle birlikte, erken tanı ve uygun kemoterapi ile yaşam süresinde anlamlı uzama sağlanabilmektedir (Petrich & Cho, 2019).

5. Sekonder (Metastatik) Kalp Tümörleri

Sekonder (metastatik) kalp tümörleri, kanser hastalarında primer kardiyak neoplazilere kıyasla çok daha sık görülmektedir. Kalbe metastaz yapan maligniteler arasında en yaygın olanlar akciğer kanseri, plevral mezotelyoma, cilt melanomu ve meme kanseridir. Bu tümörlerin en sık yerleşim alanı perikardiyum olup, olguların yaklaşık üçte ikisinde bu bölgede saptanır. Perikard tutulumu dışında, miyokardiyum ikinci en sık tutulan alan olarak öne çıkar.

Metastatik kardiyak lezyonların varlığı, genellikle sistemik hastalığın ileri evresine işaret eder ve bu nedenle prognoz çoğunlukla olumsuzdur. Klinik yönetimde cerrahi yaklaşım genellikle sınırlı bir rol oynar. Bunun nedeni, kardiyak metastazların nadiren tek odakta bulunması ve çoğunlukla kalple sınırlı olmamasıdır. Bu nedenle tedavi stratejisi, çoğunlukla primer

malignitenin kontrolüne veya palyatif destek tedavilerine yöneliktir (Goldberg & Blankstein, 2018).

6. Tedavi ve Prognoz

Kalp tümörü tanısı alan hastaların, deneyimli ve multidisipliner ekiplere sahip uzman merkezlerde hızla cerrahi tedaviye yönlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Literatürde, özellikle yıllık vaka sayısı yüksek olan merkezlerde (>5 vaka/yıl) gerçekleştirilen operasyonların, düşük vaka hacmine sahip merkezlere kıyasla erken mortalite oranlarını anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir. Hatta bazı çalışmalarda, yüksek hacimli merkezlerdeki erken mortalite oranlarının düşük hacimli merkezlere göre yarıdan daha az olduğu ortaya konmuştur (Ram-Mohan et al., 2017). Bu nedenle, hasta prognozunu iyileştirmek ve cerrahi başarısını artırmak için olguların tercihen yüksek deneyime sahip merkezlerde tedavi edilmesi önerilmektedir.

Benign Tümörlerde Cerrahi

Basit tümör rezeksiyonu (genellikle miksomalarda) tercih edilir. Cerrahi sonuçlar mükemmeldir, nüks oranı son derece düşüktür. Münster Üniversitesi Hastanesi'nde 1989–2012 yılları arasında tedavi edilen benign tümörlü hastalar için 5 yıllık sağkalım oranları %83'tür (139 hasta). (Dell'Amore et al., 2014).

Malign Tümörlerde Tedavi

Kardiyak malignitelerin tedavisinde temel yaklaşım, mümkünse tümörün tam cerrahi rezeksiyonudur. Cerrahi genellikle kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kombine edilerek uygulanır. Radikal rezeksiyon sağlanan olgularda yalnızca uzun dönem sağkalım artmaz, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesi de belirgin şekilde iyileşir. Nitekim Münster grubunun deneyimlerinde malign kardiyak tümörlü 26 hasta incelenmiş ve 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte primer malign kardiyak tümörlerde (PMCT) geç dönem mortalite oranlarının hâlâ oldukça yüksek olduğu, bazı serilerde %14,7'ye ulaştığı görülmektedir (Dell'Amore et al., 2014).

Kompleks Rezeksiyon Teknikleri: Tümörün tamamen çıkarılamadığı durumlarda, daha ileri cerrahi yöntemler devreye girebilir. Bu kapsamda sağ kalbin tamamının çıkarıldığı kompleks rezeksiyon prosedürleri

ya da ex-situ rezeksiyon (kalbin vücuttan çıkarılıp tümör rezeksiyonunun ardından yeniden implante edilmesi) seçenek olarak uygulanabilmektedir. Bu yöntemler yüksek teknik deneyim gerektirir ve sınırlı hasta grubunda kullanılmaktadır (Dell'Amore et al., 2014).

Kalp Nakli: Uzak metastazların bulunmadığı, seçilmiş olgularda kalp nakli son çare tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilir. Ancak bu yaklaşımda immünsüpresif tedavi nedeniyle fark edilmemiş mikrometastazların ilerleme riski önemli bir kısıtlayıcı faktördür. Literatürde bildirildiği üzere tüm kardiyak tümörlü hastaların yalnızca %2,45'inde kalp nakli gerçekleştirilmiştir (Lestuzzi, 2019). Bu nedenle nakil, dikkatle seçilmiş bireysel olgular için düşünülmeli ve multidisipliner değerlendirme sonrası planlanmalıdır.

Sonuç

Kardiyak tümörler, nadir görülmelerine rağmen tanısall ve tedavi sürecinde ciddi zorluklara yol açan heterojen bir grup lezyonu temsil etmektedir. Klinik seyirleri tümörün tipine, lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve histopatolojik özelliklerine bağlı olarak büyük farklılık göstermektedir. Benign tümörlerde cerrahi eksizyon genellikle kür sağlayıcı iken, malign lezyonlarda tedavi seçenekleri çoğunlukla sınırlı kalmakta ve prognoz olumsuz seyretmektedir. Özellikle sarkomlar gibi agresif tümörlerde sağkalım oranlarının düşük olması, erken tanı ve multidisipliner yönetimin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde kardiyak kitlelerin daha erken dönemde saptanabilmesi hem cerrahi sonuçların iyileşmesine hem de uygun hasta seçiminin yapılabilmesine imkân tanımaktadır. Bununla birlikte, metastatik kardiyak tutulumun sık görülmesi ve genellikle ileri evre hastalık göstergesi olması, klinisyenlerin bu olasılığı göz önünde bulundurmasını zorunlu kılmaktadır.

Sonuç olarak, kardiyak tümörlerin tanı ve tedavisinde ekokardiyografi, BT, MRG gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra cerrahi ve onkolojik yaklaşımların entegrasyonu büyük önem taşımaktadır. Uzmanlaşmış merkezlerde multidisipliner ekiplerce yürütülen bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri, hasta sağkalımını ve yaşam kalitesini artırmada en etkili yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Kaynaklar

- Acebo, E., Val-Bernal, J. F., Gomez-Roman, J. J., & Revuelta, J. M. (2003). Clinicopathologic study and DNA analysis of 37 cardiac myxomas: a 28-year experience. *Chest*, 123(5), 1379–1385. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1379>
- Basso, C., Valente, M., Poletti, A., Casarotto, D., & Thiene, G. (1997). Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 12(5), 730–737. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(97\)00244-9](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(97)00244-9)
- Burke, A. P., & Virmani, R. (1993). Cardiac myxoma. A clinicopathologic study. *American Journal of Clinical Pathology*, 100(6), 671–680. <https://doi.org/10.1093/ajcp/100.6.671>
- Bussani, R., De-Giorgio, F., Abbate, A., & Silvestri, F. (2007). Cardiac metastases. *Journal of Clinical Pathology*, 60(1), 27–34. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.035105>
- Castrichini, M., Mastroianni, C., & Tritto, F. (2020). Atrial thrombi or cardiac tumours? The image challenge of intracardiac masses: a case report. *European Heart Journal - Case Reports*, 4(2), 1-2. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa026>
- Dell'Amore, A., Baman, K., Giammarchi, C., Lorenzini, D., & D'Andrea, A. P. (2014). Surgical management of primary cardiac tumors: a single-center experience. *Journal of Thoracic Disease*, 6(Suppl 1), S51–S56. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.30>
- Ekmektzoglou, K. A., Samelis, G. F., & Xanthos, T. (2008). Heart and tumors: location, metastasis, clinical manifestations, diagnostic approaches and therapeutic considerations. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 9(8), 769–777. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3282f76868>
- ElBardissi, A. W., Dearani, J. A., Daly, R. C., Mullany, C. J., Orszulak, T. A., & Schaff, H. V. (2008). Analysis of benign ventricular tumors: long-term outcome after resection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 135(5), 1061–1068. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.12.049>
- Garson, A., Jr., Smith, R. T., Jr., Moak, J. P., Kearney, D. L., Hawkins, E. P., Titus, J. L., McNamara, D. G., & Cooley, D. A. (1987). Incessant ventricular tachycardia in infants: myocardial hamartomas and surgical cure. *Journal of the American College of Cardiology*, 10(3), 619–626. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(87\)80261-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(87)80261-7)

- Goldberg, A. D., & Blankstein, R. (2018). Metastatic cardiac tumors. *Circulation*, 137(20), 2200–2203. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032154>
- International Agency for Research on Cancer. (2015). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th ed.). World Health Organization.
- Jain, D., Maleszewski, J. J., & Halushka, M. K. (2010). Benign cardiac tumors and tumorlike conditions. *Annals of Diagnostic Pathology*, 14(3), 215–230. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2010.02.003>
- Jain, S., Maleszewski, J. J., Stephenson, C. R., & Klarich, K. W. (2015). Current diagnosis and management of cardiac myxomas. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 13(4), 369–375. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1024147>
- Kupsky, D. F., Newman, D. B., Kumar, G., Maleszewski, J. J., Edwards, W. D., & Klarich, K. W. (2016). Echocardiographic features of cardiac angiosarcomas: the Mayo Clinic experience (1976–2013). *Echocardiography*, 33(2), 186–192. <https://doi.org/10.1111/echo.13063>
- Lestuzzi, C. (2019). Primary tumors of the heart. *Current Cardiology Reports*, 21(9), 98. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1186-5>
- Modi, A., Lipnevicius, A., & Moorjani, N. (2010). A review of primary cardiac leiomyosarcoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 58(1), 62–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.07.037>
- Nakagawa, Y., Ikeda, U., Hirose, M., Ubukata, S., Katsuki, T., Kaminishi, Y., & Shimada, K. (2004). Successful treatment of primary cardiac lymphoma with monoclonal CD20 antibody (rituximab). *Circulation Journal*, 68(2), 172–173. <https://doi.org/10.1253/circj.68.172>
- Oliveira, G. H., Al-Kindi, S. G., Hoimes, C., & Park, S. J. (2015). Characteristics and survival of malignant cardiac tumors: a 40-year analysis of > 500 patients. *Circulation*, 132(25), 2395–2402. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016327>
- Petrich, A., & Cho, S. I. (2019). Primary cardiac lymphoma: a review of the literature. *Clinical Cardiology*, 42(10), 911–917. <https://doi.org/10.1002/clc.23238>
- Ram-Mohan, S., Tchanchaleishvili, V., & Kilic, A. (2017). Surgical management of primary cardiac sarcomas: review of the literature. *Journal of Cardiac Surgery*, 32(12), 773–778. <https://doi.org/10.1111/jocs.13251>

- Simpson, L., Kumar, S. K., Okuno, S. H., Schaff, H. V., Porrata, L. F., Buckner, J. C., & et al. (2008). Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience. *Cancer*, 112(11), 2440–2446. <https://doi.org/10.1002/cncr.23459>
- Wexler, L. H., & Meyer, W. H. (2016). Rhabdomyosarcoma. In P. A. Pizzo & D. G. Poplack (Eds.), *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (7th ed., pp. 839-865). Wolters Kluwer.

BÖLÜM 13

GEBELİKTE KARDİYO VASKÜLER HASTALIKLARA YAKLAŞIM

Dr. Öğr. Üyesi Nihan BAHADIR¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17359668>

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü Ordu, Türkiye.
dr.nihanbahadir@gmail.com Orcid ID: 0000-0001-6130-1884

1.Giriş ve Epidemiyoloji

Tüm gebeliklerin %1-4'ünde maternal kardiyovasküler hastalıklara bağıli komplikasyon gelişmektedir. Maternal KVH'lar anne ölümlerinin %15'inden sorumludur. Kanama ve enfeksiyona bağıli ölümler azalma eğiliminde iken kardiyak hastalıklara bağıli mortalite artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde gebelik anne yaşının artması, konjenital kalp hastalığı olan kadınların tedavi yöntemleri ile doğurganlık dönemine sağlıklı ulaşabilmesi ve hipertansiyon, diyabet, obezite gibi kardiyovasküler komorbiditelerin prevalansının artmasına bağıli olarak obstetrik olmayan anne ölümlerinin en önemli nedeni kardiyak hastalıklardır ve gebelik ilişkili ölümlerin %33'ünü oluşturmaktadır(De Backer et al., 2025; Kotit & Yacoub, 2021). Gebelikte en sık kardiyovasküler hastalık %5-10 sıklığında görülen hipertansif hastalıklardır (De Backer et al., 2025). Gelişmiş batılı toplumlarda konjenital kalp hastalıkları sık görülürken gelişmekte olan toplumlarda romatizmal kapak hastalığı sık görülmektedir.

2. Gebelikte Kardiyak Fizyolojik Adaptasyon

Gebelikte, normal fizyolojik süreçte anne ve fetüsün artan metabolik ihtiyacını karşılamaya yönelik; maternal kardiyovasküler sistem üzerinde belirgin hemodinamik, hormonal ve metabolik adaptasyonlar gelişir. Kardiyak output yaklaşık %30-50 oranında artar ve ilk trimesterde kan hacmi artışı mekanizması ile gelişirken son trimesterde ise kalp hızı artışı ile sağlanmaktadır. Gebelikte kalp hızı ortalama 10-20 atım/dakika yükselmektedir. Sistemik vasküler direnç prostaglandin ve nitrik oksit salınımına bağıli azalır; sistolik ve diyastolik kan basıncı düşer. Gebelikte plazma volümünde %40 oranında artış izlenir; bunun sonucunda atriyal ve ventriküler çaplar artarken fonksiyonlar korunmaktadır. Gebelikte pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojen konsatrasyonunda artış ve fibrinolizte azalmaya bağıli hiperkoagülasyon riski gelişir. Tüm bu normal gebelikte görülen fizyolojik değişiklikler yapısal veya fonksiyonel kardiyak rezervi sınırlı olan kadınlarda klinik açıdan ciddi dekompanseasyonlara zemin hazırlayabilmektedir (Estensen et al., 2013; Sanghavi & Rutherford, 2014). Gebelikte kardiyovasküler sistemdeki hemodinamik değişikliklerin tanınması, normal fizyolojik adaptasyonlarla patolojik bulguların ayrımının yapılması klinik tanı süreçlerinin yönetiminde önemli yer tutmaktadır.

3. Gebelik Öncesi Risk Değerlendirilmesi

Güncel kılavuzlar, kardiyovasküler hastalığı olan ya da risk faktörleri taşıyan tüm kadınların gebelik planlamadan önce gebelik öncesi danışmanlık verilerek ayrıntılı bir kardiyolojik değerlendirmeye alınmasını güçlü biçimde önermektedir; bu yaklaşımın amacı hem maternal hem de fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmak, yüksek riskli hastalarda gebeliğe ilişkin riskleri önceden belirlemek ve gerekli tıbbi ya da cerrahi müdahaleleri gebelik öncesinde tamamlamaktır (De Backer et al., 2025). Gebelik kalp takımı oluşturularak orta ve yüksek riskli gebelerin daha yakın takip edilmesi önerilmektedir. Gebelik kalp takımında kardiyolog, obstetrisyen, perinatolog, anestezi uzmanı, hemşire, gerektiğinde yenidoğan uzmanı, kardiyovasküler cerrahi uzmanı ve genetik danışmanın bulunması ve multidisipliner yaklaşımla hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir. Gebelik öncesi risk değerlendirme, gebelikte olası riskler açısından takip ve zamanında uygun tedavi yaklaşımlarının uygulanması, doğum eyleminin planlanması, gereğinde terminasyon kararının değerlendirilmesi, postpartum dönemde takip ve tedavi planının belirlenmesi; riskli gebeliğe bağlı uzun dönem kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesi yapılarak gebelik ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmak amaçlanmaktadır.

3.1. Maternal Riskin Değerlendirilmesi

Anne ve fetus riskini değerlendirmek için çeşitli puanlama sistemleri mevcuttur. 2025 Avrupa Kardiyoloji Derneği gebelik ve kardiyovasküler hastalık kılavuzunda tanımlanan modifiye Dünya Sağlık Örgütü 2.0 (m DSÖ 2.0) sınıflamasına göre gebelikte kardiyovasküler hastalıklar 5 sınıfta (m DSÖ 2.0 I, m DSÖ 2.0 II, m DSÖ 2.0 II-III, m DSÖ 2.0 III, m DSÖ 2.0 IV) değerlendirilmiş olup m DSÖ 2.0 sınıf II-III ve üzeri riskli olan hastalarda gebelik kalp ekibi tarafından gebeliğin yönetimi gereklidir. m DSÖ 2.0 risk sınıflamasında yetişkin konjenital kalp hastalıklarına ilaveten kardiyovasküler hastalık riskleri ile gebelikte kardiyak hastalıkların risklerini değerlendiren CARPREG II çalışması entegre edilerek sınıflandırılma yapılmıştır (Silversides et al., 2018). Modifiye Dünya Sağlık Örgütü 2.0 (m DSÖ 2.0) sınıflama sistemindeki maternal risklerin değerlendirilmesine dair yaklaşım Tablo 1’de detaylı gösterilmiştir ve kardiyak hastalıkların bu sınıflamada ayrıntılı olarak

değerlendirilmiş tablosu 2025 Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda bulunmaktadır (De Backer et al., 2025).

Risk sınıflandırılmasında m DSÖ 2.0 IV sınıfındaki hasta grubu mortalite ve morbiditesi çok yüksek riskli grup olup gebelik ön planda önerilmemekte olup paylaşımlı karar açısından hasta bilgilendirilmelidir. Tablo 2’de m DSÖ 2.0 IV grubunda yer alan kardiyak hastalıklar listelenmiştir (De Backer et al., 2025).

Tablo 1: Modifiye Dünya Sağlık Örgütü 2.0 gebelikte kardiyak maternal risk sınıflandırılması

	mDSÖ 2.0 I	mDSÖ 2.0 II	mDSÖ 2.0 II-III	mDSÖ 2.0 III	mDSÖ 2.0 IV
Risk	Anne ölümünde tespit edilebilir bir risk artışı yoktur ve morbiditede risk artışı yoktur/ hafif bir artışı vardır.	Anne ölümünde küçük bir artış riski veya morbiditede orta derecede artış	Anne ölümünde orta düzeyde artış veya morbiditede orta ile şiddetli artış	Anne ölümüne veya ciddi morbidite riskinde önemli artış. Yüksek riskli	Anne ölümüne veya ciddi morbidite riski son derece yüksek. Çok yüksek riskli
	Van Hagen ve ark. (2016)(van Hagen et al., 2016) Ortalama anne kardiyak olay sıklığı	7,7	17,7	28,9	50,3
	Silversides ve diğerleri (2018)(Silversides et al., 2018) Ortalama anne kardiyak olay sıklığı	21,7	12,8	21,1	35,6
	CARPREG II puanı: 1 puan	CARPREG II puanı: 2 puan	CARPREG II puanı: 2 puan	CARPREG II skoru: 3 puan	CARPREG II skoru: 3 puan
Danışmanlık	Evet (normal sağlık profesyoneli tarafından)	Evet (normal sağlık profesyoneli tarafından)	Evet: Gebelik Kalp Ekibi danışmanlığı gereklidir	Evet: Gebelik Kalp Ekibi danışmanlığı gereklidir	Evet: Gebelik Kalp Ekibi danışmanlığı gereklidir
Takip	Yerel hastane	Yerel hastane	Yerel hastane ile ortak bakım + Gebelik Kalp Ekibi	Gebelik Kalp Ekibi tarafından yönetilen bakım	Gebelik Kalp Ekibi tarafından yönetilen bakım (devamı)
Doğum	Yerel hastane	Yerel hastane	Yerel hastane + Gebelik Kalp Ekibi ile ortak bakım. Yer, kardiyovasküler durum ve gebeliğin seyrine bağlıdır. gelişimine bağlıdır	Uzman merkez, Gebelik Kalp Ekibi tarafından yönetilen bakım	Uzman merkez, Gebelik Kalp Ekibi tarafından yönetilen bakım

Tablo 2: *m DSÖ 2.0 IV gebelik risk sınıfındaki kardiyak hastalıklar*

Şiddetli sol ventrikül fonksiyon bozukluğu *LVEF <%30 veya NYHA sınıf III/IV *Geçirilmiş ve Hafif sol ventrikül bozukluğundan daha fazla etkilenimi olan peripartum kardiyomiyopati (LVEF <%45)
Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Semptomatik ciddi sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı olan hipertrofik kardiyomiyopati (LVOT peak gradiyent ≥ 50 mmHg)
Semptomatik LV disfonksiyonu (LVEF <%50) olan hipertrofik kardiyomiyopati
Orta veya ciddi derecede ventriküler fonksiyon azalması olan sistemik sağ ventrikül
Herhangi bir komplikasyonu olan Fontan dolaşımı, Eisenmenger sendromu
Şiddetli mitral darlığı
Şiddetli semptomatik aort darlığı.
Şiddetli aort dilatasyonu *Marfan sendromu veya diğer herediter torasik aort sendromlarında ciddi aortik dilatasyon > 45 mm, *Biküspit aortik kapakta aortik dilatasyon > 50 mm *Turner sendromunda aort size indeksi (ASI) > 25 mm/m ² *Vasküler Ehlers-Danlos sendromu.
Şiddetli rekoarktasyon, aort diseksiyonu öyküsü ile aort dilatasyonu

4. Gebelikte Kardiyak Tanı Yöntemleri

• *Elektrokardiyografi (EKG)*

12 derivasyonlu EKG, yeni başlayan kardiyak belirti veya semptomları olan veya aritmi şüphesi bulunan hamile kadınların standart değerlendirmesinin bir parçasıdır. Senkop veya çarpıntı şikayeti olan hamile kadınlarda, uzun süreli Holter monitörizasyonu veya implante edilebilir döngü kaydediciler ek tanı araçları olarak düşünülmelidir. Hamile kadınlar aritmilere daha yatkın olduğundan, uzun süreli ambulator ritim monitörizasyonu için eşik değeri düşüktür.

• *Ekokardiyografi*

Transtoraksal ekokardiyografi (TTE), gebelikte kullanılan birinci basamak görüntüleme yöntemidir. Kardiyak boşluklarda minimal dilatasyon, LV duvar kalınlığında değişiklik, kapaklarda gradiyent artışı fizyolojik olarak izlenebilir. Transözofageal ekokardiyografi nispeten güvenlidir, ancak kusma/aspirasyon ve karın içi basıncında ani artış riski dahil olmak üzere

potansiyel riskler ve faydalar bireysel olarak değerlendirilmelidir. Speckle-tracking ekokardiyografi, gebelikte subklinik miyokardiyal anormallikleri tespit etmek için yararlı bir yöntemdir (Popescu et al., 2022).

- ***Kardiyopulmoner egzersiz testi***

Bilinen KVH, aort darlığı tanısı olan ve gebelik öncesi değerlendirmede kullanımı önerilmektedir. Egzersiz testinin spontan düşük riskini artırdığına dair kanıt yoktur (Wowdzia & Davenport, 2021). Seçim, gebenin bireysel risk faktörlerine, kontrendikasyonlarına, hamilelik aşamasına ve testin ve uzmanlığın yerel olarak mevcudiyetine göre yapılmalıdır.

- ***Biyobelirteçler***

Hamilelik ve doğum sonrası erken dönemlerde, normal aralıkta olan natriüretik peptid [B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro- beyin natriüretik peptid (NT-proBNP)] değerleri kalp yetmezliği için güçlü bir negatif prediktif değere sahipken, pozitif prediktif değeri daha düşük olma eğilimindedir (Sarma et al., 2022). Önceden bilinen kardiyomiyopati, kalp kapak hastalığı olan kadınlarda, bazal değer gebelik ve doğum sonrası kardiyak komplikasyonları teşhis etmek için en azından başlangıçta ve bireysel bazda seri NP ölçümleri yapılmalıdır (Esbrand et al., 2022). Kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin T (cTnT) miyokardiyal iskemi tanısında çok önemli olsa da, gebelik ve doğum sonrası için standart değerler belirlenmemiştir (Shivvers et al., 1999). D-dimer testi, hamilelik sırasında, özellikle üçüncü trimesterde görülen fizyolojik artışı dikkate alarak, VTE tanısında önemlidir (De Backer et al., 2025).

- ***İyonlaştırıcı radyasyon içeren tetkikler***

İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın riskleri 1. trimesterde organogenez sırasında en yüksek seviyededir ve zamanla azalır (Wakeford & Little, 2003). Fetüsün radyasyon dozlarına maruz kalması >150–200 mGy, abortus, intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR), konjenital malformasyonlar (özellikle merkezi sinir sistemi) ve malignitelerle sonuçlanabilir. Fayda zarar oranında gebe ve fetal riskler değerlendirilerek mümkünse, prosedürler 1. trimesterden sonra majör organogenezin tamamlanması sonrasında uygulanması ve fetüse verilen tüm radyasyon

dozlarının "makul olarak ulaşılabilir en düşük seviyede" olacak şekilde , <50 mGy olması önerilmektedir (De Backer et al., 2025).

- **Akciğer grafisi**

Akciğer radyografisinden kaynaklanan fetal doz < 0,01 mGy'dir. Diğer yöntemler semptomların nedenini açıklığa kavuşturamadığında, sadece semptomatik kadınlarda uygulanması önerilir.

- **Bilgisayarlı tomografi ve nükleer tıp görüntüleme**

Bilgisayarlı tomografi veya nükleer tıp teknikleri genellikle hamilelik sırasında önerilmez. Pulmoner emboli, akut aortik sendromların tanısında düşük dozlu 0.01-0.66 mGy olacak şekilde fayda zara oranında risk alınarak çekim yapılması önerilmektedir.

- **Kardiyak kateterizasyon**

Gebelik sırasında iyonize radyasyon içermesinden dolayı önerilmemektedir; ancak acil hayatı tehdit eden kardiyak durumlarda fetal risk alınarak uygulanması gereklidir. İşlem sırasında düşük doz floroskopi kullanımı, anteroposterior projeksiyonları tercih edilmesi, karın bölgesine doğrudan radyasyon uygulamaktan kaçınılması, karın koruyucusu kullanılması, floroskopi süresinin azaltılması önerilmektedir.

5.Gebelikte sık görülen kardiyovasküler hastalıklar ve yönetimi

5.1. Kardiyomiyopatisi Olan Gebelerin Yönetimi

5.1.1. Dilate Kardiyomiyopati

Maternal mortali riski yüksek olup tedavi gebelik öncesinde değiştirilmelidir. Fonksiyonel kapasite ve LVEF değeri maternal mortalitenin belirleyicisidir. Kalp yetersizliği optimal tedavi molekülleri olan anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE-I'ler), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA'lar), sakubitril/valsartan ve sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT2i) hamilelik sırasında kontrendikedir. Beta blokerler, fetal büyümenin yakından izlenmesi ile devam ettirilmelidir.

5.1.2. Hipertrofik Kardiyomiyopati

Gebelik öncesi değerlendirmede semptomatik, LVOT obstrüksiyonu, LV diyastolik disfonksiyonu, aritmisi olanlarda maternal komplikasyon riski yüksektir. Atenolol hariç beta bloker tedavisi veya verapamil tedavisi önerilmektedir. Atrial fibrilasyon (AF), hemodinamik dekompanseasyon riski nedeniyle genel olarak hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında kötü tolere edilir ve gebelik sırasında AF'nin tıbbi veya elektriksel kardiyoversiyonu düşünülmelidir.

5.2. Peripartum Kardiyomiyopati

Peripartum kardiyomiyopati (PPKMP), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) azalmış HF olarak tanımlanan, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur ve peripartum dönemde veya doğum, kürtaj veya düşük sonrası aylarda ortaya çıkan başka bir sebep olmaksızın LVEF %45 altında olması olarak tanımlanır (Bauersachs et al., 2019). 2000 doğumdan 1'inde görülen bir komplikasyondur (Arany, 2024). PPKMP 'deki patofizyolojik mekanizmasında inflamasyon, dengesiz oksidatif stres ve anti-anjiyojenik prolaktin üretimi sonucu prolaktine bağlı endotel disfonksiyonu ve kalp yetersizliğine yol açtığı düşünülmektedir. Multiparite, sigara, diyabet, preeklampsi, malnutrisyon, ileri yaş ve erken yaşta gebelik durumu PPKMP riskini arttırdığı bilinmektedir. PPKMP çoğunlukla şiddetli semptomlarla fonksiyonel kapasite NYHA III/IV olarak akut kalp yetmezliği tablosu ile ortaya çıkar. Tanı konulduğu anda kalp yetersizliği standart tedavisi başlatılmalıdır. Kadınların %25-60'ında 6 ay içinde LVEF'de iyileşme görülür. Tıbbi tedaviye rağmen kalp kaynaklı şokun devam ettiği kadınlarda mekanik dolaşım desteği düşünülmelidir. Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan çoğu ilaç fetotoksiktir ve bu nedenle hamilelik sırasında kontrendikedir. Doğum sonrası dönemde, optimal kalp yetersizliği tedavisi laktasyon kesildiği sürece başlatılabilir; laktasyonda iken ARB'ler ve SGLT2 inhibitörleri kullanılmamalıdır. Beta bloker, ACEİ, spironolakton güvenli kabul edilerek verilmesi önerilir. Standart kalp yetersizliği tedavisine ek olarak, prolaktin üretimini baskılayan ajan bromokriptin, PPKMP tedavisinde verilmesi önerilir. Bromokriptin verilen hastalara tromboembolik riski azaltmak için en azından profilaktik dozlarda DMAH ilavesi düşünülmelidir (Radakrishnan et al., 2024). PPKMP'li kadınların %50'si doğumdan sonraki 1 yıl içinde iyileştiğinden, ani

kardiyak ölüm riski olan LVEF< %35 olan hamile kadınlar için giyilebilir kardiyoverter defibrilatör iyileşmeye kadar geçici tedavi sağlamak için düşünülebilir (Saltzberg et al., 2012). PPKMP tanısı almış kadınlar, bir sonraki gebelikte kötü sonuçlarla karşılaşma riski yüksek olup sadece hafif LV disfonksiyonu olan, yeni bir hamilelik planlayan kadınlarda stres ekokardiyografi, riski daha ayrıntılı olarak sınıflandırmak için yararlı olabilir.

5.3. Aort Patolojisi Olan Gebelerin Yönetimi

Gebelik sırasında akut arteriyel diseksiyon, 5,5/100.000 canlı doğumda görülür ve aort, koroner arter diseksiyonu (%38,2) ve vertebral arter diseksiyonu (%22,9) ardından en sık görülen üçüncü lokasyondur (%19,8) (Beyer et al., 2020). Gebelik ile ilişkili aort diseksiyonlarının çoğu, altta yatan aort hastalığının farkında olmayan kadınlarda meydana gelmektedir (Braverman et al., 2021). Marfan sendromu, vasküler Ehler-Danlos sendromu, Turner sendromu, biküspit aort kapak hastalığı olanlarda aort diseksiyonu riski artmıştır ve bilinen aort hastalığı olan kadınlar, gebelik öncesi, sırası ve sonrası dönemlerde aortopatilerin tanı yolları, tıbbi ve cerrahi tedavisi konusunda deneyimli Gebelik Kalp Ekibi tarafından takip ve tedavisi planlanmalıdır. Bilinen veya şüphelenilen aort hastalığı olan tüm kadınlarda gebelik öncesi aortun görüntülenmesi (BT- MR) önerilir. Bilinen aortopatisi olan ve hamilelik öncesi görüntüleme yapılmamış hamile kadınlarda gadolinyum içermeyen kardiyak MR önerilir. Gebelik öncesi değerlendirmede Marfan sendromunda >45 mm; biküspit aortik kapak hastalığında >50 mm, Turner sendromunda aortik size indeksi (ASİ) >25 mm/m² tespit edilmesi durumunda cerrahi müdahale önerilmektedir (De Backer et al., 2025). Aort hastalığı olan tüm kadınlarda sıkı kan basıncı kontrolü önerilir. Bu özel durum için spesifik hedef değerler araştırılmamıştır; genel popülasyonda, tedavi iyi tolere ediliyorsa sistolik kan basıncı değerlerinin 120-129 mmHg'ye getirilmesi önerilir (Mazzolai et al., 2024). Genetik aortopatisi olan kadınlarda, gebelik boyunca beta blokerlerle tedavi, fetal büyüme izlemesi ile birlikte düşünülmelidir. Doğum şekli, hastanın öyküsü, gen/varyantın varlığı ve türü ile aort çapı dikkate alınarak belirlenmelidir. Maksimum çapı> 45 mm olan ve diseksiyon öyküsü olan kadınlarda sezaryen düşünülmelidir. Aort çapı< 40 mm olan kadınlarda vajinal doğum önerilir. 40-45 mm arasında daha düşük öneri düzeyi ile sezaryen ile doğum eylemi tercih edilebilir.

5.4. Konjenital Kalp Hastalığı Olan Gebelerin Yönetimi

Tıbbi tanı ve tedavilerde iyileşmeler sonucu konjenital kalp hastalarının %95'i üreme çağına ulaşabilmektedir. Gebelikteki seyri hastalığın karmaşıklığı ile ilişkili olup ROPAC çalışma kayıtlarında genel mortalite oranı %0.2 gözlemlenmiştir (Roos-Hesselink et al., 2019). Gebelik öncesi değerlendirme rutin kan testleri, EKG, TTE ve kardiyopulmoner egzersiz testlerini içermelidir ve m DSÖ 2.0 risk sınıflandırılmasına göre mevcut konjenital kalp hastalığı takip edilmelidir. Fontan dolaşımı, fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf III/IV, sistemik ventriküler disfonksiyonu (LVEF < 40%) veya şiddetli triküspid kapak yetersizliği olan hamile kalmak isteyen sistemik sağ ventrikülü (Mustard/Senning veya konjenital olarak düzeltilmiş Büyük arter transpozisyonu) olan hastaların hamilelikle ilişkili advers olayların yüksek riski konusunda danışmanlık almaları gerekmektedir. Genel olarak, vajinal doğum tercih edilen doğum şeklidir. Doğum sonrası izleme, kadının altta yatan konjenital kalp hastalığı, aritmi ve/veya kalp yetersizliği riski veya varlığı ve hamilelik ve doğum süreci dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir. Yüksek riskli kadınlar veya hamilelik veya doğum sırasında kalp yetersizliği semptomları olan kadınlar, hemodinamik izleme için kardiyak yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır (Canobbio et al., 2017).

5.5. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonu Olan Gebelerin Yönetimi

Pulmoner hipertansiyon (PH), invaziv sağ kalp kateterizasyonu ile elde edilen ortalama pulmoner arter basıncı > 20 mmHg olarak tanımlanır ve etiyoloji ve patofizyolojiye göre sınıflandırılır (Humbert et al., 2022). Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), pulmoner vasküler direnç > 2 Wood birimi ve pulmoner arteriyel kama basıncı ≤ 15 mmHg ile karakterize edilen prekapiller PH olarak tanımlanmaktadır. PAH' tanısı olan hastalar, antepartum, peripartum ve postpartum dönemlerde tanı yolları, tıbbi tedavi ve antikoagülasyon yönetimi konusunda deneyimli bir PH uzmanı tarafından yönetilmelidir. Şiddetli PAH, non- vazoreaktif idiyopatik PAH ve Eisenmenger sendromu olan kadınlar, anne ve fetus mortalitesi açısından yüksek riske sahiptir (Ma et al., 2023). Eisenmenger sendromu olan hastalar, sağ kalp yetmezliği ve paradoksal emboli gibi ek riskler nedeniyle hamileliği tolere edemeyebilir. Eisenmenger sendromu olan hastalarda tromboemboli riski artmıştır ve ve antikoagülasyon

rejimleri hamileliğin her aşamasında kanama riski ile VTE riski arasında denge kurularak bireysel olarak değerlendirilmelidir. Hamilelik sırasında kullanılabilen PAH tedavileri arasında kalsiyum kanal blokerleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve prostasiklin analogları bulunur. Endotelin reseptör antagonistleri, riociguat ve selexipag gebelikte önerilmemektedir (Humbert et al., 2022). Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda sezaryan yol ile doğum tercih edilmesi önerilmektedir.

5.6. Kalp Kapak Hastalıklarının Gebelikte Yönetimi

Doğurganlık dönemindeki kapak hastalıkları genellikle romatizmal kapak hastalıklarına bağlıdır. Stenotik kapak lezyonları, hamilelik sırasında kardiyak debiyi azaltarak gebelikte olumsuz sonuçlara yol açarlar. Mitral kapak darlığı, gebelik sırasında gelişen kalp yetersizliğinin sık nedenidir ve hafif darlık genellikle iyi tolere edilir. Ancak, kapak alanı 1,5 cm'den küçük ise semptomlar ortaya çıkabilir ve gebelikte semptomatik ciddi mitral darlığa perkütan balon valvuloplasti yapılması önerilir. PH belirtileri veya semptomları varsa, aktivite kısıtlaması önerilmeli ve beta blokerler ve/veya diüretikler başlanmalıdır. Antikoagülasyon rejimleri kişiselleştirilmelidir. AF, sol atriyal trombüs veya önceki emboli öyküsü olanlarda terapötik antikoagülasyon endikedir. Aort darlığı ile takipli olan hastalarda egzersiz testi ve natriüretik peptidlerin ölçümü, hamilelik öncesinde riski sınıflandırmak için kullanılabilir. Semptomatik şiddetli aort darlığı olanlara hamilelik öncesinde müdahale önerilmelidir. Şiddetli semptomatik aort darlığı gebelikte saptanan hastalarda hastaneye yatış düşünülmelidir. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen şiddetli aort darlığı olan semptomatik hamile kadınlarda, balon valvüloplastisi veya transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) gibi cerrahi dışı seçenekler hamilelik sırasında görülebilir. Vajinal doğum, tercih edilen doğum şeklidir. Şiddetli semptomatik aort darlığı olanlarda sezaryen doğum düşünülmelidir. Kapak yetersizlikleri gebelikte kalp yetersizliği semptomlarına ve aritmiere yol açabilir. Şiddetli semptomatik mitral veya aort yetmezliği olanlarda diüretikler kullanılabilir. Hamilelik sırasında kalp cerrahisi nadiren gereklidir. Anne refrakter kalp yetmezliği durumunda değilse vajinal doğum tercih edilir.

5.7. Gebelikte Aritmi Yönetimi

Gebelikte aritmi görülen kadınların sayısı, gebelik yaşının artması ve obezite, hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin gebelikte artması nedeniyle yükselmektedir (Kuklina & Callaghan, 2011). Gebelikte yeni başlayan dar QRS li (<120 ms) taşikardiler, hemodinamik stabiliteye göre tedavi edilir. AF ve atriyal flutter (AFL) dahil olmak üzere herhangi bir supraventriküler taşikardi (SVT) nedeniyle hemodinamik instabilite görülen tüm olgularda, senkronize, doğru akım kardiyoversiyon endikedir. Kardiyoversiyon sonrası fetal kalp hızı yakından izlenmelidir. Hemodinamik olarak stabil dar QRS taşikardilerde, vagal manevraların (modifiye Valsalva manevrası, karotis sinüs masajı) kullanılması, atriyoventriküler (nodal) reentri taşikardi (AV(N)RT) aritmisini sonlandırabilir. Bu manevralar başarısız olursa, AV(N)RT'nin sonlandırılması için intravenöz adenosin (6–18 mg bolus) önerilir. Tüm SVT'lerde atriyoventriküler iletimini ve dolayısıyla ventriküler hızı yavaşlatan intravenöz beta-1-seçici blokerler (tercihen metoprolol) uygulanabilir. İntravenöz beta-1-seçici blokerler (meto prolol), non-dihidropiridin KKB'ler (verapamil) ve digoksin güvenle kullanılabilir (Miyoshi et al., 2019). Yapısal kalp hastalığı olmayan stabil hastalarda, AF ve AFL'nin sonlandırılması için flekainid ve ibutilid düşünülebilir. AF ve AFL gelişen konjenital hastalığı olan hastalarda, senkronize, doğru akım kardiyoversiyon tercih edilebilir. Ritm kontrolü, hamilelik sırasında tercih edilen AF tedavi stratejisidir. Yapısal olarak normal kalbi olan kadınlarda, antiaritmik ilaçlar (flekainid ve sotalol) fetüse zarar vermez, ancak sotalolün beta bloker etkisi fetüsün büyümesinin izlenmesini gerektirir (Duan et al., 2017). AF ve AFL tedavisinde kardiyoversiyon öncesi DMAH ile antikoagülasyon endikasyonu veya transözofageal eko-kardiyografi ihtiyacı, hamile olmayan kadınlarda olduğu gibi değerlendirilmeli ve kardiyoversiyondan sonra en az 4 hafta sürdürülmelidir (Lindley & Judge, 2020). AVRT ve Wolff–Parkinson–White (WPW) sendromu olan hamile kadınlarda, flekainid veya ikinci seçenek propafenon kullanılarak aritmi atakları önlenir. Hamilelik sırasında ortaya çıkan yeni başlangıçlı ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) nadirdir (Vaidya et al., 2017). Hamile kadınlarda en sık görülen VT türü, sağ ventrikül çıkış yolundan (RVOT) kaynaklanan idiyopatik VT'dir. Hamileliğin son 6 haftasında veya doğum sonrası ilk ayda yeni başlayan VT gelişirse, altta yatan olası

PPKMP dışlanmalıdır. Amiodaron kullanımı gebelikte önerilmez ve başka hiçbir antiaritmik tedavi ile kontrol edilemeyen refrakter veya yaşamı tehdit eden aritmileri olan kadınlarla sınırlandırılmalıdır. Uygulanması durumunda, bradikardi veya intrauterin büyüme gelişme geriliği gibi fetüste olası yan etkiler için yakın izleme gerektirir. VT için bilinen altta yatan substratları olan kadınlarda, VT'nin önlenmesi için beta blokerler önerilir (Zeppenfeld et al., 2022). Beta blokerlere direnç veya kontrendikasyon olması durumunda, flekainid, sotalol veya kinidin ile antiaritmik tedavi önerilir.

5.8. Gebelikte Hipertansiyon Yönetimi

Gebelikte hipertansif bozukluklar, kanamadan sonra en sık görülen ikinci tıbbi komplikasyondur ve dünya çapında gebeliklerin %5-15'ini etkilemektedir. Anne, fetus ve yenidoğan morbiditesi ve mortalitesinin önemli bir nedenidir. Gebelikte hipertansiyon tipik olarak sistolik kan basıncı $140\text{ mmHg} \geq$ ve/veya diyastolik kan basıncı $90\text{ mmHg} \geq$ olarak tanımlanır (Group, 2024). Gebelikte hipertansiyon; kronik hipertansiyon, gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır. Gebelikte hipertansiyon maternal ve fetal risklere sahiptir; maternal riskler arasında plasenta dekolmanı, inme, çoklu organ yetmezliği ve yaygın intravasküler pıhtılaşma sayılabilir. Preeklampsi, 20. haftada veya sonrasında ortaya çıkan proteinüri gibi laboratuvar veya maternal organ disfonksiyonuna sekonder klinik değişikliklerin yeni ortaya çıkmasıyla komplike hale gelen gebelik hipertansiyonu olarak tanımlanır. Eklampsi, preeklampsi olan hamile bir kadında yeni ortaya çıkan nöbetler veya koma olarak tanımlanır. Kan basıncı $>160/110\text{ mmHg}$ olan gebelerde hastaneye yatış önerilir ve kan basıncı hedefi $< 140/90\text{ mmHg}$ olmalıdır (Jenny, 2023). Metildopa, beta blokerler (labetalol için) ve dihidropiridin KKB'ler (nifedipin için) gebelikte hipertansiyon tedavisi için tercih edilen ilaçlardır (Mancia et al., 2023). ACE-İ'ler, ARB'ler ve direkt renin inhibitörleri kesinlikle kontrendikedir. Diüretikler, intravasküler hacmin azalması ve uteroplental perfüzyonun azalması ve dolayısıyla olası fetal yan etkiler nedeniyle gebelik hipertansiyonu ve preeklampside önerilmez. Preeklampsi tanısı konulan hastalara 12. haftadan 36/37. haftaya kadar 75-150 mg aspirin almaları önerilmektedir. Pulmoner ödeme ilişkili preeklampside, intravenöz infüzyon olarak verilen nitroglicerinin önerilir. Doğumdan sonra, doğum sonrası depresyon

riski nedeniyle metildopa kullanılmamalıdır. Metildopa, doğumdan sonraki 2 gün içinde kesilmeli ve alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

5.9. Gebelikte Koroner Arter Hastalığı Yönetimi

Hamile kadınlarda göğüs ağrısının tanısız değerlendirilmesi, klinik muayene, EKG, biyobelirteçler ve ekokardiyografi dahil olmak üzere hamile olmayan kadınlarla aynı protokolü içermektedir. Spontan koroner arter diseksiyonu, hamile kadınlarda ve doğum sonrası erken dönemde, hamile olmayan kadınlara göre daha yaygın bir göğüs ağrısı nedenidir (Hayes et al., 2018). Akut koroner sendromlar (AKS), gelişmiş ülkelerde anne ölümlerinin başlıca nedenidir ve kardiyovasküler ölümlerin %20'sini oluşturur (Cantwell et al., 2011). AKS gebelikte üçüncü trimesterde veya doğum sonrasında daha yaygındır ve klasik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkilidir. Gebelik ve postpartum dönemde AKS'nin en sık görülen nedeni gebelikle ilişkili spontan koroner arter diseksiyonudur (%43), diğer önemli sebepler arasında aterosklerotik lezyon (%27), koroner emboli (%17) ve vazospazm (%2) yer alır (Elkayam et al., 2014). Akut revaskülarizasyon endikasyonları, hamile olmayan kadınlar için olan endikasyonlarla benzerdir ve yüksek veya çok yüksek riskli AKS hastalarında, endikasyon varsa acil koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişim önerilir. Koroner stent seçimi, hamile olmayan kadınlar için olan seçimden farklı olmamalıdır. Dual antiplatelet tedavi süresi, doğum sırasında kanama riski, iskemik ve doğumla ilgili riskleri dikkate alan bireysel bir yaklaşımla hamile olmayan hastalar için önerilenlere uygun olmalıdır. Gebelikte AKS veya kronik koroner sendromu olan bir hastada doğum şekli, obstetrik faktörler ve annenin klinik durumu göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Obstrüktif koroner arter hastalığı olan çoğu kadında vajinal doğum endikedir. Vajinal doğum, genel anestezi ve majör cerrahi prosedürü ile ilişkili potansiyel riskleri ortadan kaldırır.

5.10. Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetimi

Venotromboembolizm (VTE); derin ven trombozu (DVT) ve buna bağlı pulmoner emboli (PE) gelişmesi olarak tanımlanır. Tüm gebeliklerin %0.05-0.2'sinde görülmektedir. VTE riski, üçüncü trimesterde ve doğum sonrası ilk 6 haftada en yüksektir (Kourlaba et al., 2016). Gebelikte fizyolojik olarak prokoagülan aktivitenin artması ve antikoagülan ve fibrinolitik aktivitenin azalması, hiperkoagülabilité durumuna yol açmaktadır. Genişleyen uterus,

inferior vena kava ve pelvik venler e mekanik kompresyon uygulayarak venöz akımı engelleyerek staz oluşturur. Gebelikle ilişkili VTE' nin önlenmesi ve tedavisi için tercih edilen ilaç sınıfı DMAH'dir. Gebelikte PE'nin klinik belirti ve semptomları, gebe olmayan kadınlarda görülen PE'den farklı değildir. Hemodinamik olarak stabil olan ve PE şüphesi bulunan gebe kadınlarda tanı yaklaşımı, klinik özellikler, D-dimer ve venöz ultrason gibi ek tanı stratejileri uygulayarak bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ihtiyacını azaltmayı amaçlamaktadır. VTE şüphesi olan hamile kadınlarda, VTE tanısı dışlanana veya doğrulanana kadar, görüntüleme öncesinde bile terapötik DMAH ile antikoagülasyon tedavisi başlatılmalıdır. Doğumdan sonra, antikoagülasyonun süresi belirsiz olduğu durumlar hariç (), en az 6 hafta, toplamda 3 aya kadar terapötik dozda antikoagülasyon uygulanmalıdır (Kourlaba et al., 2016). Emzirme döneminde DMAH veya vitamin K antagonisti (VKA) verilebilir. Profilaktik dozda antikoagülen alan hamile kadınlar için planlı doğum yapma zorunluluğu yoktur. Ancak, terapötik dozda antikoagülen alan hamile kadınlar, tam antikoagülasyon döneminde spontan doğumun önlenmesi için DMAH nin önceden kesilmesi ile planlı doğum yapılmalıdır.

6. Doğum ve Doğum Sonrası Yönetim

Doğumun tercihen vajinal yolla, epidural analjezi ve hemodinamik stabilite sağlanarak yapılmasını; sezaryenin ise yalnızca obstetrik veya ciddi kardiyak endikasyonlar varlığında uygulanmasını önerilmektedir. Doğum sonrası ilk 6–12 hafta, özellikle kalp yetersizliği ve tromboembolik komplikasyonlar açısından yüksek riskli olması nedeniyle yakın kardiyak izlem gereklidir. Preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon geçiren kadınların ilerleyen yıllarda hipertansiyon, diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk taşıdıkları ve bu nedenle uzun dönem izleme alınmaları gerekmektedir.

Gebelikte kardiyovasküler hastalıkların başarılı yönetimi; gebelik öncesi risk değerlendirmesi, multidisipliner ekip yaklaşımı, güvenli tanısal görüntüleme yöntemleri, duruma özel tedavi stratejileri, uygun doğum planlaması ve postpartum yakın izlem ile mümkün olmaktadır.

Kaynaklar

- Arany, Z. (2024). Peripartum cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 390(2), 154-164.
- Bauersachs, J., König, T., van der Meer, P., Petrie, M. C., Hilfiker-Kleiner, D., Mbakwem, A., Hamdan, R., Jackson, A. M., Forsyth, P., & de Boer, R. A. (2019). Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *European journal of heart failure*, 21(7), 827-843.
- Beyer, S. E., Dicks, A. B., Shainker, S. A., Feinberg, L., Schermerhorn, M. L., Secemsky, E. A., & Carroll, B. J. (2020). Pregnancy-associated arterial dissections: a nationwide cohort study. *European Heart Journal*, 41(44), 4234-4242.
- Braverman, A. C., Mittauer, E., Harris, K. M., Evangelista, A., Pyeritz, R. E., Brinster, D., Conklin, L., Suzuki, T., Fanola, C., & Ouzounian, M. (2021). Clinical features and outcomes of pregnancy-related acute aortic dissection. *JAMA cardiology*, 6(1), 58-66.
- Canobbio, M. M., Warnes, C. A., Aboulhosn, J., Connolly, H. M., Khanna, A., Koos, B. J., Mital, S., Rose, C., Silversides, C., & Stout, K. (2017). Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 135(8), e50-e87.
- Cantwell, R., Clutton-Brock, T., Cooper, G., Dawson, A., Drife, J., Garrod, D., Harper, A., Hulbert, D., Lucas, S., & McClure, J. (2011). Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 118, 1-203.
- De Backer, J., Haugaa, K. H., Hasselberg, N. E., de Hosson, M., Brida, M., Castelletti, S., Cauldwell, M., Cerbai, E., Crotti, L., & de Groot, N. M. (2025). 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease and pregnancy of the European

- Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG). *European Heart Journal*, ehaf193.
- Duan, L., Ng, A., Chen, W., Spencer, H. T., Nguyen, J., Shen, A. Y.-J., & Lee, M.-S. (2017). β -blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. *JAMA Internal Medicine*, 177(6), 885-887.
- Elkayam, U., Jalnapurkar, S., Barakkat, M. N., Khatri, N., Kealey, A. J., Mehra, A., & Roth, A. (2014). Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*, 129(16), 1695-1702.
- Esbrand, F. D., Zafar, S., Panthangi, V., Kurupp, A. R. C., Raju, A., Luthra, G., Shahbaz, M., Almatooq, H., Foucambert, P., & Balani, P. (2022). Utility of N-terminal (NT)-brain natriuretic peptide (proBNP) in the diagnosis and prognosis of pregnancy associated cardiovascular conditions: a systematic review. *Cureus*, 14(12).
- Estensen, M., Beitnes, J., Grindheim, G., Aaberge, L., Smiseth, O., Henriksen, T., & Aakhus, S. (2013). Altered maternal left ventricular contractility and function during normal pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(6), 659-666.
- Group, E. S. D. (2024). 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*, 45(38), 3912-4018.
- Hayes, S. N., Kim, E. S., Saw, J., Adlam, D., Arslanian-Engoren, C., Economy, K. E., Ganesh, S. K., Gulati, R., Lindsay, M. E., & Mieres, J. H. (2018). Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 137(19), e523-e557.
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J., Escribano-Subias, P., & Ferrari, P. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare

- respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*, 43(38), 3618-3731.
- Jenny, E. (2023). Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ-BRITISH MEDICAL JOURNAL*, 381.
- Kotit, S., & Yacoub, M. (2021). Cardiovascular adverse events in pregnancy: a global perspective. *Global cardiology science & practice*, 2021(1), e202105.
- Kourlaba, G., Relakis, J., Kontodimas, S., Holm, M. V., & Maniadakis, N. (2016). A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 132(1), 4-10.
- Kuklina, E. V., & Callaghan, W. M. (2011). Chronic heart disease and severe obstetric morbidity among hospitalisations for pregnancy in the USA: 1995–2006. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(3), 345-352.
- Lindley, K. J., & Judge, N. (2020). Arrhythmias in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 63(4), 878-892.
- Ma, R., Gao, H., Cui, J., Shi, H., Yang, Z., Jin, Z., Liu, X., Wu, D., Liu, W., & Zheng, Y. (2023). Pregnancy feasibility in women with mild pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 23(1), 427.
- Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., Tsioufis, K., Agabiti-Rosei, E., & Algharably, E. A. E. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of hypertension*, 41(12), 1874-2071.
- Mazzolai, L., Teixido-Tura, G., Lanzi, S., Boc, V., Bossone, E., Brodmann, M., Bura-Rivière, A., De Backer, J., Deglise, S., & Della Corte, A. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases: Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Reference Network on Rare

- Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN), and the European Society of Vascular Medicine (ESVM). *European Heart Journal*, 45(36), 3538-3700.
- Miyoshi, T., Maeno, Y., Hamasaki, T., Inamura, N., Yasukochi, S., Kawataki, M., Horigome, H., Yoda, H., Taketazu, M., & Nii, M. (2019). Antenatal therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias: multicenter trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(7), 874-885.
- Popescu, M. R., Bouariu, A., Ciobanu, A. M., Gică, N., & Panaitescu, A. M. (2022). Pregnancy complications lead to subclinical maternal heart dysfunction—The importance and benefits of follow-up using speckle tracking echocardiography. *Medicina*, 58(2), 296.
- Radakrishnan, A., Dokko, J., Pastena, P., & Kalogeropoulos, A. P. (2024). Thromboembolism in peripartum cardiomyopathy: a systematic review. *Journal of Thoracic Disease*, 16(1), 645.
- Roos-Hesselink, J., Baris, L., Johnson, M., De Backer, J., Otto, C., Marelli, A., Jondeau, G., Budts, W., Grewal, J., & Sliwa, K. (2019). Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *European Heart Journal*, 40(47), 3848-3855.
- Saltzberg, M. T., Szymkiewicz, S., & Bianco, N. R. (2012). Characteristics and outcomes of peripartum versus nonperipartum cardiomyopathy in women using a wearable cardiac defibrillator. *Journal of cardiac failure*, 18(1), 21-27.
- Sanghavi, M., & Rutherford, J. D. (2014). Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*, 130(12), 1003-1008.
- Sarma, A. A., Aggarwal, N. R., Briller, J. E., Davis, M., Economy, K. E., Hameed, A. B., Januzzi, J. L., Lindley, K. J., Mattina, D. J., & McBay, B. (2022). The utilization and interpretation of cardiac biomarkers during pregnancy: JACC: Advances expert panel. *JACC: Advances*, 1(3), 100064.
- Shivvers, S. A., Wians Jr, F. H., Keffer, J. H., & Ramin, S. M. (1999). Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*, 180(1), 122-127.
- Silversides, C. K., Grewal, J., Mason, J., Sermer, M., Kiess, M., Rychel, V., Wald, R. M., Colman, J. M., & Siu, S. C. (2018). Pregnancy outcomes

- in women with heart disease: the CARPREG II study. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(21), 2419-2430.
- Vaidya, V. R., Arora, S., Patel, N., Badheka, A. O., Patel, N., Agnihotri, K., Billimoria, Z., Turakhia, M. P., Friedman, P. A., & Madhavan, M. (2017). Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation*, 135(6), 619-621.
- van Hagen, I. M., Boersma, E., Johnson, M. R., Thorne, S. A., Parsonage, W. A., Escribano Subias, P., Leśniak-Sobelga, A., Irtyuga, O., Sorour, K. A., & Taha, N. (2016). Global cardiac risk assessment in the Registry Of Pregnancy And Cardiac disease: results of a registry from the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 18(5), 523-533.
- Wakeford, R., & Little, M. (2003). Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *International journal of radiation biology*, 79(5), 293-309.
- Wowdzia, J. B., & Davenport, M. H. (2021). Cardiopulmonary exercise testing during pregnancy. *Birth Defects Research*, 113(3), 248-264.
- Zeppenfeld, K., Tfelt-Hansen, J., De Riva, M., Winkel, B. G., Behr, E. R., Blom, N. A., Charron, P., Corrado, D., Dagres, N., & De Chillou, C. (2022). 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*, 43(40), 3997-4126.

BÖLÜM 14

BİR HÜCRESEL DEJAVU: TROFOB LAST VE KANSER HÜCRELERİNİN BENZER GENETİK DİLİ

Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN¹
Prof. Dr. Ali ASLAN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17360034>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, ORDU, TÜRKİYE.
tansemih@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5609-9594

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji AD, ORDU, TÜRKİYE.
draslan@yahoo.com, Orcid: 0000-0002-9674-5618

Giriş

Gebeliğin erken döneminde embriyonun uterusu başarılı biçimde tutunması ve plasentanın gelişmesi, trofoblast hücrelerinin olağanüstü proliferasyon, invazyon ve migrasyon kapasitesine dayanır. Özellikle ekstrasvillöz trofoblast (EVT) hücreleri, maternal desidua ve spiral arterlere kontrollü biçimde ilerleyerek damar duvarını yeniden şekillendirir; bu süreçte hücre-matriks etkileşimleri, adezyon reseptörleri ve proteaz ağları dinamik olarak yeniden programlanır. Kanser biyolojisinin temel özelliklerinden olan doku invazyonu, anjiyogenez ve immün kaçış ile benzerlik gösteren bu fizyolojik “invazyon”, patolojik koşullarda (ör. preeklampsi, plasenta akreta spektrumu) bozulur. Bu nedenle, trofoblast ve kanser hücrelerinin “benzer genetik dili”, hem normal gebelik fizyolojisinin anlaşılmasında hem de kanser biyolojisine farklı bir pencereden bakmakta benzersiz fırsatlar sunar.

Moleküler ortaklıklar: Trofoblast ve kanser hücreleri; IGF/MAPK ve PI3K/AKT gibi büyüme faktörü eksenli yollarla **hiperproliferasyon**, BCL2 aracılı **antiapoptoz**, VEGF/HIF1A/FGF eksenleriyle **anjiyogenez**, WNT sinyalizasyonu, **EMT programları**, ECM yıkımı ve **integrin patern değişimleri** gibi benzer programları paylaşır (Costanzo et al., 2018). Bu ağların işlevsel sonucu trofoblastta fizyolojik, kanserde ise patolojik invazyondur. Örneğin ERK/MAPK yolunun trofoblast **migrasyon–invazyon** için gerekli olduğu ve inhibisyonunun invazivliği azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir (Liu et al., 2024). İnsan koryonik gonadotropinin (hCG) trofoblast invazyonunu **ERK** ve **AKT**’yi aktive ederek ve **MMP-2**’yi arttırarak güçlendirmesi, bu ortak ağların bir somut örneğidir (Prast et al., 2008).

Hücre-matriks etkileşimleri ve proteazlar: EVT’nin invazif farklılaşması sırasında integrin repertuarı “**integrin switching**” ile yeniden ayarlanır; bu, doku içinden ilerlemeyi kolaylaştıran bir fenotipik dönüşümdür (Ferretti et al., 2007; Jovanović et al., 2010; Vidal Jr. S et al., 2024). Trofoblast hücreleri aynı zamanda ECM bileşenlerini **MMP-2/-9** başta olmak üzere matriks metalloproteazlarla parçalar; bu yönüyle kanser hücrelerinin stromal bariyerleri aşma stratejilerini yansıtır (Ferretti et al., 2007; Jovanović et al., 2010; Prast et al., 2008; Tan et al., 2024).

Endotelial taklit (psödoaskülogenez): EVT’ler spiral arterlerin yeniden yapılanması sırasında endotel benzeri bir fenotip edinerek damar

duvarını dönüştürür; bu süreç, kanserde görülen **vaskülojenik taklit** olgusuyla kavramsal paralellik taşır (Paul et al., 2023).

İmmün mikroçevre ve immün kaçış stratejileri: Fetal kökenli trofoblast, maternal bağışıklıkla sürekli temastadır; buna rağmen gebelik süresince immün tolerans sürdürülür. Bu toleransta trofoblastın **klasik MHC sınıf I ekspresyonunu azaltması**, **HLA-G** gibi molekülleri ve **PD-L1 (B7-H1)** gibi inhibitör ligandları yüksek düzeyde ifade etmesi kritik rol oynar (Costanzo et al., 2018; Holets et al., 2009).

Trofoblastın **FasL (CD95L)** ekspresyonu, aktive maternal lenfositlerde apoptozu tetikleyerek **immün ayrıcalık** durumuna katkı sağlar; dikkat çekici biçimde benzer mekanizmalar kanser hücrelerinin immün kaçışında da tanımlanmıştır (Uckan, 1997).

Kısıtlı (fizyolojik) ve sınırsız (patolojik) invazyonun ayrımı: Trofoblast invazyonu **zamansal, mekânsal ve derinlik** bakımından sıkı biçimde sınırlandırılır; gebeliğin erken döneminde artıp daha sonra doğal olarak sönümlenir. Aynı sinyal ağları kanserde “kalıcı açık” konuma geçerek sınırsız büyüme ve metastaza hizmet eder. Bu bölümde, trofoblast ve kanserin paylaştığı ağları (ERK/MAPK, PI3K/AKT/mTOR, WNT, EMT/adezyon ve proteaz sistemleri), endotelial taklit ve immün düzenleme ekseninde **karşılaştırmalı** olarak ele alacak; fizyolojik gebelikteki “kontrollü invazyon” ile tümöral süreçlerdeki “kontROLSÜZ invazyon” arasındaki ince çizgiyi, biçim–işlev ilişkisinin ve bağlamsal sinyal entegrasyonunun nasıl çizdiğini tartışacağız (Costanzo et al., 2018; Ferretti et al., 2007; Prast et al., 2008).

1. Trofoblast Hücrelerinin Fizyolojik Özellikleri

1.1. Trofoblastın Gebelikteki Temel Rolü

Trofoblast hücreleri, implantasyon sürecinden itibaren gebeliğin merkezinde yer alan çok yönlü hücrelerdir. Görevleri yalnızca embriyonun uterusu tutunmasını sağlamakla sınırlı değildir; aynı zamanda plasental dolaşımın oluşumu, anne-fetüs arasında metabolik ve gaz değişiminin düzenlenmesi, endokrin fonksiyonların yürütülmesi ve maternal immün toleransın sağlanması da trofoblast biyolojisinin merkezinde bulunur (Knöfler et al., 2019).

1.2. Alt Tipler ve Hücresel Farklılaşma

Trofoblast, embriyonun uterusu implantasyonundan itibaren gebeliğin ilerlemesi için kritik olan hücresel soyların kaynağını oluşturur. Bu hücreler, farklı alt tiplere ayrılarak hem yapısal hem de işlevsel düzeyde farklılaşır. Her bir alt tip, plasantanın gelişimi ve fetomaternal etkileşimlerin sağlanmasında özel görevler üstlenir.

Sitositotrofoblast (CTB)

Sitositotrofoblastlar, trofoblast soyunun kök hücre benzeri temel rezervini temsil eder. Bu hücreler yüksek proliferatif kapasiteye sahiptir ve sinsityotrofoblast (STB) ya da ekstravillöz trofoblast (EVT) alt tiplerine farklılaşma potansiyeli taşır. CTB'lerin pluripotent özellikleri, implantasyonun erken döneminde trofoblast gelişiminin kritik düzenleyici unsurlarıdır (Lee et al., 2016).

Sinsityotrofoblast (STB)

CTB'lerin hücre füzyonu ile oluşan multinükleer sinsityum tabakası, plasantanın bariyer fonksiyonunun temel bileşenidir. STB, anne ve fetus arasında gaz, besin ve metabolit alışverişini sağlar. Bunun yanında hCG ve hPL gibi hormonların senteziyle hem maternal fizyolojiyi düzenler hem de embriyonun sağlıklı gelişimine katkıda bulunur. Bu endokrin işlev, STB'nin gebeliğin sürekliliği açısından vazgeçilmez olduğunu göstermektedir (Lash, 2013).

Ekstravillöz Trofoblast (EVT)

EVT'ler, sitotrofoblastlardan köken alarak uterin stromaya göç eder ve spiral arterlerin yeniden şekillendirilmesini sağlar. EVT'lerin migrasyon ve invazyon yetenekleri, fizyolojik olarak kısıtlı bir şekilde düzenlenir. Bu hücreler aynı zamanda immün mikroçevre ile doğrudan etkileşim kurar ve maternal toleransın oluşumunda rol oynar. EVT'lerin immün adaptif özellikleri ve psödoaskülojenik kapasitesi, onları kanser hücreleriyle karşılaştırmalı biyolojik çalışmalar açısından da ilginç kılmaktadır (Lash, 2013; Lee et al., 2016).

Trofoblast Kök Hücreleri (TSC) ve Farklılaşma

Trofoblast kök hücreleri, CTB havuzunun bir parçası olarak trofoblast soylarının sürekliliğini sağlar. Hippo yolunun bileşenleri (özellikle YAP ve LATS1), TSC'lerin proliferasyon ve farklılaşma dengesini düzenlemede kritik role sahiptir. YAP'ın çekirdek lokalizasyonu proliferasyonu desteklerken, LATS1 aktivasyonu farklılaşmayı tetikler. Bu moleküler denge, trofoblastların hücre kaderini belirler (Basak & Ain, 2022).

Patolojik Etkiler ve Farklılaşma Bozuklukları

Trofoblast alt tiplerinin farklılaşma süreçlerinde bozulmalar, gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, diyabetik gebeliklerde ekstraselüler matriks ile ilişkili moleküllerde (MMP'ler, TIMP'ler) düzensizlikler gözlenmiş ve bu değişikliklerin embriyo-endometrium iletişimde aksamalara yol açtığı gösterilmiştir (Tan et al., 2024). Bu bulgular, trofoblast farklılaşmasının yalnızca normal gebelik için değil, aynı zamanda patolojik süreçlerin anlaşılması açısından da önemini ortaya koymaktadır.

1.3. Proliferasyon Dinamikleri

CTB'lerin proliferasyonu PI3K/AKT/mTOR ve MAPK/ERK yollarıyla yakından ilişkilidir (Liu et al., 2024)). Bu yollar kanser biyolojisinde de proliferasyonu destekleyen temel sinyal ağlarıdır. Ayrıca Hippo/YAP sinyali, trofoblast kök hücrelerinde **kendini yenileme** kapasitesini düzenler (Basak & Ain, 2022). Trofoblast proliferasyonu gebeliğin ilk döneminde yüksektir, ancak ilerleyen dönemlerde fizyolojik olarak sınırlandırılır.

1.4. İnvazyon ve ECM Yeniden Yapılanması

EVT'lerin maternal dokuya ilerleyebilmesi için ECM bariyerlerini aşması gerekir. Bu süreçte:

- **Integrin switching** ile ECM bileşenlerine uygun adezyon paternleri geliştirilir (Ferretti et al., 2007; Prast et al., 2008).
- **MMP-2 ve MMP-9** gibi proteazlar ECM'yi parçalayarak hücrelerin stromaya ilerlemesine izin verir (Jovanović et al., 2010; Tan et al., 2024).

- **IL-8 (CXCL8)** ve **vitronectin** gibi faktörler invazyonu artırır; buna karşılık **Kisspeptin** gibi moleküller invazyonu baskılar (Buss et al., 2022; Jovanović et al., 2010; Ju et al., 2024; Tan et al., 2024).

Bu mekanizmalar, fizyolojik invazyonun gebeliğin belirli evrelerinde sınırlı kalmasını sağlarken; patolojik durumda (ör. preeklamps) bu süreçlerin aksadığı görülür.

1.5. Migrasyon ve Psödovaskülogenez

Trofoblast migrasyonu, hücrelerin desiduaya ve spiral arterlere yönlendirilmiş hareketini kapsar.

- **PI3K/AKT** ve **ERK/MAPK** yollarının aktivasyonu migrasyonu artırır (Prast et al., 2008).
- **Wnt/ β -katenin sinyali**, trofoblast motilitesini ve damar yeniden yapılanmasını destekler (Li et al., 2017).
- **EVT'ler** spiral arter endotelinin yerine geçerek **psödovaskülogenez** gerçekleştirir; bu, damar yeniden yapılanmasında trofoblastın endotel benzeri fenotip kazanmasını ifade eder (Pastushek et al., 2021).

1.6. Endokrin Fonksiyonlar

Sinsityotrofoblastlar hCG, hPL, progesteron ve östrojen gibi hormonları salgılayarak hem maternal endokrin ortamı değiştirir hem de embriyonun gelişimini destekler. Özellikle **hCG**, invazyonu ve migrasyonu doğrudan artırıcı etkiler gösterir (Prast et al., 2008).

1.7. İmmün Tolerans

Trofoblast hücreleri anne immün sistemi ile sürekli temas hâlinindedir, ancak reddedilmeden gebeliğin sürmesi için özel immün düzenleme mekanizmaları geliştirmiştir:

- **HLA-G** ekspresyonu NK hücrelerini baskılar (Guo et al., 2013).
- **PD-L1 (B7-H1)** yüksek ekspresyonu T hücrelerini inhibe eder (Holets et al., 2009).
- **Fas Ligand (FasL)** ekspresyonu anne T hücrelerinde apoptoz indükler (Uckan, 1997).

Bu immün ayrıcalık mekanizmaları, trofoblastı kanser hücreleriyle benzer kılar; ancak trofoblastta süreç fizyolojik olarak sınırlandırılmıştır.

2. Kanser Hücrelerinin Temel Özellikleri

Kanser, çok aşamalı bir evrim sürecinde seçilmiş hücre topluluklarının **düzensiz proliferasyon, büyüme baskılayıcı sinyallere direnç, apoptozdan kaçış, anjiyogenezi sürdürme, doku invazyonu ve metastaz** gibi ortak fenotiplerle belirlenildiği bir hastalıktır; bu fenotiplerin önemli bir bölümü, embriyonik gelişimde (özellikle plasentasyon/trofoblast biyolojisinde) geçici olarak devreye giren programların kanserde kalıcı ve kontrolden çıkmış biçimde yeniden etkinleşmesiyle kesişir. Kanserın temel biyolojik özellikleri, **sinyal ağları** (EGF/EGFR, PI3K/AKT, HIF-1 α /VEGF), **yapısal-fonksiyonel yeniden programlama** (integrin paternleri, E-kaderin kaybı, MMP'ler), **epigenetik düzen, immün kaçış ve genomik istikrarsızlık** üzerinden kuruludur; aynı devreler trofoblastta **fizyolojik** hedeflere hizmet ederken kanserde **patolojik** sonuçlar doğurur (Costanzo et al., 2018; Ferretti et al., 2007).

2.1. Süreklileşmiş Proliferasyon ve Büyüme Sinyali Devreleri

Tümörler **EGF/EGFR, HGF/MET, VEGF/VEGFR** gibi otokrin–parakrin döngülerle mitojenik uyarımı açık tutar; bu yolak ağlarının merkezinde sıklıkla **PI3K/AKT** yer alır. Aynı yolaklar trofoblast proliferasyonu için de kritik olduğundan, iki biyolojinin ortak bir “proliferasyon dili”ni paylaştığı görülür (Costanzo et al., 2018; Ferretti et al., 2007). Onkofetal gen programları da tümörlerde yeniden açılabilir. **PLAC1**’ın (plasenta-spesifik) çok sayıda kanserde ektopik olarak yükselmesi ve **PLAC1** susturulduğunda **G1/S blokajı, AKT fosforilasyonunda azalma ve göç/invazyonda belirgin düşüş** ortaya çıkması, bu programların kanserde işlevsel sürücülere dönüşebildiğini gösterir (Koslowski et al., 2007).

2.2. Anjiyogeneze ve Hipoksi Yanıtı

Solid tümörlerde büyüme ve metastaz için **sürdürülebilir anjiyogeneze** esastır. **HIF-1 α** aracılığıyla hipoksiye verilen yanıtın **VEGF, FGF** ve ilişkili gen programlarını arttırması, tümör mikrosirkülasyonunu ve damar sızıntısını besler; benzer hipoksi programları plasentada erken dönemde fizyolojik farklılaşmayı destekler (Costanzo et al., 2018; Ferretti et al., 2007; Hu & Cross, 2009; Knöfler et al., 2019).

2.3. Doku İnvazyonu ve Metastaz İçin Yapısal–Fonksiyonel Yeniden Programlama

Metastatik yayılım, **adezyon fenotipinin yeniden düzenlenmesi** (ör. **integrin repertuarında** $\alpha 1\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ artışı), **E-kaderin** kaybına eşlik eden **EMT**, ve **proteaz ağlarının** (özellikle **MMP-9**, ayrıca MMP-2) devreye girmesiyle gerçekleşir. Bu bileşenler trofoblastta fizyolojik invazyonu, kanserde ise kontrolsüz yayılımı mümkün kılar. **Epigenetik** mekanizmalar invazif fenotipin kilit sürücüleridir: trofoblast ve kanserde **E-kaderin** kaybı ile artmış motilite/invazyon arasındaki paralellik, tümör baskılayıcıların epigenetik susturulması ve adezyon genlerindeki kromatin değişiklikleriyle desteklenir (Ferretti et al., 2007; Perry et al., 2010). Trofoblast invazyonu **zaman–mekân–derinlik** bakımından sıkı biçimde sınırlıyken, kanserde invazyonun doğal uzantısı **metastaz**dır.

2.4. Hücresel Ölümden Kaçış ve Replikatif Ölümsüzlük

Kanser hücreleri **apoptozu atlatarak** ve **replikatif ölümsüzlüğü** sağlayarak süreklileşmiş büyümeyi mümkün kılar. “Klasik kanser özellikleri” çerçevesi içinde bu iki özellik, proliferasyon–migrasyon–invazyon devreleriyle birlikte değerlendirilir; trofoblastla paylaşılan merkezi sinyal yolları (PI3K/AKT, MAPK/ERK) burada da öne çıkar.

2.5. İmmün Kaçış

Birçok tümörde **MHC sınıf I** azalması, **PD-L1** artışı ve **IDO** aracılı triptofan metabolizması değişimleri gibi **immün kaçış** mekanizmaları izlenir. Trofoblastta immün toleransın fizyolojik karşılığı **HLA-G** yüksek ekspresyonu, **MHC sınıf I/II** düşüklüğü ve **FasL** aracılı apoptozdur; kanser bu eksenleri “hijack” ederek kalıcı bağışıklık baskılanması sağlar (Costanzo et al., 2018; Guo et al., 2013; Holets et al., 2009; Li et al., 2017).

2.6. Genomik İstikrarsızlık, Poliploidi ve Stres Yanıtları

Kanserde **DNA hasar** yanıtındaki kusurlar ve **genomik istikrarsızlık** heterojenliği artırır; buna rağmen tümörler fenotipik olarak benzer “stereotipik” davranışlar üretir. **Poliploidi/replikasyon stresi** gibi durumlar trofoblastta (özellikle sinsityum ve dev hücre fenotiplerinde) fizyolojik uyum stratejileriyle yönetilirken, kanserde seçim avantajı yaratabilir (Basak & Ain, 2022; Buss et al., 2022; Costanzo et al., 2018; MacAuley et al., 1998).

3. Moleküler Mekanizmalar ve Ortak Yolaklar

3.1. Sinyal İletim Ağları

PI3K/AKT/mTOR Yolağı

PI3K/AKT/mTOR eksenini, hücresel büyüme, metabolizma ve invazyonun en merkezi düzenleyicilerinden biridir. Trofoblast hücrelerinde, özellikle **ekstravillöz trofoblastların (EVT)** desiduaya invazyonu sırasında bu yol kritik rol oynar. İnsan koryonik gonadotropinin (hCG), trofoblast invazyonunu **AKT fosforilasyonunu arttırarak** ve **MMP-2** düzeylerini yükselterek güçlendirdiğı gösterilmiştir (Knöfler et al., 2019; Prast et al., 2008). Kanser hücrelerinde aynı yol, apoptozun baskılanması, protein sentezinin arttırılması ve metabolik adaptasyonlar üzerinden tümör büyümesine hizmet eder. Bu bağlamda PI3K/AKT/mTOR sinyali, trofoblastta kontrollü fizyolojik invazyon için, kanserde ise sınırsız patolojik invazyon için ortak bir “moleküler dil”dir (Ferretti et al., 2007; Prast et al., 2008; Sonderegger et al., 2010; Tan et al., 2024).

MAPK/ERK Yolağı

MAPK/ERK yolağı, mitojenik sinyallerin hücre döngüsüne entegrasyonunda görev alır. Trofoblastlarda **ERK1/2 aktivasyonu**, proliferasyonu ve göçü destekler. Örneğini hCG, hem ERK hem de AKT yolunu aktive ederek trofoblast invazyonunu arttırır (Prast et al., 2008). Ayrıca **HLA-G5 izoformlarının** ERK sinyali aracılığıyla **MMP-2/-9** ekspresyonunu arttırarak invazyonu güçlendirdiğı bildirilmiştir (Guo et al., 2013). Kanserde ise **RAS/RAF/MEK/ERK zinciri**, çoğı solid tümörde konstitutif olarak aktif hale gelir ve hücre döngüsü üzerinde kontrolsüz ilerlemeye yol açar. Dolayısıyla ERK aktivasyonu, trofoblastta fizyolojik bir sınırlılıkla çalışırken, kanserde sürekli aktif kalarak metastatik yayılımın moleküler zeminini oluşturur (Costanzo et al., 2018; Guo et al., 2013; Prast et al., 2008).

Wnt/β-katenin Yolağı

Wnt/β-katenin sinyali, hücre farklılaşması ve göçünün ana düzenleyicilerindendir. Trofoblast hücrelerinde bu yolun bozulması, gebelik kayıplarıyla ilişkilidir. **WNT2** ekspresyonunun azaldığı villöz trofoblastlarda, Wnt/β-katenin yolunun baskılanması hücresel proliferasyon ve invazyon kapasitesini azaltır (Li et al., 2017). Ayrıca **miR-346/LRP6** eksenini üzerinden

Wnt yolunun susturulması, trofoblast göç ve invazyonunu zayıflatır (Zhang et al., 2020). Kanserde ise β -katenin'in çekirdeğe taşınarak **MYC** ve **cyclin D1** gibi proliferatif genlerin ekspresyonunu artırması, invazyon ve metastazın sürdürülmesini sağlar (Ferretti et al., 2007). Bu nedenle Wnt/ β -katenin yolu, hem gebeliğin fizyolojik ilerleyişinde hem de kanserin metastatik ilerlemesinde belirleyici bir ortak ağıdır.

Hippo/YAP/TAZ Yolağı

Hippo sinyal ağı, hücre büyüklüğünü, çoğalma kapasitesini ve doku homeostazını kontrol eden bir sistemdir. Trofoblast kök hücrelerinde **YAP aktivasyonu**, kök hücre özelliğini ve kendini yenileme kapasitesini desteklerken, **LATS1 aracılı fosforilasyon** YAP'ı baskılayarak dev trofoblast hücrelerine farklılaşmayı indükler (Basak & Ain, 2022). Kanser hücrelerinde Hippo yolunun bozulması, **YAP/TAZ'ın çekirdeğe geçişi** ile proliferatif ve antiapoptotik genlerin (örn. CTGF, CYR61) sürekli aktif kalmasına yol açar (Costanzo et al., 2018). Dolayısıyla Hippo yolu, trofoblastta fizyolojik farklılaşma dengesi için gereklidir; kanserde ise patolojik büyüme ve invazyonun itici gücüdür.

p53 ve Hücre Döngüsü Kontrolü

p53, genom bütünlüğünü koruyan en önemli tümör baskılayıcıdır. Trofoblastlarda oksidatif stres ve DNA hasarı koşullarında p53 aktivasyonu, hücre döngüsünü durdurarak apoptozu indükleyebilir; bu sayede invazyon ve proliferasyon fizyolojik sınırlar içinde tutulur. Kanserde ise **p53 mutasyonları** yaygındır ve hücre döngüsünü sınırlayan bu kritik mekanizmanın ortadan kalkması, ölümsüzleşmiş proliferasyon ve metastatik fenotipin gelişmesini sağlar (Costanzo et al., 2018; Ferretti et al., 2007). Bu nedenle p53, trofoblast ve kanser arasındaki en temel farklılıklardan birini temsil eder: birinde gelişimsel denetim, diğerinde denetimin kaybı.

4. Benzerliklerin Fizyolojik ve Patolojik Anlamı

4.1. Fizyolojik Bağlam: “Kontrollü Tümör-Benzeri” Bir Program

İnsan gebeliğinde trofoblastlar, embriyonun tutunması ve plasental damar dönüşümünü sağlamak üzere geçici olarak “tümör-benzeri” bir fenotip benimserler: proliferasyon ile kısıtlı bir epitel-mezenkimal geçiş (EMT), hedefe

yönelik invazyon, damarsal yeniden yapılanma ve lokal immünotolerans. Ancak bu program yüksek derecede **zaman-mekân kontrollüdür** ve gebelik ilerledikçe durdurulur. EVT’lerin endometrium/stroma boyunca ilerlerken **integrin repertuarlarını “switch” etmeleri** (örn. $\alpha 6\beta 4 \rightarrow \alpha 1\beta 1/\alpha 5\beta 1$), bazal membranı selektif biçimde aşındırmak üzere **MMP-2/9 ve uPA** eksenini devreye almaları ve spiral arter endotelini kademeli olarak **trophendotelyal “pseudo-vaskülogenez”** ile ikame etmeleri, invazyonun fizyolojik sınırlar içinde tutulmasını sağlar. Bu sayede uteroplental akım artar, düşük dirençli spiral arterler oluşur; fakat invazyon myometriyumun ötesine taşmaz ve metastatik yayılım gözlenmez (Costanzo et al., 2018; Ferretti et al., 2007; Paul et al., 2023).

Bu fizyolojik invazyon, gebeliğin erken döneminde yükselen **hCG** ile kuvvetle desteklenir. hCG, **ERK ve AKT** yolaklarını aktive ederek **MMP-2 başta olmak üzere jelatinazların** salınımını artırır ve trofoblast göçünü/invazyonunu güçlendirir. İlginç biçimde bu sinyal aktivasyonu **proliferasyonu arttırmadan** invazyonu artırır; yani “bölünmeden saldırı” stratejisiyle doku yeniden şekillenir (Prast et al., 2008). Benzer şekilde trofoblastların ürettiği **HLA-G5**, **KIR2DL4** ve **LILRB1** reseptörlerine bağlanarak **ERK fosforilasyonunu** indükler; **uPA/MMP-2/9** transkript ve aktivitesini yükseltir ve invazyonu artırır. ERK inhibitörleri bu etkiyi geri çevirir; bu da **immün tolerans molekülünün invazyon programına** doğrudan entegre olduğuna işaret eder (Guo et al., 2013). Feto-maternal arayüzde **immünotolerans**, trofoblast fizyolojisinin belkemiğidir. EVT’ler klasik HLA sınıf Ia/II antijenlerinden yoksundur; bunun yerine **HLA-G** gibi sınıf Ib moleküllerini ifade ederek **uNK hücreleri ve makrofajlarla** tolerojenik sinyalleşme kurar. Böylece doku yıkımı “sınırlı invazyon” için gerekli düzeyde kalır, inflamasyon kronikleşmez ve başarısı yüksek bir damar yeniden şekillenmesi gerçekleşir (Costanzo et al., 2018; Ferretti et al., 2007; Guo et al., 2013).

4.2. Patolojik Bağlam: Kanserin Programı “Ele Geçirmesi”

Kanser hücreleri, trofoblastların bu gelişimsel programlarının bazı modüllerini **kalıcı ve kontrolden bağımsız** şekilde yeniden etkinleştirir. **PI3K/AKT** ve **MAPK/ERK** yollarının sürekli aktivasyonu; **MMP-2/9-uPA** ekseninin aşırı işlevselleşmesi; adezyon/integrin “switch”inin süreklileşmesi ve

immün kaçış sinyallerinin (örn. HLA-G benzeri etkiler, T-reg zengini mikroniş) kronikleşmesi, metastatik invazyonun biyokimyasal altyapısını kurar (Costanzo et al., 2018; Ferretti et al., 2007). Buna ek olarak “onko-fetal” genlerin **ektopik re-ekspresyonu**—örneğin yalnızca trofoblastta eksprese edilen **PLAC1**—tümör hücrelerinde **göç/invazyon**, **AKT fosforilasyonu** ve **G1-S geçişi** üzerinde belirleyicidir; PLAC1 susturulması **proliferasyonu durdurur ve migrasyonu düşürür** (Koslowski et al., 2007). Kanserde trofoblast benzeri **damarsal adaptasyon** motifi de görülür. EVT’lerin fizyolojik “psevo-vaskülogenez”ine karşılık, bazı tümörler **vasküler mimikri** ve endotel ile **hücre-füzyonu** gibi yollarla kan akışını yeniden yönlendirir; fakat bu süreç fizyolojik frenlerden yoksundur ve metastatik potansiyeli artırır. Evrimsel açıdan bakıldığında, **immünolerans programlarının** evrimi ile **tümör immün kaçışı** arasında güçlü bir paralellik olabileceği ve memelilerde invaziv plasantasyonun bu açıdan özgün bir “seçilim baskısı” oluşturuyor olabileceğini düşündürmektedir.

4.3. Gebelik Patolojileri ve Kanserden Çıkarılan Dersler

Trofoblast invazyonunun çok az veya çok fazla olması gebelik patolojilerine yol açar ve bu uçlar kanser biyolojisine ipuçları sunar. **Yetersiz EVT invazyonu** ve **hatalı spiral arter dönüşümü**, **preeklampsi** ve **IUGR** gibi tablolarla ilişkilidir; hipoksi-HIF ekseninin yanlış ayarı, EMT/sinyal ağlarının dengesizliği ve **MMP** profilinin kayması bu fenotipi besler (Knöfler et al., 2019; Liu et al., 2024). Bu patolojiler, “invazyonu başlat ama zamanında durdur” ilkesinin bozulmasının doku düzeyinde neye mal olduğunu gösterir. Tersine, invazyonun aşırılaşması (ör. plasenta spektrumu anomalileri) fizyolojik frenlerin kalkmasıyla benzeşir ve onkolojik süreçlere analogiler sunar (Perry et al., 2010). Dolayısıyla trofoblast biyolojisi, **invazyonun doz-bağımlı** sonuçlarını sunan benzersiz bir doğal modeldir.

4.4. Klinik-translasyonel yansımalar

Plasental programların kanserde **hedefe yönelik tedavilere** çevrilmesi için iki strateji öne çıkıyor:

- (i) **Yolak odaklı** müdahaleler: Trofoblast invazyonunu yöneten **ERK/AKT–MMP** eksenini ve **integrin-Rho/FAK** devreleri birçok tümörde aşırı çalışır; bu düğümlerin **selektif inhibisyonu** invazyonu kırabilir (Ferretti et al., 2007; Lim et al., 2016; Prast et al., 2008)).

- (ii) **Onko-fetal hedefler:** **PLAC1** gibi normalde plasentaya özgü olan ancak tümörlerde yeniden ifade edilen antijenler, **düşük toksisite** potansiyeliyle immünoterapiler için cazip hedeflerdir; **PLAC1** susturulması **AKT aktivasyonunu düşürür**, migrasyon/invazyonu azaltır ve hücre döngüsünü durdurur. Nitekim **PLAC1** ve **syncytin** ailesi, antikör-ilaç konjugatları veya nötralizan peptitler için geliştirilmektedir (Costanzo et al., 2018; Koslowski et al., 2007; Lim et al., 2016; Prast et al., 2008).

4.5. Kavramsal Çerçeve: Benzerlik ≠ Aynılık

Trofoblast ve kanser hücreleri **aynı dili konuşmaz, aynı kelime dağarcığını paylaşır**. Trofoblastta invazyon geçici ve amaca hizmet eden bir programdır; hücreler zamanla proliferasyondan çıkar, farklılaşır ve görev tamamlandığında durur. Kanserde ise adeta “**sinyal gazı takılı kalmış**” bir ağ söz konusudur: büyüme ve invazyon modülleri **geri beslemeli** olarak sürekli sürdürülür; immün kaçış ise gebelikteki toleransın patolojik bir izdüşümüne dönüşür. Bu nedenle “**benzerliklerin**” **fizyolojik anlamı**, gebelikte doku yeniden modellemesi ve immün barışın kurulması iken; **patolojik anlamı**, kanserde aynı modüllerin **zaman-mekân kısıtlarından kurtularak** metastaza hizmet etmesidir.

5. Klinik ve Araştırma Yansımaları

5.1. Plasental Programlardan Onkolojiye: Klinik Öneme Giden Köprü

Plasental gelişim ile kanser ilerleyişi arasındaki “program paylaşımı”, klinik stratejiler ve deneysel tasarımlar için güçlü bir kaldıraç sağlar. Embriyonik/plasental süreçlerin (invazyon, immün regülasyon, doku yeniden şekillenmesi) kanser hücrelerinde **kalıcı biçimde yeniden etkinleşmesi**, metastaz ve immün kaçış gibi “stereotipik” tümör davranışlarını açıklamakta; bu paralellikleri çözümlmek ise yeni immünoterapötik ve DNA hasar yanıtını hedefleyen kombinasyonlara yön vermektedir.

5.2. Onko-Fetal Hedefler ve Immünoterapi Fırsatları

Plasentaya özgü “onko-fetal” repertuar, tümörlerde **ektopik** olarak yeniden ifade edildiğinde klinik hedefe dönüşür. **PLAC1** bunun örnek bir adaydır: normal dokularda (testis dışında) saptanmazken, meme

başta olmak üzere birçok solid tümörde **yüksek oranda ve işlevsel** olarak aktive olur; **RNAi ile susturulması** hücre döngüsünde **G1-S blokajı**, proliferasyonun belirgin durması ve **AKT fosforilasyonunun azalmasıyla** sonuçlanır. Yüzey lokalizasyonu, antikor-ilaç konjugatları ve aşı/antikor stratejileri açısından erişilebilirlik sağlar. Klinik çeviride onko-fetal hedeflerin toksisite profilinin, fizyolojik koşullarda **düşük arka plan ekspresyonu** avantajıyla daha elverişli olacağı öngörülmektedir (Costanzo et al., 2018; Koslowski et al., 2007).

5.3. Feto-Maternal Tolerans Programlarından Immün Onkolojiye

Fizyolojik gebelikte trofoblastlar **immünotoleransı** çok katmanlı bir ağla kurar. **PD-L1/B7-H1** molekülü villöz ve ekstrasvillöz trofoblastlarda yüksek düzeyde bulunur; **PD-1** ile etkileşimi T-hücre aktivasyonunu kısıtlayarak **allo-gebelik toleransına** katkı verir. Bu aksın patoloji ve kanserdeki rolü paraleldir: PD-L1 birçok karsinomda kötü prognozla ilişkilidir ve bağışıklık kaçışına hizmet eder. Trofoblastta **EGF-PI3K/AKT/mTOR** ekseninin PD-L1'i **translasyonel düzeyde arttırması**, toleransın büyüme faktörleriyle **doğrudan bağlandığını** ve aynı eksenin tümörde de **immün kaçış** için kullanılabileceğini düşündürür. Bu bilgi, **kontrollü PD-1/PD-L1 blokajı** dahil, obstetrik koşullarda (ör. fertilite arayüzü) dikkatle değerlendirilmesi gereken klinik çıkarımlara sahiptir (Holets et al., 2009).

5.4. Biyobelirteçler: Çözünür HLA-G, Jelatinazlar Ve Onko-Fetal Transkriptler

Çözünür HLA-G5 (sHLA-G5) düzeylerinin trofoblast invazyonuyla ilişkisi ve **ERK1/2 fosforilasyonunu** tetikleyerek **uPA ve MMP-2/-9** aktivitesini arttırması, trofoblast invazyonunun non-invaziv belirteçleri için temel üretir. Klinik validasyon açısından bir kısım çalışmada **erken trimestrde** sHLA-G'nin yüksek riskli gebelikleri öngörmede sınırlı kaldığı bildirilmiş; daha geniş kohortlara ihtiyaç vurgulanmıştır. Onkolojide, **PLAC1** mRNA/proteininin hasta alt gruplarını tanımlaması ve dolaşımdan ölçülebilmesi, **likit biyopsi** tabanlı paneller için cazip bir eksen oluşturur (Guo et al., 2013; Koslowski et al., 2007).

5.5. Yolak-Hedefli Girişimler: Invazyonu “Ayar Etmek”

Trofo-kanser ortak sinyalleri, **hedefe yönelik** anti-invazif stratejilere çevrilebilir. hCG’nin **ERK/AKT** aktivasyonu ile **MMP-2** seviyesini yükseltmesi ve bu etkinin **MEK/PI3K inhibisyonu**yla geri çevrilebilmesi, hem fizyolojik invazyonun hem de metastatik invazyonun **hedeflenebilir** düğümlerini işaret eder. **Integrin-FAK-RAS/RAF-MEK-ERK** zinciri ve **FAK-SRC-CAS-RAC/CDC42** kolları, adezyon/migrasyonun çekirdeğinde yer alır; bu düğümler **fokal adezyon** ve **sitokeletal** mimari üzerinden invazyonu sürükler. Trofoblast motilitesinin **PI3K** ve **MAPK** ile birlikte **Wnt** girdilerine duyarlı oluşu, kombinasyon blokajlarının (ör. **PI3K±MEK**) rasyonel temelini güçlendirir (Ferretti et al., 2007; Prast et al., 2008; Sonderegger et al., 2010).

5.6. Deneyisel Model Sistemleri: Hücreden Organa

Klinik sorulara **fizyolojiye yakın** yanıtlar verebilmek için trofoblast araştırmalarında platform çeşitliliği belirleyicidir. Son yıllarda **insan trofoblast kök hücreleri (TSC)** ve **3-boyutlu trofoblast organoidleri**, erken insan plasantasyonunun gelişimsel programını **kendi kendini yenileyen** sistemlerde yeniden kurmuştur; bu modelleme Wnt/Notch gibi yolakların **kök-farklılaşma** eksenlerine etkisini ve **invaziv progenitör** oluşumunu izlemeye olanak tanır. Ek olarak, **JEG-3 kökenli 3B organoidler**, çoğalma ve farklılaşma dinamiklerini yüksek içerikli biçimde sınamak için pratik bir köprü sağlar. Klinik/ilaç adayı taramaları için bu modeller, **invazyon-işgal** fenotiplerini **insan özgüllüğünde** okumayı mümkün kılar. (Knöfler et al., 2019; Liu et al., 2024; Paul et al., 2023).

5.7. Gebelik Patolojilerinden (Preeklampsi/IUGR) Onkolojiye dersler

Yetersiz EVT invazyonu ve hatalı spiral arter dönüşümü, **preeklampsi** ve **IUGR** ile ilişkilidir; burada sinyal ağlarının (Wnt/Notch/TGF- β /VEGF), hipoksi-HIF ekseninin ve ECM-adezyon modülasyonunun dengesizliği öne çıkar (Knöfler et al., 2019). Patoloji-temelli bu doğal deney, kanserde **invazyonun dozu ve bağlamının** sonuçlarını kavramak için bir “denge ayarı” modeli sunar. Yeni nesil **organoidler** ve **placenta-on-chip** platformları, bu

bozuklukların moleküler haritalanmasını hızlandırarak **biyobelirteç keşfi** ve **ilaç yeniden konumlandırması** için klinik yola uzanır (Liu et al., 2024).

5.8. Güvenlik, Etik ve Klinik Deneme Tasarımı

Onko-fetal hedeflerin (PLAC1 gibi) cazibesi **düşük “on-target” toksisite** beklentisine dayanır; yine de **gebeliğe özgül** ekspresyon pencereleri, **gebelik planlayan** hastalarda kapsamlı risk-fayda değerlendirmesi gerektirir. Ayrıca, immün tolerans modüllerini (PD-L1, HLA-G eksenini) **sistemik** manipüle etmek, enfeksiyon kontrolü ve doku bütünlüğü üzerinde öngörülme-yen etkiler doğurabilir; bu nedenle **biyobelirteç eşlikli** (örn. PLAC1, sHLA-G) bir **hasta seçim stratejisi** ve adım-adım güvenli izleme planı şarttır.

6. Sonuç ve Gelecek Perspektif

Bu bölüm, trofoblast biyolojisi ile kanser ilerleyişi arasındaki “paylaşımlı modül” kavrayışının klinik ve araştırma gündemine nasıl yön verdiğini özetleyip ilerideki çalışma alanlarını çerçeveler. Birçok kanıt, trofoblastların proliferasyon–migrasyon–invazyon ve immünotolerans modüllerini düzenleyen ağların (EGF/EGFR, HGF/MET, VEGF/VEGFR; PI3K/AKT, MAPK/ERK; integrin değişimleri; MMP-2/9 ve uPA; onko-fetal moleküller) kanserde kalıcı ve kontrolden bağımsız biçimde yeniden çalıştırıldığını göstermektedir. Bu ortak şemsiye altında, gebeliğin fizyolojik “invazyonu” ile kanserin patolojik işgali arasındaki fark; zaman-mekân sınırlaması, geri-beslemeli fren devreleri ve immün mikroçevre ayarı ile belirlenir.

Onko-fetal programların yeniden aktivasyonu, hedefe yönelik tedaviler ve biyobelirteç geliştirme için özgün fırsatlar sunar. PLAC1 gibi normalde plasentaya özgü antijenlerin tümörlerde ektopik ekspresyonu proliferasyon, G1-S geçişi ve AKT fosforilasyonu üzerinde belirleyicidir; hücre yüzeyinde erişilebilir olmaları immünoterapi ve ADC tasarımları açısından caziptir. Bu eksen, yaygın normal doku ekspresyonunun yok denecek kadar az olması nedeniyle “on-target” toksisiteyi azaltma potansiyeli taşır. Feto-maternal toleransın ana modülleri kanserdeki immün kaçışla yapısal paralellik taşır. Trofoblastta PD-L1/B7-H1’in EGF-PI3K/AKT/mTOR yoluyla **translasyonel** düzeyde artması (Holets et al., 2009) ve çözünür HLA-G5’in KIR2DL4/LILRB1 üzerinden **ERK** aktivasyonu ile invazyonu tetiklemesi (Guo et al., 2013), tolerans ve invazyonun ortak düğümlerini gösterir. Bu

bilgiler, PD-1/PD-L1 blokajı ve HLA-G eksenine dönük stratejiler açısından dikkatli hasta seçimi ve güvenlik izlemi gerektiren translaşyonel bir çerçeve oluşturur.

Sinyal düğümleri ve “yeniden düzenlenme” ilkesi: hCG’nin trofoblast invazyonunu **ERK/AKT→MMP-2** eksenini üzerinden arttırdığı ve bu etkinin MEK/PI3K inhibitörleriyle geri çevrilebildiği gösterilmiştir (Prast et al., 2008). Trofoblast ve kanserde ortak **PI3K/AKT** ve **MAPK/ERK** düğümleri; **Wnt** girdileri, integrin-FAK ve Rho GTPaz kolları ile invazyonu sürdüren bir “çekirdek devre”yi oluşturur (Ferretti et al., 2007). Bu, klinikte kombinasyon blokajlarının (ör. PI3K±MEK) rasyonel dayanağını güçlendirir ve invazyonun “doz-bağımlı” ayarlanmasına kapı aralar.

Epigenetik ve sınırlılıkların bilinci: Trofoblast ve kanser analogisi güçlüdür; ancak aynı değildir. Trofoblast, periferik koloniler oluşturmayan, zamansal/mekânsal olarak kısıtlı bir “fizyolojik invazyon” yürütür. E-kaderinin fonksiyon kaybı gibi ortak temalar bulunsa da epigenetik kontrol katmanları bağlam-özel farklılıklar gösterir (Perry et al., 2010). Gelecekte, trofoblast ve tümör dokularında **tek-hücreli çok-omik** ve **uzamsal transkriptomik** karşılaştırmaları, bu benzerlik-farklılık haritasını ayırtılandıracaktır.

Model sistemler ve yöntemsel sıçrama: Erken insan plasentasyonunun mekanizmalarını yakalamak için **TSC’ler ve trofoblast organoidleri** ile **primer trofoblast izolasyonu** temel platformlardır. Güncel yöntemler, term plasentadan yüksek saflıkta trofoblast izolasyonunu enzimatik/mechanik sindirim + modifiye Percoll + manyetik immunopürifikasyon üçlüsüyle mümkün kılar; bu da insan-özgül invazyon/immün etkileşimlerini fizyolojiye yakın koşullarda test etmeyi sağlar (Vidal Jr. S et al., 2024). Organoidler ve ilk trimester kökenli TSC sistemleriyle **Wnt/Notch/BMP** eksenleri; farklılaşma ve invaziv progenitör oluşumu üzerinde ayrıntılı biçimde çözümlenebilir (Knöfler et al., 2019; Vidal Jr. S et al., 2024).

Gelecek perspektif – önerilen araştırma gündemi:

1. Bütünleşik haritalama: Gebeliğin trimester-özgül trofoblast ağlarının ve kanser dokularının **tek-hücre/uzamsal** multi-omik atlaslarının sistematik karşılaştırılması; ortak düğümlerin bağlam-spesifik modülasyonunu tanımlamak.

2. Fonksiyonel doğrulama: PLAC1 ve diğer onko-fetal hedeflerin CRISPRi/CRISPRa panelleriyle invazyon/proliferasyon-immün etkileşim eksenlerinde fonksiyonel taraması; PD-L1 translasyonel kontrolünün PI3K/AKT/mTOR bağımlılığının eş zamanlı polizom profil ve fosfoproteomikle test edilmesi.

3. Kombinasyon stratejileri: hCG-ERK/AKT-MMP ekseninin ve HLA-G5-ERK sinyalleşmesinin MEK±PI3K veya FAK/SRC blokajlarıyla modüler inhibisyonu; invazyonun “doz-ayar” prensibinin klinik uygulanabilirliğinin test edilmesi.

4. Biyobelirteç geliştirme: sHLA-G, PLAC1 ve jelatinaz aktivitelerinin dolaşımdan ölçülebilir panel olarak doğrulanması; obstetrik (preeklampsi/IUGR) ve onkolojik sonuçlarla ilişkilendirilmesi.

Trofoblast, gelişimsel bir “invazyon programını” geçici ve amaç-odaklı biçimde devreye sokarken; kanser bu programın modüllerini kalıcı ve kısıtsız çalıştırır. Bu benzerlik, tedavi hedefleri ve biyobelirteçler için bir hazine, aynı zamanda farklılıkları dikkatle ayırmayı gerektiren metodolojik bir uyarıdır. Önümüzdeki yıllarda insan-ölgül model sistemleri (primer hücreler, TSC, organoidler) ile disiplinlerarası multi-omik yaklaşımların entegrasyonu, hem kanser tedavilerinin hassasiyetini arttıracak hem de obstetrik patolojiler için erken tanı/önleme stratejilerini besleyecektir.

Kaynaklar

- Basak, T., & Ain, R. (2022). Molecular regulation of trophoblast stem cell self-renewal and giant cell differentiation by the Hippo components YAP and LATS1. *Stem Cell Research and Therapy*, 13(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/S13287-022-02844-W/FIGURES/8>
- Buss, G., Stratton, M. B., Milenkovic, L., & Stearns, T. (2022). Postmitotic centriole disengagement and maturation leads to centrosome amplification in polyploid trophoblast giant cells. *Molecular Biology of the Cell*, 33(13). <https://doi.org/10.1091/MBC.E22-05-0182/ASSET/IMAGES/LARGE/MBC-33-AR118-G006.JPEG>
- Costanzo, V., Bardelli, A., Siena, S., & Abrignani, S. (2018). Exploring the links between cancer and placenta development. *Open Biology*, 8(6). <https://doi.org/10.1098/RSOB.180081>
- Ferretti, C., Bruni, L., Dangles-Marie, V., Pecking, A. P., & Bellet, D. (2007). Molecular circuits shared by placental and cancer cells, and their implications in the proliferative, invasive and migratory capacities of trophoblasts. *Human Reproduction Update*, 13(2), 121–141. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DML048>
- Guo, Y. F., Lee, C. L., So, K. H., Gao, J., Yeung, W. S. B., Yao, Y. Q., & Lee, K. F. (2013). Soluble Human Leukocyte Antigen-G5 Activates Extracellular Signal-Regulated Protein Kinase Signaling and Stimulates Trophoblast Invasion. *PLoS ONE*, 8(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0076023>
- Holets, L. M., Carletti, M. Z., Kshirsagar, S. K., Christenson, L. K., & Petroff, M. G. (2009). Differentiation-Induced Post-Transcriptional Control of B7-H1 in Human Trophoblast Cells. *Placenta*, 30(1), 48–55. <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2008.10.001>
- Hu, D., & Cross, J. C. (2009). Development and function of trophoblast giant cells in the rodent placenta. *The International Journal of Developmental Biology*, 54(2–3), 341–354. <https://doi.org/10.1387/IJDB.082768DH>
- Jovanović, M., Stefanoska, I., Radojčić, L., & Vićovac, L. (2010). Interleukin-8 (CXCL8) stimulates trophoblast cell migration and invasion by increasing levels of matrix metalloproteinase (MMP)2 and MMP9 and integrins $\alpha 5$ and $\beta 1$. *Reproduction*, 139(4), 789–798. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0341>
- Ju, Y., Shen, T., Guo, Z., Kong, Y., Huang, Y., & Hu, J. (2024). Vitronectin promotes insulin resistance in trophoblast cells by activating JNK in gestational diabetes mellitus. *Cell Biology International*, 48(7), 1022–1034. <https://doi.org/10.1002/CBIN.12167>

- Knöfler, M., Haider, S., Saleh, L., Pollheimer, J., Gamage, T. K. J. B., & James, J. (2019). Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 76(18), 3479. <https://doi.org/10.1007/S00018-019-03104-6>
- Koslowski, M., Sahin, U., Mitnacht-Kraus, R., Seitz, G., Huber, C., & Türeci, Ö. (2007). A Placenta-Specific Gene Ectopically Activated in Many Human Cancers Is Essentially Involved in Malignant Cell Processes. *Cancer Research*, 67(19), 9528–9534. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1350>
- Lash, G. E. (2013). Trophoblast. In *Brenner's Encyclopedia of Genetics* (pp. 205–207). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01587-4>
- Lee, C. Q. E., Gardner, L., Turco, M., Zhao, N., Murray, M. J., Coleman, N., Rossant, J., Hemberger, M., & Moffett, A. (2016). What Is Trophoblast? A Combination of Criteria Define Human First-Trimester Trophoblast. *Stem Cell Reports*, 6(2), 257–272. <https://doi.org/10.1016/J.STEMCR.2016.01.006/ATTACHMENT/CA8C62CA-416D-4484-BCD9-135B2F0203E8/MMC2.PDF>
- Li, N., Li, S., Wang, Y., Wang, J., Wang, K., Liu, X., Li, Y., & Liu, J. (2017). Decreased expression of WNT2 in villi of unexplained recurrent spontaneous abortion patients may cause trophoblast cell dysfunction via downregulated Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Cell Biology International*, 41(8), 898–907. <https://doi.org/10.1002/CBIN.10807>
- Lim, S. M., Jang, H. Y., Lee, J. E., Shin, J. S., Park, S. H., Yoon, B. H., & Kim, G. J. (2016). Alteration of Pituitary Tumor Transforming Gene-1 Regulates Trophoblast Invasion via the Integrin/Rho-Family Signaling Pathway. *Plos One*, 11(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0149371>
- Liu, L., Tang, L., Chen, S., Zheng, L., & Ma, X. (2024). Decoding the molecular pathways governing trophoblast migration and placental development; a literature review. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1486608. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2024.1486608/XML>
- MacAuley, A., Cross, J. C., & Werb, Z. (1998). Reprogramming the cell cycle for endoreduplication in rodent trophoblast cells. *Molecular Biology of the Cell*, 9(4), 795–807. <https://doi.org/10.1091/MBC.9.4.795/ASSET/IMAGES/LARGE/MK0480564008.JPEG>
- Pastuschek, J., Nonn, O., Gutiérrez-Samudio, R. N., Murrieta-Coxca, J. M., Müller, J., Sanft, J., Huppertz, B., Markert, U. R., Groten, T., & Morales-Prieto, D. M. (2021). Molecular characteristics of established trophoblast-derived cell lines. *Placenta*, 108, 122–133. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.02.022>

- Paul, M., Chakraborty, S., Islam, S., & Ain, R. (2023). Trans-differentiation of trophoblast stem cells: implications in placental biology. *Life Science Alliance*, 6(3). <https://doi.org/10.26508/LSA.202201583>
- Perry, J. K., Lins, R. J., Lobie, P. E., & Mitchell, M. D. (2010). Regulation of invasive growth: similar epigenetic mechanisms underpin tumour progression and implantation in human pregnancy. *Clinical Science*, 118(7), 451–457. <https://doi.org/10.1042/CS20090503>
- Prast, J., Saleh, L., Husslein, H., Sonderegger, S., Helmer, H., & Knöfler, M. (2008). Human Chorionic Gonadotropin Stimulates Trophoblast Invasion through Extracellularly Regulated Kinase and AKT Signaling. *Endocrinology*, 149(3), 979–987. <https://doi.org/10.1210/EN.2007-1282>
- Sonderegger, S., Haslinger, P., Sabri, A., Leisser, C., Otten, J. V., Fiala, C., & Knöfler, M. (2010). Wingless (Wnt)-3A Induces Trophoblast Migration and Matrix Metalloproteinase-2 Secretion through Canonical Wnt Signaling and Protein Kinase B/AKT Activation. *Endocrinology*, 151(1), 211–220. <https://doi.org/10.1210/EN.2009-0557>
- Tan, S., Tan, S., Tokgün, O., Çetin, H., Tokgün, E., & Özdamar, S. (2024). Investigation of diabetes-related molecular changes in embryo-endometrium crosstalk. *Gene*, 922, 148557. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2024.148557>
- Uckan, D. (1997). Trophoblasts express Fas ligand: a proposed mechanism for immune privilege in placenta and maternal invasion. *Molecular Human Reproduction*, 3(8), 655–662. <https://doi.org/10.1093/molehr/3.8.655>
- Vidal Jr. S, M., Enkhtuya, R., Urrabaz-Garza, R., & Menon, R. (2024). Placental Trophoblast Cell Isolation from the Term Placenta. *Methods in Molecular Biology*, 2781, 131–142. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3746-3_12,
- Zhang, L., Li, H., Li, M., Zhang, W., Yang, Z., & Zhang, S. (2020). LRP6 is involved in the proliferation, migration and invasion of trophoblast cells via miR-346. *International Journal of Molecular Medicine*, 46(1), 211–223. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2020.4570/DOWNLOAD>

BÖLÜM 15

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNE BAĞLI HÜCRESEL ADAPTASYON VE ÖLÜM MEKANİZMALARI

Dr. Öğr. Üyesi Sümeyya Deniz AYBEK¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17360141>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
sumeyyadenizaybek@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-9957-5485

Giriş

Endoplazmik retikulum (ER), nükleer membran ile bağlantılı yassı keseciklerden oluşan, sürekli bir zar sistemi şeklinde organize olmuş önemli bir organeldir. Ribozomların ER yüzeyine bağlı olup olmamasına göre, sırasıyla düz endoplazmik retikulum (DER) ve granüllü endoplazmik retikulum (GER) olarak adlandırılır. DER ve GER, ER'nin belirli fiziksel ve işlevsel özelliklerinde çeşitli farklılıklara sahiptir. DER, hücrenel metabolizmada (lipit biyosentezi ve karbonhidrat metabolizması gibi) ve çeşitli sinyal süreçlerinde önemli bir role sahiptir. Ayrıca, DER lümeni kalsiyum (Ca^{2+}) depolanması ve salınımında kritik bir rol üstlenir. GER ise hücrelerde protein işlenmesini, doğru şekilde katlanmasını ve hücre içi taşınma süreçlerini koordine ederek hücrenel homeostazın sürdürülmesine önemli derecede katkı sunar (Kapuy, 2024; Zhang ve ark., 2022).

GER lümeni, proteinlerin uygun şekilde katlanmasını sağlamak için ER protein yükü ile bu yükü idare etme kapasitesi arasında bir denge kurmak üzere benzersiz bir ortam sağlar. Şaperonlar, ATPazlar, glikozla düzenlenen protein 94 (Grp94), BiP (bir Hsp70 ailesi üyesi) ve iki proteolitik sistem olan ubiquitin-proteazom ve lizozom-otofaji sistemleri dahil olmak üzere protein kalite kontrol sistemleri proteostazın sürdürülmesinden sorumludur. Proteostaz, hücrenin hayatta kalması için temeldir ve bu denge yüksek protein ihtiyacı, viral enfeksiyonlar, çevresel toksinler, inflamatuvar sitokinler ve mutant protein ekspresyonu gibi fizyolojik ve patolojik faktörler tarafından bozulabilir ve bu da ER lümeninde yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olur; bu duruma ER stresi (ERS) denir. ER homeostazını bozan fizyolojik ve patolojik streslere karşı korunmak veya yanıt vermek için hücreler entegre bir sinyal sistemine sahiptir. Bu yanıtın ayrılmaz parçalarını oluşturan temel yollar arasında katlanmamış protein yanıtı (unfolded protein response, UPR), ER ile ilişkili bozunma (ERAD), otofaji, hipoksik sinyalleme ve mitokondriyal biyogenez bulunur (Senft ve Ronai, 2015). Tüm bu süreçlerin uyumlu aktivitesi, ERS'nin kapsamını belirler ve böylece hücrelerin homeostazı yeniden tesis edip etmeyeceğini veya hücre ölüm programlarını etkinleştirip etkinleştirmeyeceğini belirler.

Bu etkileşimler dikkate alındığında, ERS'nin kanser, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, iskemi ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok insan hastalığında kritik bir rol oynaması şaşırtıcı değildir (Oslowski ve ark., 2011;

Chen ve ark., 2023). ERS yanıtı ve buna eşlik eden UPR'nin moleküler düzeydeki karmaşıklığının daha iyi anlaşılması, yeni ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Bu bölümde ER stresinin hücresel fizyoloji üzerindeki etkileri kapsamlı bir şekilde ele alındı. Hücrelerin ER stresine karşı geliştirdiği adaptif yanıtlar ile bu stresin çözülemediği durumlardaki hücresel mekanizmalar ayrıntılı bir biçimde incelendi. Otofaji, apoptoz ve ferroptoz süreçlerinin nasıl devreye girdiği hem koruyucu hem de yıkıcı rolleriyle açıklandı. Bölüm boyunca, bu moleküler yolların birbirleriyle olan karmaşık ilişkileri ve hücresel kaderi nasıl belirledikleri farklı yönleriyle tartışıldı.

1. ER Stresi ve UPR

ER, hayati biyosentetik ve salgılama işlevlerini yeniden dengelemeyi amaçlayan, korunmuş bir sitozol-çekirdek sinyal iletim yolu olan UPR mekanizmasını aktive eder. UPR, yaklaşık 30 yıl önce mayada tanımlandı ve daha sonra metazoanlarda evrimsel olarak korunmuş bir sinyal yolu olarak kabul edildi (Rufo ve ark., 2022). Bu sinyal iletim yolu, genel protein sentezini azaltır ve ER'nin proteinleri katlama kapasitesini artıran şaperonların ve diğer proteinlerin sentezini başlatır (Høyer-Hansen ve Jäättelä, 2007).

Tipik olarak, hafif ER stresi, "adaptif veya sitoprotektif" UPR olarak adlandırılan yanıt ile dengelenmeye çalışılır. Bununla birlikte, aşırı, uzun süreli veya yapısal ER stresi, "maladaptif veya terminal" UPR olarak adlandırılan uzun süreli bir aktivasyona ve hücre ölüm yollarının indüklenmesine yol açar. Etki mekanizması açısından, adaptif UPR ve maladaptif UPR, ER stresi alanındaki hücresel olaylarda benzer sinyalleme kalıplarını paylaşır. Bununla birlikte, adaptif ve maladaptif UPR arasındaki temel farkın ER stres seviyesinde ve UPR aktivasyonunun büyüklüğünde/süresinde olduğu düşünülmektedir (Ajovalaby ve ark., 2022).

UPR'nin ilk aşaması; salgı kapasitesinin artırılması, ER hacminin genişletilmesi, yeni sentezlenen protein yükünün azaltılması, yanlış katlanmış veya yavaş katlanan proteinlerin ERAD ya da lizozomal yolla uzaklaştırılmasının teşvik edilmesi ve otofajinin indüklenmesi yoluyla stresle baş etmeyi amaçlar. Ayrıca, katlanma kapasitesini desteklemek ve katlanmamış protein yükünü hafifletmek için ER'ye özgü şaperonların ve foldazların sentezi uyarılarak protein katlama kapasitesi artırılmaya çalışılır. Bu nedenle, UPR,

özellikle sekretuar hücre tiplerinde önemli bir fizyolojik adaptasyon mekanizması olarak işlev görmektedir. Hücrenin UPR aracılığıyla gerçekleştirdiği adaptasyon, artan katlanmamış protein yüküyle başa çıkmakta yetersiz kalırsa, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ile kaspazlar 3, 7 ve 12'nin aktivasyonu gerçekleşir ve bu durum nihayetinde apoptotik bir yanıtı sonuçlanır (Vincenz ve ark., 2013; Read ve Schröder, 2021).

ER zarında yer alan transmembran proteinler, yanlış katlanmış/mutant proteinleri, sinyal ağlarındaki değişiklikleri ya da hücre içi kalsiyum dengesinin bozulmasında olduğu gibi iyonik değişiklikleri algılayan sensörler olarak işlev görürler (Lindholm ve ark., 2017). Memelilerde, UPR sinyallemeesi esas olarak ER zarında bulunan üç sensör protein tarafından kontrol edilir: çift sarmallı RNA ile aktive edilen protein kinaz (PKR) benzeri ER kinaz (PERK), aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6) ve inositol gerektiren enzim 1 (IRE1). PERK ve IRE1 α , sitozolik kinaz alanlara sahip tip I transmembran proteinlerdir. Fizyolojik koşullar altında, ER'de yerleşik majör şaperon proteini olan bağlayıcı immünoglobulin protein (BIP; GRP78 olarak da bilinir) PERK, IRE1 α ve ATF6 α 'nın aktivasyonlarını önlemek için bu proteinlerin lümenal alanına bağlanır ve onları inaktif tutar. GRP78, ER stres sensör proteinlerinin lümen içi alanları ile katlanmamış proteinler arasında dinamik bir denge kurar. Katlanmamış ve yanlış katlanmış proteinler ER lümeninde biriktiğinde GRP78; PERK, IRE1 α ve ATF6 α 'dan ayrılır ve katlanmamış proteinlere bağlanır. Bu bağlanma ER stres sensörlerinin aktivasyonunu ve dolayısıyla UPR'nin başlatılmasını sağlar ve bu da PERK ve IRE1 α homodimerizasyonuna ve otoposforilasyonuna ve ATF6 α 'nın Golgi aygıtına taşınmasına olanak tanır (Erzurumlu, 2022; Bartoszewska ve ark., 2023; He ve ark., 2024). Aktive olan IRE1 α , PERK ve ATF6, proteostazı sağlamak için paralel olarak çalışan proadaptif kaskadı koordine ederek hücre içi sinyal yolları ağını başlatır (de Mena ve ark., 2021; Şahin, 2023). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bu sensörlerin GRP78 ile bağlanmalarını bozmadan da etkinleştirilebileceği bildirilmiştir ve UPR sinyallemeesinin karmaşıklığı vurgulanmıştır (Liang ve ark., 2021).

1.1.İnositol Gerektiren Kinaz 1 (IRE1) Sinyal Yolağı

IRE1, ER membranına gömülü, ER stres koşullarında aktive olan UPR sinyal yolunun üç dalından biri olarak görev yapan, kinaz ve endoribonükleaz

olmak üzere ikili enzim aktivitelere sahip bir serin/treonin kinazdır. IRE1, UPR sinyal yolunun birincil sensörü olarak görev yapar ve önemini evrimsel olarak korunmuş olmasından alır (Bashir ve ark., 2021; Siwecka ve ark., 2021). ER stresi algılandığında, sensör proteinleri inaktif halde tutan GRP78 ayrılır, IRE1 oligomerize olur ve RNaz alanının aktivasyonunu kolaylaştıran trans-otofosforilasyon ile IRE1 aktif hale gelir. Bu olay, RNaz alanı tarafından yönetilen iki sonucu tetikler. İlk olarak, RNaz aktivitesi ile son derece aktif bir prosurvival (hayatta kalmayı destekleyici) transkripsiyon faktörü olan X-box bağlayıcı protein 1 (XBP1) mRNA'sından 26 nükleotidlik bir intronun çıkarılması ve kalan 5' ve 3' parçalarının tRNA ligaz RtcB tarafından bağlanmasıyla eklenmiş yeni bir XBP1 mRNA'sının oluşturulmasıdır. Bu ekleme olayı, XBP1s transkriptinde bir çerçeve kaymasına neden olur ve bu da C-terminal ucunda bir transkripsiyon aktivatör alanı içeren daha uzun ve transkripsiyonel olarak aktif bir XBP1s proteini için şablon sağlar. IRE1 aktivitesinin yokluğunda, eklenmemiş XBP1 proteini (~29 kDa) hızla parçalanır. XBP1s, lipid biyogenezinde, ER şaperonlarında ve ERAD bileşenlerinde yer alan enzimlerin ifadesini düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür ve bu bileşenleri kodlayan genlerin ifadesini artırarak, ER homeostazının yeniden sağlanmasına katkıda bulunur. İkinci olarak, IRE1 RNaz aktivitesi, apoptozda rol oynayan düzenlenmiş IRE1 bağımlı bozunma (RIDD) olarak adlandırılan bir süreç yoluyla mRNA'ların ve miRNA'ların seçici bozunmasıyla da ilişkilendirilmektedir. ER stres çözünürlüğü bağlamında, ER'ye hedeflenen proteinleri kodlayan mRNA'ların RIDD mekanizmasıyla yıkımı, yoğun stres altında olan ER'ye aşırı yük binmesini önlemeye yardımcı olur (Bartoszewska ve ark., 2023; Le Goupil ve ark., 2024; Ong ve ark., 2024). Geri dönüşü olmayan ER stresi altında, IRE1, hiperaktifleşerek RIDD aktivitesini artırır, proinflamasyon ve apoptozis süreçlerinin düzenlenmesinde kritik rol oynayan apoptozis sinyali düzenleyici kinaz 1 (ASK1), JNK ve nükleer faktör kappa B (NF-κB) yollarının aktivasyonu için bir platform görevi görür. IRE1α, tiyoredoksinle etkileşen protein (TXNIP) ve kaspaz-2 gibi pro-apoptotik hedeflerin ifadesini baskılayan mikroRNA'ları inhibe ederek ve ASK1-JNK'yı aktive etmek için tümör nekroz faktör (TNF) reseptörüyle ilişkili faktör 2 (TRAF2) ile etkileşime girerek apoptozis sürecinin tetiklenmesine yol açar (He ve ark., 2024).

1.2. Protein Kinaz RNA (PKR) Benzeri ER Kinaz (PERK) Sinyal Yolağı

PERK, lüminal ER stres algılama alanı ve sitozolik kinaz alanı içeren bir transmembran proteindir ve UPR'nin translasyon yanıtını düzenler (Adams ve ark., 2019; Yu ve ark., 2024). Mevcut aktivasyon modeline göre, IRE1'e benzer şekilde PERK proteini lüminal alanına GRP78 bağlı olduğunda inaktiftir. ER stresi tetiklendiğinde, GRP78 katlanmamış proteinlerle etkileşime girmek için PERK'ten ayrılır. Bu, PERK'in dimerizasyonunu ve trans-otofosforilasyonunu teşvik ederek aktifleşmesine yol açar (Yu ve ark., 2024). Aktif PERK, hücre içinde genel protein translasyonunu geçici olarak inhibe eden ökaryotik başlatma faktörü 2 α 'yı (eIF2 α) fosforile eder ve ribozomda ön başlatma kompleksinin oluşumunu önleyerek mRNA için translasyonu etkili bir şekilde durdurur; bu ER'deki protein katlama yükündeki artışı önler ve ER'ye giren protein yükünü azaltarak hücresel protein sentezini inhibe eder. Bu süreç hücreye adaptasyon için zaman kazandırmaktadır. Eş zamanlı olarak, fosforile edilmiş eIF2 α , UPR hedef genlerinin transkripsiyonunu düzenleyen aktive edici transkripsiyon faktörü 4'ü (ATF4) uyarmakta dahil olmak üzere, belirli mRNA'ların (tipik olarak 5' çevrilmemiş bölge (UTR) içindeki kısa açık okuma çerçevelerini (ORF'ler) kodlayan seçilmiş bir mRNA kümesinin) translasyonunu seçici olarak aktive eder (McQuiston ve Diehl, 2017; Adams ve ark., 2019; de Mena ve ark., 2021; Siwecka ve ark., 2021; Ong ve ark., 2024; Yu ve ark., 2024). ER stresi devam ederse ve stres koşulları başa çıkılamayacak kadar uzun veya şiddetli hale gelirse, ATF4, hedef gen ekspresyonunu düzenleyen C/EBP-homolog protein (CHOP) promotörünü aktive eder. Bu aktivasyon sonrası, ATF6 taşıma veziküllerine paketlenir ve ER'den Golgi aygıtına taşınır ve burada 1. bölge (S1P) ve 2. bölge (S2P) proteazları tarafından proteolitik kesimi gerçekleşir. Daha sonra, ATF6'nın ayrılmış sitozolik alanı çekirdeğe girer ve burada UPR hedef genlerinin ekspresyonunu düzenler (Adams ve ark., 2019; Siwecka ve ark., 2021; Chen ve ark., 2023).

1.3. Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 6 (ATF6) Sinyal Yolağı

ATF6, DNA bağlama bölgesi içeren N-terminal sitoplazmik alana ve GRP78'e bağlanan bir C-terminal ER lüminal alana sahip tip II transmembran bir proteindir (Ojha ve Amaravadi, 2017). ATF6, ER protein stabilizasyonu, protein yıkımı ve hücresel redoks regülasyonu dahil olmak üzere farklı işlevleri

düzenleyen biyolojik yolların bileşiminde merkezi bir rol oynar. ATF6, esas olarak, hücre fizyolojisinin koruyucu, adaptif yeniden şekillenmesini ve akut fizyolojik ve patolojik hasardan sonra iyileşmeyi desteklemek üzere tasarlanmış "adaptif UPR" yanıtında görev alır. Adaptif UPR yanıtının kritik bir oyuncusu olarak ATF6, hücre fizyolojisinin çeşitli ER hasar türlerine uyum sağlamasını destekleyen diğer hücresel stres yanıtı yollarıyla birlikte çalışır (Lei ve ark., 2024).

Memelilerde, ATF6 α (90 kDa) ve ATF6 β (110 kDa) olmak üzere iki homologu vardır. Hem ATF6 α hem de ATF6 β , ER’de sürekli olarak sentezlenir ve ER stres yanıtı sırasında düzenlenmiş intramembran proteolizle aktive edilir (Ojha ve Amaravadi, 2017). ATF6 α , ER stresine yanıt olarak transkripsiyonel aktivasyonda baskın bir rol oynamasına rağmen, ATF6 β , beyin dokusunda yaygın olarak ifade edilir (Nguyen ve ark., 2025). ER stresi oluştuğunda, GRP78, ATF6’dan ayrılır ve ATF6, COPII kaplı veziküller aracılığıyla Golgi kompleksine taşınır ve burada site 1 (S1P) ve site 2 (S2P) proteazları tarafından sırasıyla kesilerek aktif transkripsiyon faktörü formuna dönüştürülür. Ortaya çıkan transkripsiyon faktörü daha sonra, ER stres tepkisi elemanlarına (ERSE), ERSE-II ve UPR tepkisi elemanlarına (UPRE) bağlanacağı çekirdek içerisine taşınır ve GRP78, glikoz düzenlenmiş protein 94 (GRP94) ve kalretikülin (CRT) gibi başlıca ER şaperonlarının transkripsiyonunu uyarır. ATF6, protein kalite kontrolü ve ERAD sürecinde görevli olan çeşitli genlerin ifadesini düzenler ve ayrıca UPR yolları arasındaki ilişkiyi de güçlendirerek XBP1 mRNA’sını da indükler (Vincenz ve ark., 2013; Madden ve ark., 2018; Tam ve ark., 2018; Spaan ve ark., 2019; Oka ve ark., 2022; Nguyen ve ark., 2025). XBP1 aynı zamanda ATF6 α için bir substrattır ve aktif ATF6 ve XBP1’ler, ER stresine yanıt olarak kalite kontrolü için ER protein katlanmasını teşvik etmek üzere işbirliği yapar ve böylece hücrenin hayatta kalmasını teşvik eder (Huang ve ark., 2023).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, UPR’nin üç dalının yalnızca "tek yönlü" sinyal iletim yolları olmadığını ve birbirlerinden bağımsız çalışmadıklarını: aksine, hem kendi içlerinde hem de birbirleri arasında, ayrıca NF- κ B gibi diğer sinyal iletim yollarıyla çok sayıda çapraz bağlantı aracılığıyla etkileşim içinde olduklarını ortaya koymuştur (Hwang ve Qi, 2018; Li ve ark., 2022).

2. ERAD İndüksiyonu

ERAD sistemi, proteinlerin doğrusallaştırıldığı, sitozole geri taşındığı, ubiquitinleştirildiği ve parçalanmak üzere proteazoma yönlendirildiği karmaşık ve hassas şekilde düzenlenmiş bir yoldur. Hücreler tarafından, katlanmamış, yanlış katlanmış veya hasarlı proteinlerin ER lümen taşmasını azaltmak için geliştirilen etkili ve hızlı bir stratejidir (Corazzari ve ark., 2017). ERAD bozunma mekanizması dört adıma ayrılabilir: şaperonlar ve lektin tarafından substrat tanınması, VCP/p97 tarafından yönlendirilen ER membranı boyunca dislokasyon, E3 ligazları tarafından poliubikitinasyon ve 26S proteazomu tarafından yıkım. ERAD, UPR altında indüklenebilen veya inhibe edilebilen ER stresini hafifletebilir (Chen ve ark., 2023). Memeli hücrelerinde, ATF4 ve ATF6'nın, 26S proteozomuyla etkileşime girdiği bilinen bir ER membran proteini olan HERP/Mif1'i indüklediği ve proteozomları ER'ye yaklaştırarak verimli bir ERAD sağladığı öne sürülmüştür. Üridin difosfat (UDP)-glikoz: glikoprotein glukoziltransferaz (UGGT), α -mannosidaz benzeri protein 1 (EDEMI), ve hidroksimetilglutaril redüktaz bozunma proteini 1 (HRD1) gibi ERAD sürecinde yer alan çoklu genler, XBP1 tarafından indüklenir. EDEM, katlanmamış proteinleri tanır ve bozunma için hedefler (Read ve Schröder, 2021).

IRE1, PERK ve ATF6 arasındaki karmaşık etkileşim, bu proteinlerin ER stresi sırasında ani hücresele taleplere yanıt vermesini ve hücrenin kronik stresi yönetmesinde uzun vadeli adaptasyonları sağlayan çoklu düzenlemeleri içerir (Zhang ve Cao, 2025). UPR'nin bu üç ağı birlikte, ER stresi nedeniyle bozulan hücresele proteostazisi düzeltmek için iş birliği yapar. UPR, ER'nin katlanma ve translasyonel modifikasyon kapasitesini artırır, ERAD'ı teşvik ederek katlanmamış/yanlış katlanmış veya hasar görmüş proteinlerin parçalanmasını sağlar ve lüminal protein birikimini ve yanlış katlanmasını azaltmak için protein girdilerinin yükünü azaltır. Bunlar toplu olarak hücre yaşamını sürdürmek için pro-sağkalım aktivitelerini temsil eder Ancak, uzun süreli ER stres koşulları altında, UPR programı ER homeostazını sağlamada yetersiz kalabilir ve bu nedenle UPR aracılı hücre ölümü indüklenir (Corazzari ve ark., 2017; de Mena ve ark., 2021).

3. ER Stresi ve Otofaji

Makrotofaji (burada otofaji olarak anılacaktır) hücrenin iç çevresini dinamik bir şekilde dengeleyen ve metabolik stres koşullarına yanıt olarak hayatta kalma mekanizmalarını aktive eden evrimsel olarak korunmuş bir yıkım ve geri dönüşüm sürecidir. Hücreler, besin kısıtlamasına veya hasarlı protein ve organellerin birikmesine yanıt olarak otofajiyi aktive eder ve bunun sonucunda lizozomlarda üretilen yapı taşlarını yeni makromoleküllere ve hücre altı yapılara geri dönüştürürler. Otofaji ayrıca gelişme, hücre farklılaşması ve bağışıklık gibi fizyolojik işlevleri de destekler (Karanasios ve ark., 2016).

Otofaji, sitoplazmanın bir kısmını saran çift zarlı bir yapı olan fagoforun oluşumuyla başlar. Otofagozom oluşumu, bir zar kaynağı üzerinde etki eden, onu düz bir tabaka halinde organize eden, genişleten ve son olarak sitozolik kargoyu çevrelemek için uçlarını birleştiren bir protein mekanizması gerektirir. Mayalarda, çoğu memelilerde korunmuş olan çekirdek otofaji mekanizmasını kodlayan 30'dan fazla otofaji ile ilişkili (ATG) gen tanımlanmıştır. Bu protein mekanizması, otofagozom oluşumunun adımlarını gerçekleştiren işlevsel kompleksler halinde organize olmuştur. Kısaca, amino asit kıtlığı rapamisinin mekanik hedefini (mTORC1) inaktive eder ve Unk-51 benzeri kinaz 1 (ULK1) de dahil olmak üzere işlevsel bir kompleksin baskılanmasını serbest bırakır; bu protein kinaz daha sonra zarlara taşınır (başlatma adımı). ULK1, lipid kinaz VPS34 de dahil olmak üzere işlevsel kompleksi aktive ederek fosfatidilinositol 3-fosfat (PI3P) sentezini ve bir omegasom oluşumunu uyarır (çekirdeklenme adımı). Omegasomlar, ER ile temas halinde olan ve çekirdek mekanizmanın geri kalanının devreye girdiği zar platformlarıdır. Bunlar, tek transmembran otofaji proteini olan ATG9 veziküllerini ve iki konjugasyon sistemini içerir ve nihayetinde küçük ubiquitin benzeri protein mikrotübül ilişkili protein 1A/1B-hafif zincir 3 (LC3)'ün fosfatidiletanolamine kovalent bağlanmasına (lipidasyon) yol açar. Otofajinin belirteç proteinlerinde biri olan LC3, otofagozomal zarın genişlemesini (izolasyon zarı, uzama adımı olarak da bilinir) ve lizozomla kaynaşmasını (olgunlaşma adımı) destekler (Cybulsky, 2017; Karanasios ve ark., 2016).

Ortaya çıkan kanıtlar, otofajinin UPR ile ilişkili olduğunu ve ERAD mekanizmasına ek olarak, protein salgı yolundaki hatalı katlanmış proteinlerin uzaklaştırılmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir. ER stresi ve otofaji bağımsız olarak işleyebilse de, her iki süreç de hücresel stresi azaltarak

sitoprotektif etki gösterme ve aşırı stres altında hücre ölümünü indükleme gibi ortak özellikler sergilemektedir (Cybulsky, 2017). UPR, üç ana kolu olan PERK, IRE1 α ve ATF6 α aracılığıyla otofajiyi düzenler. Bu yollardan özellikle IRE1 α otofajinin aktivasyonunda merkezi bir rol oynar ve stres yanıtı sırasında mitojenle aktive protein kinaz 8 (MAPK8)'in fosforilasyonunu sağlayarak bu süreci yönlendirir. Ayrıca IRE1 α , TRAF2 aracılığıyla otofajiyi de indükleyebilir. IRE1 α -XBP1s eksenini, B hücreli lenfoma 2 (BCL-2) ekspresyonunu ve LC3-I'ün fosfatidiletanolamin ile konjugasyonu yoluyla LC3-II formuna lipidasyonunu dolaylı olarak düzenleyerek, otofajinin başlatılmasında ve olgunlaşmasında rol oynar.

UPR'nin bir diğer önemli kolu olan PERK, sitozolde poliglutamin (72Q) proteininin agregasyonu sonrası proteazom aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak uyarılmakta ve PERK aracılı otofaji tetiklenmektedir. PERK, hipoksi koşullarında ATF4, CHOP ve DNA hasarı ile indüklenebilir transkript 3 (DDIT3) gibi transkripsiyon faktörlerinin indüksiyonunu sağlayarak LC3 ve ATG5 proteinlerinin transkripsiyonunu artırır. Ayrıca I κ B α transkripsiyonunun baskılanması ve buna bağlı olarak NF- κ B aktivasyonunun azalması da PERK aracılı otofaji indüksiyonuna katkıda bulunur. PERK, eIF2 α 'nın serin 51 kalıntısından fosforilasyonunu gerçekleştirerek ATF4 aktivasyonunu sağlar ve böylece ATG3 ve ATG12 gibi otofajiyi ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenler.

UPR'nin üçüncü kolu ATF6 α , GRP78 geninin ekspresyonunu artırmakta ve protein kinaz B (PKB α , aynı zamanda Akt-1 olarak da bilinir) ekspresyonunu ve fosforilasyon yoluyla gerçekleşen aktivasyonunu inhibe ederek otofaji başlatıcı sinyallerin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Siri ve ark., 2021). Ayrıca, ATF6, CCAAT/güçlendirici bağlayıcı protein β (C/EBP β) ile transkripsiyonel bir heterodimer oluşturarak ölümle ilişkili protein kinaz 1 (DAPK1) geninin promotör bölgesindeki CRE/ATF elemanlarına bağlanmakta ve DAPK1 ekspresyonunu artırarak otofajiyi aktive etmektedir (Yan ve ark., 2015).

Son yıllarda, kesilmiş LC3, LC3-I ile etkileşime giren ER-bağılı otofaji reseptörleri tanımlanmıştır. ER-yerleşik proteinler olarak ER-bağılı otofaji reseptörleri, ya transmembran proteinler ya da ER membrana bağlı proteinlerdir ve en az bir LC3-etkileşimli bölge (LIR) motifi içerirler. LC3 için üç ER-bağılı otofaji reseptörü vardır: dizi benzerliğine sahip aile 134 üyesi B (FAM134B),

retikülön 3 (RTN3) ve Sec62. ER-bağılı otofaji reseptörlerinin LC3 ile ilişkisi, ER'nin otofagozomlara sekestrasyonuna yol açar ve daha sonra ER-faji, yani ER için seçici otofaji ile sonuçlanır (Moon, Han ve Jeon, 2018).

Otofaji ile ER'nin protein kalite kontrolü arasındaki bağlantı, özellikle ayrıntılı mekanik düzeyde, büyük ölçüde bilinmemektedir. Bununla birlikte, ER-faji, ER stres tepkisi sinyal yolunun bir efektör yolu olarak ortaya çıkmaya başlamıştır ve ER homeostazının ve ardından gelen proteostazın korunmasında önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir.

4. ER Stresi ve Apoptozis

Apoptoz, hücrenin doku veya organizma için olumsuz sonuçları önlemek amacıyla yapılandırılmış bir şekilde ölmesini sağlayan düzenlenmiş bir hücresel yoldur. Bu süreç iki ana yol üzerinden gerçekleştirilir: hücre zarındaki veya sitozoldeki ölüm reseptörleri tarafından aktive edilen dışsal yol ve hücre ölümünü başlatmak için mitokondrinin benzersiz özelliklerini kullanan içsel yol (Bock ve Riley, 2023).

İçsel yol, toksik ajanlar veya DNA hasarı tarafından hücre içi homeostazın bozulması veya dengesizleşmesiyle tetiklenir. Sitokrom c'nin sitozole salınmasıyla sonuçlanan mitokondriyal dış zar geçirgenleşmesi (MOMP) ile karakterizedir. MOMP ve sitokrom c'nin salınması, apoptozomların oluşumunu ve kaspaz-3 aktivasyonunu tetikler ve genellikle apoptotik hücre ölümünde geri dönüşü olmayan nokta olarak kabul edilirler. Sitokrom c'nin sitozole salınması, BCL-2 ilişkili X apoptoz düzenleyici (BAX), BCL-2 antagonisti/öldürücü (BAK) ve p53 yukarı düzenlenmiş apoptoz modülatörü (PUMA) gibi BCL-2 ailesinin proapoptotik proteinleri tarafından desteklenir. Bu aile daha sonra aktivatörlere (örneğin, BIM, BID ve PUMA) ve duyarlılaştırıcılar (sensitizers) (örneğin, BAD, NOXA ve BIK) ayrılabilir. Aktivatör proteinler, oligomerizasyonlarına izin veren konformasyonel değişikliklere uğrayan apoptozun ana faktörlerine (BAX ve BAK) doğrudan bağlanır. Oligomerize olmuş BAX ve BAK, mitokondriyal membranda gözenekler oluşturarak MOMP'ye neden olur. Duyarlılaştırıcı proteinler, antiapoptotik faktörleri inhibe ederek veya BAX ve BAK monomerlerinin hücresel lokalizasyonunu kontrol ederek apoptoza katkıda bulunur. İlginç bir şekilde, BCL-2 ailesinin diğer üyeleri olan BCL-2 ve BCL-XL, apoptozu inhibe eder. Bu antiapoptotik proteinler, aktivatör veya

duyarlılaştırıcı BCL-2 proteinlerini veya BAX ve BAK komplekslerini izole eden bir bağlanma oluğu oluşturan iki BCL-2 homoloji (BH3) alanına sahiptir. BCL-2 proteinlerinin bağlanma afiniteleri ve ifade düzeyleri arasındaki ince denge, nihayetinde apoptoza duyarlılığı veya direnci düzenler. Bu denge ayrıca BCL-2 proteinlerinin transkripsiyon sonrası modifikasyonu ve sitoplazmik lokalizasyonu tarafından da etkilenir. Dahası, sikline bağımlı kinazlar duyarlılaştırıcıları transkripsiyonel olarak baskılayarak veya Mcl-1 gibi antiapoptotik faktörleri stabilize ederek apoptozu düzenler. DNA hasarına ilk müdahale edenlerden biri ve DNA onarım mekanizmasının ve hücre döngüsü durmasının tetikleyicisi olan transkripsiyon faktörü p53, başka bir proapoptotik düzenleyicidir. Bu transkripsiyon faktörü, çeşitli proapoptotik BCL-2 proteinlerinin ifadesini kontrol eden promotör bölgelerini hedef alır. MOMP ayrıca sitokrom c, apoptozis proteaz aktivatör faktör 1 (Apaf-1), dATP ve prokaspaz-9'dan oluşan büyük bir kompleks olan apoptozomun oluşumunu da başlatır. Birleştirilen apoptozom apoptozis başlatıcısı kaspaz-9'u aktive eder. Kaspaz-9 ise proteazlar kaspaz-3 ve kaspaz-7'nin proformlarını keser ve onların apoptotik infazcı fonksiyonunu serbest bırakır. İlginç bir şekilde, RIPK1/RIPK3'e bağlı nekroptozu inhibe etmedeki rollerine benzer şekilde, apoptoz inhibitör proteinleri (IAP) ailesinin proteinleri (IAP1/2 ve XIAP) kaspaz-3 aktivasyonunu da inhibe edebilir. Dahası, XIAP, kaspaz-9 ve kaspaz-7 ile etkileşime girerek apoptotik süreci güçlü bir şekilde kontrol eder. Kaspaz-3, kaspaz-9'u XIAP'ın etkisinden kurtaracak şekilde işler ve böylece apoptozis sürecini ilerletir. Ayrıca aktive olduktan sonra kaspaz-3 ve kaspaz-7, başka prokaspazları (örneğin, kaspaz-2, -6, -8 ve -10) aktive ederek hücre ölümünü güçlendiren bir kaskad mekanizması oluşturur.

Apoptotik yolun ikinci kolu, ekstrinsik yol olarak bilinir ve hücre yüzeyi ölüm reseptörlerinin aktivasyonu ile başlatılır. Proapoptotik ölüm reseptörleri arasında TNFR1/2, Fas, ve TNF ile ilişkili apoptozis indükleyen ligand (TRAIL) reseptörleri DR4 ve DR5 bulunur. Ligandları (yani sırasıyla TNF α , FasL veya TRAIL) tarafından aktive edildikten sonra ölüm reseptörleri hücre yüzeyinde platformlar oluşturmak üzere oligomerize olur. Bu olay adaptör proteinlerin (TRADD ve FADD) işe alınmasına ve apoptotik başlatıcı kaspazlar kaspaz-8 ve -10'un aktivasyonuna yol açarak ölüm indükleyici sinyal kompleksini (DISC) oluşturur. Kaspaz-8 ve -10'un aktivasyonu, DISC'te de bulunan kaspaz benzeri bir protein olan FADD benzeri interlökin-1 beta

dönüştürücü enzim (FLICE) benzeri inhibitör protein (FLIP) tarafından düzenlenir. Ekstrinsik apoptotik yolun aktivasyonunu düzenleyen bir diğer protein RIPK1'dir. Aktivasyonun erken aşamalarında, TRADD, prokaspaz-8, ubiquitinlenmiş RIPK1 ve düzenleyici protein FLIP'in DISC'e alınması, kaspaz-8'in proapoptotik işlevini sınırlarken, proinflamatuvar ve NFκB'ye bağlı sinyal yolunu teşvik eder. Kompleks I olarak da bilinen bu prosurvival kompleks, daha sonra proapoptotik aktiviteye sahip kompleks II'nin oluşumunu teşvik etmek için ya içselleştirilir ya da reseptörden tamamen ayrılır. Kompleks II içinde, prokaspaz-8 ve prokaspaz-10, oto-katalitik kesme yoluyla aktive edilir. Aktive olan bu başlatıcı kaspazlar, efektör kaspazlar olan kaspaz-3, -6 ve -7'yi ya doğrudan proteolitik kesme yoluyla ya da BCL-2 protein ailesi üyesi BID'yi aktive ederek dolaylı yoldan uyarır. BID'nin aktivasyonu, MOMP'yi teşvik ederek içsel yola geri bildirim sağlar ve apoptozu teşvik eder (Bertheloot, Latz ve Franklin, 2021).

Stresle indüklenen ER disfonksiyonu ve buna bağlı olarak aktive edilen UPR, mitokondriyal fonksiyonların yeniden programlanmasını tetikleyerek, çözölemeyen stres koşullarında apoptozis sürecini aktive eder. ER-mitokondriyal etkileşimler, sitokrom-c salınımı, BCL-2 ailesi proteinlerinin düzenlenmesi ve kaspazların aktivasyonu gibi mitokondriyal apoptozun anahtar bileşenlerini içeren önemli yollar üzerinden yürütölür. Bu moleküler etkileşimlerin dinamik yapısı, ER stresine karşı hücrel adaptasyonu destekleyici sinyaller ile hücre ölümünü tetikleyici mekanizmalar arasında bir denge oluşturarak hücrenin kaderinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar. UPR ile BCL-2 ailesi üyeleri arasındaki dinamik ve karmaşık etkileşim, ER stresi sonrasında hücre kaderinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar. UPR ve BCL-2 ailesi üyeleri arasındaki fiziksel etkileşimler, özellikle ER stresi aracılı intrinsik apoptozis yolunun modülasyonunda belirleyicidir. Pro-apoptotik BCL-2 ailesi üyeleri BAX ve BAK, ER'deki Ca^{2+} homeostazının düzenlemenin yanı sıra UPR'nin ER sensörü IRE1'in aktivitesini de modüle ederek mitokondriyal apoptozisin indüklenmesinde temel roller üstlenir. Anti-apoptotik BCL-2 proteinleri, IRE1 aktivitesini modüle edebiliyorken, IRE1'in kendi kendine aktivasyonu ise MAPK/JNK yolunu uyararak BIM dahil olmak üzere yalnızca BH3 proteinlerini aktive eder ve BCL-2'nin aktivitesini baskılar. Bu etkiyi daha da güçlendiren CHOP, BCL-2 indüksiyonunu baskımlarken aynı anda BIM transkripsiyonunu başlatır ve ER stres yanıtını mitokondriyal

apoptoza bağlar. Ayrıca, NOXA ve PUMA gibi diğer BH3 proteinleri de ER stresini takiben transkripsiyonel olarak aktive olur ve bu aktivasyon p53'e bağımlı veya bağımsız bir şekilde meydana gelebilir. IRE1-TRAF2 sinyal yolunun aktivasyonu, ER stresi ile mitokondriyal apoptoz arasındaki bağlantının kurulmasında merkezi bir rol oynamaktadır. BAX/BAK eksikliği olan fare epidermal fibroblastlarında, ER membranında BAK ekspresyonunun yeniden sağlanması, BIM ve PUMA'nın retiküler formları tarafından aracılık edilen IRE1-TRAF2 ekseninin yeniden aktive olmasına ve bunun sonucunda mitokondriyal apoptozun tetiklenmesine olanak tanımıştır. Bu durum, BAK'ın mitokondriyal lokalizasyona olan ihtiyacın ortadan kaldırarak, ER stresi kaynaklı apoptozis yanıtında alternatif bir yol olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, BAK'a bağımlı olan Ca^{2+} mobilizasyonu, IRE1-TRAF2 yolağının atipik bir aktivasyon biçimini tetikleyerek kalıcı JNK aktivasyonunu ve mitokondriyal apoptozu teşvik eder. JNK, ER stresini takiben hem apoptotik hem de otofajik hücre ölüm yollarının düzenlenmesinde rol oynar; bu nedenle, JNK yolağının aktivasyonu, ER stresini UPR aracılığıyla mitokondriyal apoptoza bağlar (Bhat ve ark., 2017).

5. ER Stresi ve Ferroptozis

Ferroptozis, demir metabolizması tarafından üretilen lipid peroksidleri ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi nedeniyle lipid membranlarında oluşan hasardan kaynaklanan yeni bir düzenlenmiş hücre ölümü (RCD) modudur ve ilk olarak 2012 yılında Stockwell tarafından gözlemlenmiş ve adlandırılmıştır (Lee ve ark., 2020). Demir homeostazı, ferroptozisin düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Hücre içi demir dengesini sağlayan başlıca protein olan ferritin, bu homeostazın sürdürülmesinde kritik bir görev görür. Sistemik dolaşımdaki demirin büyük bir kısmını oluşturan trivalent demir (Fe^{3+}), Transferin (TF) aracılığıyla taşınır. Daha sonra, demir içeren TF, hücre zarındaki transferin reseptörü (TFRC) tarafından tanınır ve endozomlar aracılığıyla hücreye taşınır. Endozomal ortamda, ferreredüktaz enzimlerinden biri olan prostatin altı transmembran epitel antijeni 3 (STEAP3), Fe^{3+} 'ü ferröz demire (Fe^{2+}) indirger. Ardından, Fe^{2+} , SLC11A2'nin (DMT1 olarak da bilinir) yardımıyla endozomdan sitoplazmaya taşınır. Bu Fe^{2+} 'nin bir kısmı ferritine dahil edilirken, kalan serbest veya zayıf bağlı Fe^{2+} , redoks aktif olan "labil demir havuzunu" (LIP) oluşturur. LIP içerisindeki Fe^{2+} , Fenton reaksiyonunu

katalize ederek hidrojen peroksidi, yüksek reaktifliğe sahip hidroksil radikaline dönüştürür. ROS, ferroptozisin kritik bileşenlerinden biri olan lipid peroksidasyon sürecini başlatır. Özellikle, hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) ROS tarafından hedef alınarak lipid hidroperoksit (PLOOH) oluşumuna neden olur. Bu süreç, membran fosfolipitlerinde zincirleme reaksiyonlarına yol açarak hücrel membran bütünlüğünü bozmakta ve ferroptotik hücre ölümünü tetiklemektedir. Uzun zincirli asil-koenzim A sentetaz ailesi üyesi 4 (ACSL4) ve lizofosfatidilkolin asiltransferaz 3 (LPCAT3), ferroptozis duyarlılığını artıran önemli moleküllerdir. PUFA'lar, ACSL4'ün katalitik etkisiyle koenzim A ile reaksiyona girerek asil-koenzim A'yı oluşturur. Daha sonra LPCAT3, asil-koenzim A'nın esterleşme yoluyla membran fosfatidiletanolamine dönüşümünü kolaylaştırarak PUFA-PE birikimine neden olur. Bu, membran fosfolipid yapısındaki PUFA miktarını artırır ve membran yapısını peroksidasyona daha duyarlı hale getirir. Ek olarak, lipoksijenaz (LOX) ailesinden bazı enzimler, biyolojik membranlardaki PUFA'ları doğrudan okside ederek lipid peroksidasyonuna katkı sağlarlar ve ferroptotik süreci hızlandırırlar. Ferroptozisin temel özelliği, hücre zarında toksik lipid peroksitlerin ölümcül düzeyde birikimidir. Bu süreç, ferroptotik sinyalleşmenin etkinliği ile hücrelerin antioksidan savunma sistemleri arasında bir antagonistik dengeye dayanır. Ferroptozis, ancak lipid peroksidasyonunu baskılayan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı, yani ferroptozu destekleyen hücrel aktivitelerin bu savunma kapasitesini aştığı durumlarda gerçekleşir (Lei, Zhuang ve Gan, 2022). Bu savunma sistemleri içinde merkezi sistemde yer alan enzim, bir selenoenzim olan glutatyon peroksidaz 4 (GPX4)'tür. GPX4, özellikle hücre membranında bulunan PUFA fosfolipid hidroperoksitlerini (PUFA-PL-OOH'ler) hücre için toksik olmayan PUFA fosfolipid alkollerine (PUFA-PL-OOH'ler) indirgeyerek membran bütünlüğünü korur. Bu indirgeme reaksiyonu için glutatyon (GSH) zorunlu bir kofaktördür. GSH düzeylerindeki azalma GPX4 aktivitesinin bozulmasına yol açarak hücreyi lipid peroksidasyonuna dolayısıyla ferroptozise duyarlı hale getirir. GSH sentezi için gerekli sistenin hücreye alımı ise sistem Xc olarak bilinen sistin/glutamat antiport sistemi tarafından sağlanır. Bu sistem, SLC7A11 ve SLC3A2 olmak üzere iki alt birimden oluşur. Hücre içine alınan sistin, GSH biyosentezinde hız kısıtlayıcı bir öncü moleküldür. Dolayısıyla bu sistemdeki birimlerin inhibisyonu GSH düzeylerinde azalmaya dolayısıyla

ferroptotik duyarlılığın artmasına neden olur. Son yıllarda GPX4'ten bağımsız anti-ferroptoz mekanizmaları tanımlanmıştır. Bu mekanizmalardan biri ferroptoz inhibitör protein 1 (FSP1) olarak da adlandırılan apoptozis uyarıcı faktör 2 (AIFM2)'dir. GPX4 yokluğundan kaynaklanan ferroptozu karşı koruma sağlayabilir. FSP1, enzim kofaktörü adenosin difosfatın (NADPH) redüktaz tipini kullanarak ubiquinonu (CoQ10) ubiquinol (CoQ-H2) indirger ve ubiquinol, zarlardaki serbest lipid radikallerini doğrudan azaltabilen güçlü bir lipofilik serbest radikal yakalayıcı antioksidan görevi görür ve böylece kontrol edilemeyen lipid peroksidasyon reaksiyonlarını önler (Liu ve ark., 2025).

ROS homeostazının dengesizliği, proteinlerin doğru katlanmasını etkileyebilir ve ER stresine neden olabilir. Çalışmalar, ER stresinin kritik bir rol oynadığını ve ferroptozis ile diğer RCD tipleri arasındaki etkileşimlerde çapraz bağ olabileceğini göstermiştir. ER stresi genellikle hücrenin hayatta kalmasını sağlamak için ferroptozu negatif düzenleyen homeostatik bir koruyucu mekanizma olarak işlev görür. Sorafenib, sistem Xc'yi inhibe eder ve ER stresi ve ferroptozu indükler. UPR sırasında transmembran sinyal proteinlerinden biri olarak görev yapan PERK, aynı zamanda Nrf2'nin aktivasyonu ile de ilişkilidir. PERK'nin aşağı akış sinyaline ek olarak, IRE1 ve ATF4 de ferroptoz ve apoptozun sinyal etkileşiminde derinlemesine rol oynar. Pankreas duktal adenokarsinomu (PDAC) hücrelerinde, Erastin PERK'nin fosforilasyonunu indükler ve ATF4 ekspresyonunu artırır ve sistem Xc'yi ve GRP78'i transkripsiyonel olarak yukarı düzenler. GPX4 ile bir kompleks oluşturur, hücrel antioksidan kapasitesini korur ve ferroptozu inhibe eder (Zheng ve ark., 2023). HSPA5 geninin RNA müdahalesi ile susturulması veya ATF4 geninin nakavt edilmesi, Erastin kaynaklı ferroptozu önemli ölçüde artırır. Glioma hücrelerinde, dihidroartemisinin ile indüklenen ferroptoz sırasında PERK-ATF4-HSPA5 yolunun aktive olduğu gözlemlendi (Chen ve ark., 2019). Ayrıca, Erastin ile birlikte RSL3 ve ATF4 inhibitör uygulamasının glioma hücrelerinde ferroptozu daha da artırdığı bulundu (Chen ve ark., 2017).

Bununla birlikte, ER stresinin bazı durumlarda hücrel aktiviteyi engellemek için ferroptozis ile sinerjik olarak etki gösterebileceği de bildirilmiştir. Erastin, ER stresini indükler ve eIF2 α -ATF4 yolunu aktive eder ve CHOP ve katyon taşıma düzenleyici homolog 1 (CHAC1) genlerinin ifadesini artırır; bu da ER stresinin ferroptozis oluşumunda rol oynayabileceğini gösterir. Prostat kanseri hücrelerinde, CHAC1'in aşırı

ekspresyonu ile birlikte dosetaksel (DTX), GRP78 ve CHOP'un ekspresyonunu belirgin şekilde artırır, hücre içi lipid peroksidasyonunu artırırken GPX4 proteinini azaltır ve bu da hücre canlılığını önemli ölçüde engeller (He ve ark., 2021). Fare embriyonik fibroblastlarında, Erastin ve artesunat (ART), ER stresini indükler ve CHOP aracılığıyla PUMA'nın ekspresyonunu destekleyerek Erastin/ART ve TRAIL sinerjik öldürücü etkisini destekler (Hong ve ark., 2017). ART, ER stresini indükler ve PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP sinyal eksenini aracılığıyla PUMA ekspresyonunu destekler ve PUMA, ferroptoz ve apoptoz arasındaki sinerjik etkileşime katılır (Lee ve ark., 2018). İnsan bağırsak epitel hücrelerinde (IEC), hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak GRP78-PERK-ATF4-CHOP yolunun aktivasyonu ile birlikte demir ve lipid radikallerinin birikimi gözlemlenirken, PERK inhibisyonu ferroptozu önemli ölçüde engeller (Xu ve ark., 2020).

6. SONUÇ

Bu bölümde ele alınan veriler ve moleküler mekanizmalar ışığında, UPR'nin hücresel homeostazdaki bozulmaları nasıl algıladığı ve bu durumu hangi geri bildirim yolları ile düzenlediğinin anlaşılması büyük bir önem taşımaktadır. UPR'nin kanser, diyabet, nörodejenerasyon ve iskemi gibi patolojik durumlarda üstlendiği işlevsel esneklik, UPR'nin yalnızca hücre içi stres yönetiminde değil, aynı zamanda hücresel kaderin belirlenmesinde de merkezi bir rol üstlendiğini ortaya koymaktadır. ERS yanıtı ve buna eşlik eden UPR'nin moleküler düzeydeki karmaşıklığının daha iyi anlaşılması, yeni ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemli bir temel oluşturmaktadır.

Kaynaklar

- Adams, C.J., Kopp, M.C., Larburu, N., Nowak, P.R., Ali, M. M.U. (2019). Structure and Molecular Mechanism of ER Stress Signaling by the Unfolded Protein Response Signal Activator IRE1. *Front. Mol. Biosci.*, Sec. Protein Folding, Misfolding and Degradation, 6: 11. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00011>
- Ajoolabady, A., Lindholm, D., Ren, J. et al. (2022). ER stress and UPR in Alzheimer's disease: mechanisms, pathogenesis, treatments. *Cell Death Dis.* 13, 706. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05153-5>
- Bartoszewska, S., Sławski, J., Collawn, J.F. et al. (2023). Dual RNase activity of IRE1 as a target for anticancer therapies. *J. Cell Commun. Signal.* 17, 1145–1161. <https://doi.org/10.1007/s12079-023-00784-5>
- Bashir, S., Bandy, M., Qadri, O., Bashir, A., Hilal, N., Fatima, N., Rader, S., Fazili, K.M. (2021). The molecular mechanism and functional diversity of UPR signaling sensor IRE1. *Life Sciences.* 265,118740. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118740>
- Bertheloot, D., Latz, E., & Franklin, B. S. (2021). Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol.* 18(5), 1106–1121. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
- Bhat, T. A., Chaudhary, A. K., Kumar, S., O'Malley, J., Inigo, J. R., Kumar, R., Yadav, N., & Chandra, D. (2017). Endoplasmic reticulum-mediated unfolded protein response and mitochondrial apoptosis in cancer. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer.* 1867(1), 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.12.002>
- Bock, F. J., & Riley, J. S. (2023). When cell death goes wrong: inflammatory outcomes of failed apoptosis and mitotic cell death. *Cell Death Differ.* 30(2), 293–303. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-01082-0>
- Chen, D., Fan, Z., Rauh, M., Buchfelder, M., Eyupoglu, I. Y., & Savaskan, N. (2017). ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner. *Oncogene.* 36(40), 5593–5608. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.146>
- Chen, X., Shi, C., He, M., Xiong, S., & Xia, X. (2023). Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 8:352. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01570-w>

- Chen, Y., Mi, Y., Zhang, X., Ma, Q., Song, Y., Zhang, L., Wang, D., Xing, J., Hou, B., Li, H., Jin, H., Du, W., & Zou, Z. (2019). Dihydroartemisinin-induced unfolded protein response feedback attenuates ferroptosis via PERK/ATF4/HSPA5 pathway in glioma cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 38(1), 402. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1413-7>
- Corazzari M, Gagliardi M, Fimia GM, Piacentini M. (2017). Endoplasmic Reticulum Stress, Unfolded Protein Response, and Cancer Cell Fate. *Front Oncol.* 7:78. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00078>
- Cybulsky A. V. (2017). Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. *Nat Rev Nephrol.* 13(11), 681–696. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.129>
- de Mena, L., Lopez-Scarim, J., & Rincon-Limas, D.E. (2021). TDP-43 and ER Stress in Neurodegeneration: Friends or Foes?. *Front Mol Neurosci.* 25;14:772226. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.772226>
- Erzurumlu, Y. (2022). Katlanmamış Protein Yanıtı Sinyal Yoluğunun IRE1 α Koluğun Baskılanmasının PANC-1 Pankreatik Duktal Adenokarsinoma Hücrelerinin Tümörijenik Özellikleri Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 13(1):11-18. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.1003140>
- He, J., Zhou, Y. & Sun, L. (2024). Emerging mechanisms of the unfolded protein response in therapeutic resistance: from chemotherapy to Immunotherapy. *Cell Commun Signal.* 22, 89. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01438-0>
- He, S., Zhang, M., Ye, Y., Zhuang, J., Ma, X., Song, Y., & Xia, W. (2021). ChaC glutathione specific γ -glutamylcyclotransferase 1 inhibits cell viability and increases the sensitivity of prostate cancer cells to docetaxel by inducing endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *Exp Ther Med.* 22(3), 997. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10429>
- Hong, S. H., Lee, D. H., Lee, Y. S., Jo, M. J., Jeong, Y. A., Kwon, W. T., Choudry, H. A., Bartlett, D. L., & Lee, Y. J. (2017). Molecular crosstalk between ferroptosis and apoptosis: emerging role of ER stress-induced p53-independent PUMA expression. *Oncotarget.* 8(70), 115164–115178. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23046>

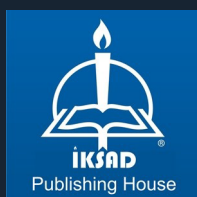
- Høyer-Hansen, M., & Jäätelä, M. (2007). Connecting endoplasmic reticulum stress to autophagy by unfolded protein response and calcium. *Cell Death Differ.* 14(9), 1576–1582. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402200>
- Huang, W., Gong, Y., & Yan, L. (2023). ER Stress, the Unfolded Protein Response and Osteoclastogenesis: A Review. *Biomolecules*.13(7), 1050. <https://doi.org/10.3390/biom13071050>
- Hwang, J., & Qi, L. (2018). Quality Control in the Endoplasmic Reticulum: Crosstalk between ERAD and UPR pathways. *Trends Biochem Sci.* 43(8), 593–605. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.06.005>
- Kapuy O. (2024). Mechanism of Decision Making between Autophagy and Apoptosis Induction upon Endoplasmic Reticulum Stress. *Int J Mol Sci.* 25(8), 4368. <https://doi.org/10.3390/ijms25084368>
- Karanasios, E., Walker, S. A., Okkenhaug, H., Manifava, M., Hummel, E., Zimmermann, H., Ahmed, Q., Domart, M. C., Collinson, L., & Ktistakis, N. T. (2016). Autophagy initiation by ULK complex assembly on ER tubulovesicular regions marked by ATG9 vesicles. *Nat Commun.* 7, 12420. <https://doi.org/10.1038/ncomms12420>
- Le Goupil, S., Laprade, H., Aubry, M., Chevet, E. (2024). Exploring the IRE1 interactome: From canonical signaling functions to unexpected roles. *J Biol Chem.* 300(4): 107169. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107169>
- Lee, Y. S., Kalimuthu, K., Park, Y. S., Luo, X., Choudry, M. H. A., Bartlett, D. L., & Lee, Y. J. (2020). BAX-dependent mitochondrial pathway mediates the crosstalk between ferroptosis and apoptosis. *Apoptosis.* 25(9-10), 625–631. <https://doi.org/10.1007/s10495-020-01627-z>
- Lee, Y. S., Lee, D. H., Choudry, H. A., Bartlett, D. L., & Lee, Y. J. (2018). Ferroptosis-Induced Endoplasmic Reticulum Stress: Cross-talk between Ferroptosis and Apoptosis. *Mol Cancer Res.* 16(7), 1073–1076. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0055>
- Lei Y, Yu H, Ding S, Liu H, Liu C, Fu R. (2024). Molecular mechanism of ATF6 in unfolded protein response and its role in disease. *Heliyon,* 10(5):e25937. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25937>
- Lei, G., Zhuang, L., & Gan, B. (2022). Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer. *Nature reviews. Cancer,* 22(7), 381–396. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00459-0>

- Li, W., Jin, K., Luo, J., Xu, W., Wu, Y., Zhou, J., Wang, Y., Xu, R., Jiao, L., Wang, T., & Yang, G. (2022). NF- κ B and its crosstalk with endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 988266. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.988266>
- Liang W, Qi W, Geng Y, Wang L, Zhao J, Zhu K, Wu G, Zhang Z, Pan H, Qian L, et al. (2021). Necroptosis activates UPR sensors without disrupting their binding with GRP78. *Proc Natl Acad Sci USA*, 118(39):e2110476118
- Lindholm, D., Korhonen, L., Eriksson, O., & Kōks, S. (2017) Recent Insights into the Role of Unfolded Protein Response in ER Stress in Health and Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 5:48. <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00048>
- Liu, X., Tuerxun, H., Zhao, Y., Li, Y., Wen, S., Li, X., & Zhao, Y. (2025). Crosstalk between ferroptosis and autophagy: broaden horizons of cancer therapy. *Journal of translational medicine*, 23(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-06059-w>
- Madden, E., Logue, S.E., Healy, S.J., Manie, S., & Samali, A. (2018). The role of the unfolded protein response in cancer progression: From oncogenesis to chemoresistance. *Biol. Cell*, 111, 1–17 <https://doi.org/10.1111/boc.20180005>
- McQuiston, A., ve Diehl, J.A. (2017). Recent insights into PERK-dependent signaling from the stressed endoplasmic reticulum. *F1000Res*, 6:1897. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12138.1>
- Moon, H. W., Han, H. G., & Jeon, Y. J. (2018). Protein Quality Control in the Endoplasmic Reticulum and Cancer. *International journal of molecular sciences*, 19(10), 3020. <https://doi.org/10.3390/ijms19103020>
- Nguyen, L.D., Nguyen, L.H., Dao, D.X., Hattori, T., Takarada-Iemata, M., Ishii, H., Tamatani, T., Kawasaki, H., Shinmyo, Y., Onoue, K., Yonemura, S., Zhang, J., Miyake, M., Oyadomari, S., Mori, K., Hori, O. (2025). Impact of ATF6 deletion on the embryonic brain development. *iScience*, 28(6):112569. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112569>

- Ojha, R. ve Amaravadi, R.K. (2017). Targeting the unfolded protein response in cancer. *Pharmacol Res*, 120:258-266. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.003>
- Oka, O.B.V. Pierre, A.S. Pringle, M.A. Tungkum, W., Cao, Z., Fleming B. (2022). Bulleid, Activation of the UPR sensor ATF6 α is regulated by its redox-dependent dimerization and ER retention by ERp18. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 119(12):e2122657119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2122657119>
- Ong, G., Ragetli, R., Mnich, K. et al.(2024). IRE1 signaling increases PERK expression during chronic ER stress. *Cell Death Dis.* 15, 276 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06663-0>
- Osowski, C.M., Urano, F. (2011). Measuring ER stress and the unfolded protein response using mammalian tissue culture system. *Methods Enzymol.* 2011;490:71-92. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385114-7.00004-0>.
- Read, A.,& Schröder, M. (2021).The Unfolded Protein Response: An Overview. *Biology (Basel)*, 29;10(5):384. <https://doi.org/10.3390/biology10050384>
- Rufo, N., Yang, Y., De Vleeschouwer, S., & Agostinis, P. (2022). The "Yin and Yang" of Unfolded Protein Response in Cancer and Immunogenic Cell Death. *Cells*, 11(18), 2899. <https://doi.org/10.3390/cells11182899>
- Senft, D., & Ronai, Z. A. (2015). UPR, autophagy, and mitochondria crosstalk underlies the ER stress response. *Trends in biochemical sciences*, 40(3), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.01.002>
- Siri, M., Dastghaib, S., Zamani, M., Rahmani-Kukia, N., Geraylow, K. R., Fakher, S., Keshvarzi, F., Mehrbod, P., Ahmadi, M., Mokarram, P., Coombs, K. M., & Ghavami, S. (2021). Autophagy, Unfolded Protein Response, and Neuropilin-1 Cross-Talk in SARS-CoV-2 Infection: What Can Be Learned from Other Coronaviruses. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5992. <https://doi.org/10.3390/ijms22115992>
- Siwecka, N., Rozpędek-Kamińska, W., Wawrzynkiewicz, A., Pytel, D., Diehl, J.A.,& Majsterek, I. (2021). The Structure, Activation and Signaling of IRE1 and Its Role in Determining Cell Fate. *Biomedicines*, 9(2):156. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020156>

- Spaan, C.N., Smit, W.L., van Lidth de Jeude, J.F. et al. (2019). Expression of UPR effector proteins ATF6 and XBP1 reduce colorectal cancer cell proliferation and stemness by activating PERK signaling. *Cell Death Dis.* 10, 490. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1729-4>
- Şahin, K.(2023). “Nörodejeneratif Hastalıklarda ER Stresi Ve Katlanmamış Protein Cevabı” Editör Ali Aslan. Sinir Bilimde Güncel Temel Kavramlar. İksad publishing house. Ankara. 243-263.
- Tam AB, Roberts LS, Chandra V, Rivera IG, Nomura DK, Forbes DJ, Niwa M. (2018). The UPR Activator ATF6 Responds to Proteotoxic and Lipotoxic Stress by Distinct Mechanisms. *Dev Cell*, 46(3):327-343.e7. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.04.023>
- Vincenz L, Jäger R, O'Dwyer M, Samali A. (2013). Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response: targeting the Achilles heel of multiple myeloma. *Mol Cancer Ther*, 12(6):831-43. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0782>
- Xu, M., Tao, J., Yang, Y., Tan, S., Liu, H., Jiang, J., Zheng, F., & Wu, B. (2020). Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis. *Cell death & disease*, 11(2), 86. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2299-1>
- Yan, M. M., Ni, J. D., Song, D., Ding, M., & Huang, J. (2015). Interplay between unfolded protein response and autophagy promotes tumor drug resistance. *Oncology letters*, 10(4), 1959–1969. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3508>
- Yu, X., Dang, L., Zhang, R., & Yang, W. (2024). Therapeutic Potential of Targeting the PERK Signaling Pathway in Ischemic Stroke. *Pharmaceuticals*, 17(3), 353. <https://doi.org/10.3390/ph17030353>
- Zhang, J., Guo, J., Yang, N., Huang, Y., Hu, T., & Rao, C. (2022). Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in liver injury. *Cell death & disease*, 13(12), 1051. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05444-x>
- Zhang, W. ve Cao, X. (2025). Unfolded protein responses in T cell immunity. *Front. Immunol, Sec. T Cell Biology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1515715>
- Zheng, X., Jin, X., Ye, F., Liu, X., Yu, B., Li, Z., Zhao, T., Chen, W., Liu, X., Di, C., & Li, Q. (2023). Ferroptosis: a novel regulated cell death participating in cellular stress response, radiotherapy, and

immunotherapy. *Experimental hematology & oncology*, 12(1), 65.
<https://doi.org/10.1186/s40164-023-00427-w>



ISBN: 978-625-378-341-9