DOI: 10.5281/zenodo.23880228

TIBBİ BİYOLOJİ ALANINDA GÜNCEL GELİŞMELER VE TEMATİK İNCELEMELER

Editor
Doç. Dr. Dilek Atik

Tıbbi Biyoloji Alanında Güncel Gelişmeler ve Tematik İncelemeler

Editör

Doç. Dr. Dilek Atik

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör

Doç. Dr. Dilek Atik

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ekim, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN

978-625-6634-36-7

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

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak, Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskitap@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1..... 5

Kanser Tanısı ve Hedefe Yönelik Tedavide Eksozomlar
Saime Sezer Sondaş
Nihan Bozkurt

BÖLÜM 2..... 19

Trombosit Fonksiyonlarının Moleküler Mekanizmaları ve Hastalıklarla İlişkisinin Değerlendirilmesi
Gülsel Ayaz

BÖLÜM 3..... 49

Atriyal Fibrilasyonda Elektriksel Yeniden Yapılanma ve Kateter Ablasyonu Sürecinde Mikrorna'ların Rolü
Alzahraa Zaieb
Ahu Soyocak

BÖLÜM 4..... 89

Multipl Skleroz ve Optik Nöritte Mikrorna'ların Patogenetik, Biyobelirteç ve Terapötik Rolü
Hande Akalan

BÖLÜM 5.....109

ER-Phagy: The Selective Autophagy Mechanism In Maintaining Endoplasmic Reticulum Homeostasis
Tuğçe Karadağ
Sacide Pehlivan

BÖLÜM 1

Kanser Tanısı ve Hedefe Yönelik Tedavide Eksozomlar

Saime Sezer Sondaş[1]
Nihan Bozkurt[2]

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD ORCID:0000-0002-7849-3445
[2] Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD,ORCID: 0000-0002-2283-0828

Giriş

Hücre dışı veziküllerin (Extracellular Vesicles - EV) homojen bir alt kümesi olan ekzosomlar, yaklaşık 30-150 nm çapında, lipid çift katmanlı zarla çevrili nano-boyutlu yapılardır. Endositotik yolak aracılığıyla hücre içinde intralümenal veziküller (ILV) olarak üretilen bu yapılar, çok veziküllü cisimciklerin (MVB, Multivesicular Bodies) plazma membranı ile füzyonu sonucunda hücre dışı ortama salınırlar (1,2). Ekzosomlar; protein, lipid, metabolit ve nükleik asit (mRNA, miRNA, lncRNA, ssDNA, dsDNA) gibi zengin bir biyoaktif kargoyu alıcı hücrelere taşıyarak hücreler arası iletişimde kritik bir rol oynar. Bu evrensel hücresel işlev, yalnızca normal fizyolojik süreçlerin ve doku homeostazının korunmasında değil; tümör mikroçevresinin yeniden şekillendirilmesi, anjiyogenez, invazyon, metastaz ve immün kaçış gibi kanser patogenezinin birçok aşamasında da işlev görmektedir (3). Dolayısıyla, kanser hücrelerinden salınan ekzosomların moleküler mekanizmalarının aydınlatılması, modern onkolojide yenilikçi tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır.

Ekzosomların Tarihçesi ve İşlevi

Ekzosomların keşfi, 1981 yılında Trams ve arkadaşları (4) tarafından hücre yüzeyinde saptanan eksorizom benzeri yapıların tanımlanmasına dayanmaktadır. Takip eden süreçte, 1987 yılında Johnstone ve ekibi (5), retikülositlerin olgunlaşması esnasında transferrin reseptörlerini taşıyan bu küçük vezikülleri izole etmeyi başarmış ve literatüre "Ekzosom" terimini kazandırmıştır (4,5).

Hücrelerin metabolik atıklarını uzaklaştıran basit çöp torbaları olarak görülen bu yapıların fonksiyonel önemi, 1996 yılında Raposo ve arkadaşlarının (6), B lenfosit kaynaklı ekzosomların antijen sunumu yoluyla T hücrelerini aktive edebildiğini göstermesiyle anlaşılmıştır (6). Son birkaç on yılda yürütülen kapsamlı araştırmalar, ekzosomların dendritik hücreler, epitel hücreleri ve tümör hücreleri dahil olmak üzere neredeyse tüm hücre tipleri tarafından salgılandığını; kan, idrar, tükürük ve anne sütü gibi tüm vücut sıvılarında stabil olarak bulunduğunu ortaya koymuştur (7,8).

Ekzosom Biyogenezi, Salınımı ve Hücresel Alımı

Ekzosom biyogenez süreci, moleküler yükün plazma zarı aracılığıyla hücre içine endositozuyla başlatılır ve ilk durak olan pleomorfik erken endozomda kargonun birincil sıralaması gerçekleştirilir. Erken endozom; geniş bağlantılar göstermesine rağmen Rab GTPazlarının (erken endozom belirteci Rab5) özel tamamlayıcı mekanizmaları sayesinde kimliğini koruyan vakuoler ve tübüler alanlardan oluşur. Bu aşamada geri dönüştürülecek yükler tübüler alanlar yoluyla uzaklaştırılıp geri dönüşüm endozomuna yönlendirilirken, bozunmaya veya ekzosomlaşmaya yönelik kargo merkezi vakuoler alanlarda yoğunlaşır. Zamanla endozomal membran bileşiminde meydana gelen değişikliklerle birlikte (örneğin

sfingomiyelinlerin seramidlere dönüşmesi ve Rab5'in Rab11/Rab7 ile yer değiştirmesi), membran içeri doğru kıvrılarak sitoplazmadan intralüminal boşluğa doğru tomurcuklanır ve intralüminal vezikülleri barındıran çoklu veziküler cisimler (MVB'ler / geç endozomlar) oluşur. Hücre çevresinden merkeze doğru ilerleyen ve tüm geri dönüşüm proteinlerini kaybeden bu olgun MVB'ler iki temel kaderden birini izler: Ya doğrudan füzyon, "öpüşme ve kaçma" mekanizması ya da Lizobisfosfatidik asit (LBPA) ve Lizozom İlişkili Membran Proteini (LAMP) içeren lizozomlarla birleşerek kargonun parçalanmasını sağlayan lizozomal bozunma yoluna girerler ya da plazma zarı ile kaynaşarak içerisindeki ILV'leri ekzosomlar halinde hücre dışı alana salgılarlar (9,10).

Endozomal Olgunlaşma ve Çok Veziküllü Cisimlerin (MVB) Şekillenmesi

Endozomal olgunlaşma, membran bileşimindeki dinamik değişimler ve spesifik protein geçişleri ile kontrol edilir. Bu süreçte membrandaki sfingomiyelinler yerini seramidlere bırakırken, erken endozom belirteci olan Rab5 proteinleri, geç endozomal trafiği ve matürasyonu yöneten Rab7 proteinleri ile yer değiştirir (10).

Olgunlaşma sırasında endozomal membran içe doğru tomurcuklanarak endozom lümeninde ILV'leri oluşturur. İçeriğinde spesifik kargolar barındıran bu ILV'lerin birikmesiyle, geç endozomlar MVB adını alan matür yapılara dönüşür. Olgunlaşan MVB'lerin iki temel kaderi vardır: Lizozom ile füzyona uğrayarak içeriklerinin degrade edilmesi veya plazma zarı ile kaynaşarak ILV'leri ekzosom formunda hücre dışı boşluğa salgılamasıdır (9).

Ekzosom Oluşumunun Moleküler Mekanizmaları

Ekzosomlar, hücre zarının yutulmasıyla oluşan erken endozomların moleküler materyalleri toplaması ve bunları ILV içeren MVB adı verilen geç endozomlara dönüştürmesiyle meydana gelir. Bu yapılar iki ana yolla oluşur; bunlardan ilki, protein komplekslerinin kargoları tanıyıp zarın tomurcuklanmasını sağlayarak ILV oluşturduğu ESCRT (Taşıma İçin Gerekli Endozomal Sıralama Kompleksi) bağımlı yoldur. İkinci yol ise ESCRT'den bağımsız olup, seramid üretimi veya tetraspanin proteinlerinin kümelenmesiyle gerçekleştirilir. Oluşum sürecini tamamlayan MVB'ler, mikrotübüller, moleküler motorlar ve Rab GTPaz (küçük GTPaz protein ailesi) gibi düzenleyici proteinlerin yardımıyla hücre zarına taşınır ve zarla kaynaşarak içerdikleri ILV'leri ekzosom olarak hücre dışına salarlar (11).

Ekzosom İzolasyon ve Karakterizasyon Yöntemleri

Hücre Dışı Vezikül İzolasyonunda Analitik Öncesi Değişkenler ve Standardizasyon

Hücre dışı veziküllerin izolasyon ve karakterizasyon süreçleri; kültür ortamı bileşenlerinden biyolojik sıvıların doğasına ve doku işleme metodolojilerine

kadar uzanan geniş bir analitik öncesi değişken spektrumundan doğrudan etkilenmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında kullanılan FBS (Fötal Sığır Serumu / Fetal Bovine Serum), trombosit lizatı veya büyüme faktörleri gibi takviyelerin içerdiği eksojen EV'ler ciddi bir kontaminasyon riski oluştururken; bu bileşenleri uzaklaştırmak için uygulanan ultrasantrifüj, teğetsel akış filtrasyonu ve açlık/aklimasyon stratejileri hücresel davranışı ve salınan EV bileşimini manipüle edebilmektedir. Benzer şekilde, plazma, idrar veya bronkoalveolar lavaj gibi karmaşık biyoakışkanlarda karşılaşılan yüksek viskozite, lipoproteinler ve üromodulin gibi kontaminantlar özgün ayırma protokollerini zorunlu kılmakta; donör kaynaklı biyolojik faktörler ile örnek işleme/saklama gibi teknik değişkenlerin eksiksiz raporlanmasını gerekmektedir. Son yıllarda ivme kazanan doku kaynaklı EV çalışmalarında ise mekanik bozulma veya dondurma süreçlerinde hasar gören hücrelerden salınan hücre içi veziküllerin (endozomlar vb.) ayrıştırılması en büyük metodolojik zorluğu oluşturmaktadır; bu durum, hücre bütünlüğünü koruyan nazik doku disosiasyonu, yoğunluk gradyanı saflaştırması ve negatif marker analizleri gibi katı MISEV (Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles - Hücre Dışı Vezikül Araştırmaları için Minimum Bilgi) kriterlerinin uygulanmasını ve belgelenmesini zorunlu kılmaktadır (12).

1. İzolasyon Teknolojileri ve Çalışma Prensipleri

EV'lerin biyolojik sıvılardan başarılı bir şekilde izole edilmesi, saflaştırılması ve depolanması; seçilen ampirik yöntemlerin yanı sıra örnek hazırlama optimizasyonuna doğrudan bağlıdır. İzolasyon öncesinde viskoziteyi azaltmak amacıyla örneklerin PBS ile seyreltilmesi ve hücresel kontaminasyonu önlemek için santrifüjle trombositlerin uzaklaştırılması kritik ilk adımlardır. İzole edilen EV'lerin morfolojik ve fonksiyonel bütünlüğünü korumak için, numunelerin yüzeylere yapışmasını engelleyen özel kaplarda, standart olarak −80 °C'de saklanması ve donma-çözülme döngülerinin en aza indirilmesi önerilmektedir (13).

A. Ultrasantrifüj (UC)

EV eldesinde en yaygın kullanılan diferansiyel ultrasantrifüj tekniği, boyut ve yoğunluğa göre zenginleştirme sağlasa da protein agregatları ve lipoprotein gibi kontaminasyonları tamamen dışlayamadığı için sıklıkla sükroz veya iyodiksanol yoğunluk gradyanlarıyla kombine edilir. Bununla birlikte, yerçekimi kuvvetiyle çalışan boyut dışlama (filtrasyon/kromatografi) yöntemleri vezikül deformasyonunu önlerken; antikor temelli immünoafinite teknikleri yüksek özgüllükte saf popülasyonlar sunmakta, teknik olarak daha pratik olan polimerik çöktürme ve yenilikçi mikroakışkan sistemler ise ek saflık analizleri gerektirmekle birlikte yüksek verimli alternatifler oluşturmaktadır (13).

B. Boyut Dışlama Kromatografisi (SEC)

Plazma kaynaklı veziküller yüksek klinik potansiyele sahip olsa da, plazmanın yüksek viskozitesi ve veziküllerle benzer boyut/yoğunluktaki lipoproteinlerin (HDL) varlığı, diferansiyel santrifüjleme gibi geleneksel yöntemlerle saf izolasyon yapılmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca, yüksek hızlı santrifüjleme işlemleri (örn. 100.000 X g) protein agregasyonuna ve vezikül kümelenmesine neden olmaktadır. Bu olumsuzlukları aşmak adına, trombosit araştırmalarında (jel filtrasyonu adıyla) ve daha önce serum, asit ile tükürük sıvılarında protein-vezikül ayrımını başarıyla sağlayan Boyut Dışlama Kromatografisi (SEC), insan plazmasından veziküllerin hızlı, basit ve temiz bir şekilde izole edilmesi için güçlü ve yenilikçi bir alternatif sunmaktadır (14).

C. İmmünoafinite Yakalama

Bu yöntem, ekzosom membran yüzeyinde spesifik olarak eksprese edilen antijenlerin (CD9, CD63, CD81 tetraspaninleri veya epithelial cell adhesion molecules- epitel hücre yapışma molekülleri (EpCAM) gibi tümör belirteçleri), monoklonal antikor kaplı yüzeyler veya manyetik boncuklar tarafından yüksek özgüllükle tanınması prensibine dayanır. Bu kapsamda yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, lateks boncuklar, ticari streptavidin manyetik boncuklar ve submikron boyutlu süperparamanyetik boncuklar antikoru ile fonksiyonelleştirilip bloke edilerek belirlenen konsantrasyonda numuneyle inkübe edilir. Santrifüj veya manyetoforez ile ayrıştırılıp yıkanan bu immünoboncuk kompleksleri, doğrudan Laemmli tamponunda kaynatılarak Western Blot analizine tabi tutulabilmekte ya da primer/sekonder antikor ve HRP (Horseradish Peroxidase / Yaban Turpu Peroksidaz**)** substratı eşliğinde ile durdurularak boncuk tabanlı ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi) protokolüyle 450 nm'de kolorimetrik olarak ölçülebilmektedir (15).

D. Mikroakışkan Çip Teknolojileri

Hücre dışı veziküllerin geleneksel yöntemlerle izole edilmesindeki zorluklar, mikroakışkan çip teknolojilerinin gelişimiyle aşılmaktadır. Özellikle boyuta dayalı ayrımda öne çıkan bu mikro-sistemler, membran filtreli sandviç düzenekler veya nano ölçekli yanal yer değiştirme (DLD) dizileri kullanarak, tam kan gibi karmaşık biyolojik örneklerden EV'leri dakikalar içinde yüksek saflıkla ayrıştırabilmektedir. Sıvı biyopsi süreçlerinde minimal invaziv, hızlı ve tekrarlanabilir sonuçlar sunan bu çipler; yüksek basınç gereksinimi gibi teknik kısıtlamalarına rağmen, kanser izleme ve moleküler karakterizasyon çalışmalarında yeni nesil analitik platformlar olarak klinik potansiyele yüksek çözümler sağlamaktadır (16).

2. Ekzosom Karakterizasyon Standartları

A. Nano-parçacık Takip Analizi (NTA)

Geleneksel olarak veziküllerin analizinde kullanılan elektron mikroskobu, Western blot, ELISA, akış sitometrisi, atomik kuvvet mikroskobu ve dinamik ışık saçılması (DLS) gibi yöntemlerin her biri; örnek hazırlama zorluğu, düşük nicel doğruluk, küçük vezikülleri tespit edememe veya farklı boyuttaki vezikülleri ayıramama gibi önemli sınırlamalara sahiptir. Bu sorunların aşılması amacıyla geliştirilen nanopartikül izleme analizi (NTA, Nanoparticle Tracking Analysis), sıvı ortamdaki nanopartikülleri gerçek zamanlı olarak görüntüleyip Brown hareketlerini izleyerek her bir vezikülün boyutunu ve konsantrasyonunu doğrudan hesaplayabilen, hızlı ve güvenilir bir analiz yöntemi sunmaktadır (17).

NTA, yenilikçi bir sistemdir ve yaklaşık 30 ila 1.000 nanometre arasındaki parçacıkların boyutlandırılmasında kullanılır; ancak alt tespit limiti nanopartiküllerin kırılma indeksine göre değişiklik gösterir. Bu teknoloji, lazer ışık saçılım mikroskobunu çözeltideki nanopartiküllerin görünür hale getirilmesini ve kaydedilmesini sağlayan bir kamera sistemiyle birleştirir. Ardından NTA yazılımı, sıvı içindeki rastgele hareketler altında hareket eden her bir nanopartikülü ayrı ayrı tanımlayıp takip etmeyi sağlar (18).

B. Western Blotting (WB)

Geleneksel Western blotlama, hücre dışı vezikül içeren preparatlarda tetraspaninler (CD9, CD63, CD81, CD82), MHC molekülleri, MFGE8 (laktadherin) ile Tsg101, Alix, stres proteinleri veya sitoiskelet proteinleri (aktin, tübülin) gibi sitoplazmik belirteçlerin varlığını göstermek ve analiz edilen proteinlerin kaynak hücrelere kıyasla zenginleşip zenginleşmediğini belirlemek için popüler bir yöntemdir. Bununla birlikte, tek başına Western blotlama EV miktarını belirlemek için uygun olmadığı gibi, tespit edilen proteinlerin kesin olarak EV kökenli olduğunu kanıtlamaz veya kirleticilerin yokluğunu garanti etmez. Özellikle biyolojik sıvılarda (toplu kaynak hücre tespiti zor olduğundan) bu analiz daha karmaşıkken, hücre kültürü ortamlarında EV örnekleri ile kaynak lizatların yan yana yüklenmesiyle hücre eşdeğeri miktarlarda karşılaştırma kolayca yapılabilir. Popülasyon düzeyinde analiz sunan diğer yöntemler arasında uygun negatif kontrollerle kullanılan akış sitometrisi, 37 farklı antikor taşıyan boncuk dizileri gibi çoklu (multiplex) analiz yaklaşımları, floresan tarama, yüzey plazmon rezonansı ve çok sayıda proteinin eş zamanlı parmak izi tipi değerlendirmesine olanak tanıyan kütle spektrometrisi yer almaktadır. Yakın gelecekte tanısal amaçlar için salgılanan EV'lerin miktarına ve türüne odaklanan yeni cihazların ticari olarak sunulması beklenirken, buradaki temel zorluk, yeni cihazların kargo içeriğinin (RNA ve protein) profil analizine izin verecek yeterli miktarda ve saflıkta spesifik EV izolasyonu sağlayıp sağlayamayacağıdır (12, 13).

Kanser Tanısı ve Takibinde Ekzosomal Belirteçler

Ekzosomlar köken aldıkları hücreye özgü olarak Rab GTPazlar, Alix, Tsg101, tetraspaninler (CD9, CD63, CD81), ısı şok proteinleri (Hsp70, Hsp90) ve EpCAM gibi yüzey proteinleri taşırlar. Bu protein profili, biyolojik sıvıların analizine dayanan "sıvı biyopsi" yaklaşımları için güçlü biyobelirteç panelleri sunar. Son yıllarda geliştirilen mikroakışkan çip teknolojileri (ExoChip, ExoScreen, ExoSearch vb.), geleneksel ultrasantrifüj yöntemlerinin getirdiği zaman kaybı ve düşük verimlilik gibi kısıtlamaları aşarak, ekzosomların klinik ortamlarda hızlı, hassas ve yüksek tekrarlanabilirlikle izole edilmesine olanak tanımaktadır (3).

Kanser Biyobelirteci Olarak Ekzosomal Yüzey Proteinleri

Meme Kanseri

Meme kanseri, yüksek tümör içi heterojenlik gösteren ve erken evre teşhisi hayati önem taşıyan bir malignitedir. Rutin mamografi taramaları ve ardından uygulanan invaziv doku biyopsileri hasta için konforsuz olabildiği gibi tümörün moleküler dinamiklerini anlık olarak yansıtmada yetersiz kalmaktadır. Sıvı biyopsi kapsamında dolaşımdaki ekzosomların analizi, kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları için invaziv olmayan bir alternatif sunmaktadır (19). Özellikle serbest haldeki tümör kaynaklı miRNA'lar dolaşımda RNazlar tarafından hızla parçalanırken, ekzosom lipid çift katmanı içinde korunan miRNA'lar (örn. miR-21) yüksek stabilite göstererek tanısal güvenilirliği artırmaktadır (20).

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin birincil nedenidir. En yaygın form olan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK); adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gibi farklı histolojik alt tiplere ayrılır. Günümüzde bu alt tiplerin mutasyonel profilleri (EGFR, ALK, ROS1) ve tedavi algoritmaları (hedefe yönelik akıllı ilaçlar ve immünoterapiler) tamamen farklılık göstermektedir (21).

Hastalığın sinsi seyri ve doku biyopsilerinin pnömotoraks (akciğer çökmesi) gibi riskler barındırması, erken tanı için likit biyopsiyi zorunlu kılmaktadır. Serum kaynaklı ekzosomlarda saptanan CD91 proteininin, karsinoembriyonik antijen (CEA) ile kombine edilerek kullanılması, akciğer adenokarsinomu hastalarını sağlıklı bireylerden ve benign inflamatuar durumlardan (interstisyel pnömoni) yüksek özgüllükle ayırt edebilen güçlü bir sandviç-ELISA biyobelirteç platformu sağlamıştır (22,23).

Kolorektal Kanser (CRC)

Kolorektal kanser (CRC)'de malign dönüşüm, anjiyogenez ve metastaz süreçleri tümör mikroçevresi ile kurulan parakrin sinyalleşmeye bağımlıdır. CRC

hücrelerinden salınan ekzosomlar, çevre stromal ve immün hücreleri manipüle ederek pro-tümöral bir niş oluşturur (24).

Yeni nesil sekanslama (NGS) teknolojilerinin hassasiyetinin artmasıyla birlikte, CRC hastalarının serum ekzosomlarında let-7a, miR-1229, miR-1246, miR-150, miR-21, miR-223, miR-23a, miR-15b ve miR-31'den oluşan spesifik bir miRNA panelinin aşırı ifade edildiği, sağlıklı bireylerde ise bu seviyelerin saptanamayacak kadar düşük olduğu gösterilmiştir. Bu panel, ortalama riskli popülasyonlarda invaziv olmayan bir kolorektal kanser tarama testi potansiyeli taşımaktadır (25).

Karaciğer Kanseri (Hepatosellüler Karsinom - HCC)

Hepatosellüler karsinom (HCC), semptom vermeden ilerleyen ve sıklıkla ileri evrelerde tanı alan ölümcül bir malignitedir. Klinik pratikte kullanılan alfa-fetoprotein (AFP) belirteci, erken evre HCC hastalarının yaklaşık %50'sinde negatif sonuç verdiğinden yetersiz kalmaktadır (26).

HCC patogenezinde viral ajanlar (HBV, HCV) ve hepatositler arasındaki iletişim ekzosomlar vasıtasıyla yürütülür. HCC hücrelerinden salınan ekzosomlar, içerdikleri miR-21, miR-122 ve lncRNA-ATB gibi nükleik asitler ile G3BP ve HMGB1 GO protein yükleri sayesinde çevre dokuyu transforme eder. Bu spesifik kargolar, AFP-negatif hastaların erken evrede yakalanması ve sorafenib gibi hedefe yönelik ajanlara karşı gelişen ilaç direncinin takibinde kritik biyobelirteç adaylarıdır (11).

Kanser İlerlemesi ve Metastazında Ekzosomların Rolü

Tümör mikroçevresindeki hipoksi, besin kıtlığı ve laktat birikimine bağlı gelişen asidik pH ($\approx$ 6.5), Darwinci bir seçilim baskısı yaratarak agresif klonların öne çıkmasını sağlar. Hücresel bir adaptasyon mekanizması olarak, asidik stres altındaki tümör hücrelerinin fizyolojik pH'a (7.4) kıyasla çok daha yüksek miktarda ekzosom salgıladığı doğrulanmıştır (27). Bu malign ekzosomlar, uzak organlarda metastaz öncesi niş (pre-metastatic niche) oluşturarak mezenkimal kök hücreleri tümör destekleyici fenotiplere dönüştürür.

Örneğin, meme kanseri hastalarından izole edilen ekzosomların in vivo fare modellerinde doğrudan karsinogenezi tetiklediği saptanırken, prostat kanseri ekzosomlarının ise adipoz kaynaklı kök hücreleri transforme edebildiği görülmüştür (7). Ayrıca, asidik koşullarda salınan ekzosomların yüzeyinde Karbonik Anhidraz IX (CA IX) gibi pH düzenleyici enzimlerin ekspresyonu artmaktadır ve bu durum tümör asiditesinin takibinde non-invaziv bir marker işlevi görmektedir. Kanser hücreleri ayrıca, uzun kodlamayan bir RNA olan ucRNATUC339 kargosunu ekzosomlar aracılığıyla aktararak alıcı hücrelerde proliferasyon genlerini up-regüle etmekte, siRNA ile yapılan TUC339 inhibitör uygulamaları ise bu tümöral büyümeyi belirgin şekilde baskılamaktadır (7).

Kanser Tedavisinde Ekzosomlar ve Hedefe Yönelik Nano-Taşıyıcı Sistemler

Nanoteknoloji, protein mühendisliği ve malzeme bilimindeki gelişmeler sayesinde nano ölçekli hedefleme yaklaşımları geliştirerek kanser teşhis ve tedavisinde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Klinik kullanım için onaylanmış birkaç terapötik nano taşıyıcı bulunsa da, bugüne kadar kanser hücrelerini seçici olarak bağlayıp hedefleyebilen moleküllere sahip çok az sayıda klinik onaylı nano taşıyıcı geliştirilebilmiştir (28).

Geleneksel sentetik ilaç dağıtım sistemleri ve lipozomlar; toksisite, immünojenite, düşük biyoyararlanım ve spesifik olmayan hedefleme gibi ciddi klinik engellerle karşılaşırken, ekzosomlar doğal kararlılıkları, yüksek biyouyumlulukları ve biyomembranları aşma yetenekleriyle öne çıkarlar. Yapılarındaki asimetrik lipid bileşimi ve fonksiyonel membran proteinleri sayesinde hedef hücrelerle mükemmel bir uyumla etkileşime giren bu doğal nanotaşıyıcılar, kanserli dokulara hedefe yönelik ilaç ve terapötik yük taşınmasında üstün bir etkinlik sergilerler. Hem içerdikleri moleküler yükler sayesinde kanser tanısında kritik birer klinik biyobelirteç rolü üstlenen hem de tedavi süreçlerinde lipid nanopartiküllere oranla daha güvenli ve seçici birer ajan olan ekzosomlar, modern onkolojide yeni nesil akıllı nano-dağıtım sistemlerinin yükselen yıldızı konumundadır (29).

Ekzosom Bazlı Biyomimetik Nanotaşıma Sistemleri İçin Hedefleme Stratejileri

Ekzosom bazlı hedefleme stratejileri; tümörlerdeki doğal birikimi kullanan pasif, ligand ve antikor gibi yüzey mühendisliği veya genetik mühendislik yöntemleriyle seçici alımı artıran aktif ve ekzosomların kendi köken hücrelerine geri dönmesini sağlayan homotipik yaklaşımlar olarak sınıflandırılır. Ayrıca, ekzomal membranları sentetik nanopartikül çekirdekleriyle birleştiren hibrit stratejiler, ekzosomların bağışıklık sisteminden kaçma yeteneğini korurken sentetik sistemlerin yapısal ayarlanabilirliğini de sisteme kazandırır (30).

Ekzosomlar ve Sentetik Nanotaşıyıcılar: Karşılaştırmalı Avantajlar ve Sınırlamalar

Endojen veziküller olan ekzosomlar; yüksek biyouyumluluk, düşük immünojenite, hücreye özgü hedefleme ve kan-beyin bariyeri gibi biyolojik engelleri aşma yetenekleriyle geleneksel sentetik nanotaşıyıcılara (lipozom, LNP vb.) karşı belirgin avantajlar sunar. Buna karşılık sentetik taşıyıcılar, ölçeklenebilir büyük üretim hatları ve standart ürün kalitesi sağlarken; ekzosomlar düşük üretim verimi ve partiler arası heterojenlik sınırlamalarıyla karşılaşır.

Bu nedenle iki platform rakip değil, tamamlayıcı olarak görülmelidir. Ekzosomların biyolojik üstünlüklerini sentetik malzemelerin ölçeklenebilirliği

ile harmanlayan hibrit ve biyomimetik stratejiler; hedefli dağıtım, RNA stabilitesi ve güvenlik optimizasyonunu artırarak yeni nesil kanser nanomedikal ilaçları için en umut vadeden yönelimi temsil etmektedir (31).

Ekzosomlar ve Kanserde İlaç Direnci

Kemoterapötik ve biyolojik ajanlara karşı gelişen direnç mekanizmaları, ekzosomal kargo transferiyle duyarlı hücrelere yatay olarak aktarılabilmektedir. Dirençli hücreler, miR-365 veya lncRNA-ARSR gibi spesifik nükleik asitleri hassas hücrelere taşıyarak sinyal yollarını yeniden programlar. Hücresel düzeyde ise kanser hücreleri, kemoterapötik ilaçları doğrudan ekzosomların içine paketleyip hücre dışına pompalayarak (drug efflux) hücre içi ilaç konsantrasyonunu düşürürler. Benzer şekilde, meme kanserinde ekzosomların yüzeyindeki reseptörler vasıtasıyla anti-HER2 monoklonal antikoru olan trastuzumabı bağlayıp nötralize ettiği ve ilacın terapötik etkinliğini bloke ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, hipoksik mikroçevredeki kanserle ilişkili fibroblastlar (CAF) ve makrofajlar, salgıladıkları ekzosomlar ile tümör hücrelerinin anti-PD-1 gibi immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı direnç kazanmasını destekler (31).

Sonuç ve Klinik Perspektif

Sıvı biyopsilerdeki heterojen ekzosom havuzundan kansere özgü vezikülleri ayırt etmek metodolojik bir zorluk olmaya devam etse de, ekzosomal kargoların kanser dışı patolojilerdeki klinik değeri giderek daha fazla netleşmektedir. Ekzosomlar; viral/bakteriyel invazyonlar, nörodejeneratif bozukluklar (Alzheimer, Parkinson) ile kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi kronik hastalıklarda hücresel disfonksiyonun erken göstergeleridir (32).

Bu bağlamda, metabolik sendrom, intoksikasyon veya malnütrisyon durumlarında değişen ekzosomal kargoların incelenmesi, hem genel metabolik homeostazın izlenmesini sağlayacak hem de kanser biyobelirteçlerinin özgüllük sınırlarını belirleyerek klinik yanılgıların önüne geçecektir.

KAYNAKÇA

1. Osaki, M., & Okada, F. (2019). Exosomes and their role in cancer progression. *Yonago Acta Medica*, *62*(2), 182–190. https://doi.org/10.33160/yam.2019.06.002

2. Liu, Y., Shi, K., Chen, Y., Wu, X., Chen, Z., Cao, K., Tao, Y., Chen, X., Liao, J., & Zhou, J. (2021). Exosomes and their role in cancer progression. *Frontiers in Oncology*, *11*, Article 639159. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.639159

3. Soung, Y. H., Ford, S., Zhang, V., & Chung, J. (2017). Exosomes in cancer diagnostics. *Cancers*, *9*(1), Article 8. https://doi.org/10.3390/cancers9010008

4. Trams, E. G., Lauter, C. J., Salem, N., Jr., & Heine, U. (1981). Exfoliation of membrane ectoenzymes in the form of micro-vesicles. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, *645*(1), 63–70. https://doi.org/10.1016/0005-2736(81)90512-5

5. Johnstone, R. M., Adam, M., Hammond, J. R., Orr, L., & Turbide, C. (1987). Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *Journal of Biological Chemistry*, *262*(19), 9412–9420.

6. Raposo, G., Nijman, H. W., Stoorvogel, W., Liejendekker, R., Harding, C. V., Melief, C. J., & Geuze, H. J. (1996). B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *The Journal of Experimental Medicine*, *183*(3), 1161–1172. https://doi.org/10.1084/jem.183.3.1161

7. Xu, W., Yang, Z., & Lu, N. (2016). From pathogenesis to clinical application: Insights into exosomes as transfer vectors in cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *35*, Article 156. https://doi.org/10.1186/s13046-016-0429-5

8. Schur, N., Samman, L., Shah, M., Dukharan, V., Stegura, C., Broughton, L., & Schlesinger, T. (2025). Exosomes: Historical evolution and emerging roles in dermatology. *Journal of Cosmetic Dermatology*, *24*(1), e16769. https://doi.org/10.1111/jocd.16769

9. Woodman, P. G., & Futter, C. E. (2008). Multivesicular bodies: Co-ordinated progression to maturity. *Current Opinion in Cell Biology*, *20*(4), 408–414. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2008.04.001

10. Krylova, S. V., & Feng, D. (2023). The machinery of exosomes: Biogenesis, release, and uptake. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(2), Article 1337. https://doi.org/10.3390/ijms24021337

11. Wang, H., Lu, Z., & Zhao, X. (2019). Tumorigenesis, diagnosis, and therapeutic potential of exosomes in liver cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, *12*, Article 133. https://doi.org/10.1186/s13045-019-0806-6

12. Théry, C., Witwer, K. W., Aikawa, E., Alcaraz, M. J., Anderson, J. D., Andriantsitohaina, R., Antoniou, A., Arab, T., Archer, F., Atkin-Smith, G. K., Ayre, D. C., Bach, J. M., Bachurski, D., Baharvand, H., Balaj, L., Baldacchino, S., Bauer, N. N., Baxter, A. A., Bebawy, M., ... Zvec, M. (2018). Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of Extracellular Vesicles*, *7*(1), Article 1535750. https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750

13. Witwer, K. W., Buzás, E. I., Bemis, L. T., Bora, A., Lässer, C., Lötvall, J., Nolte-'t Hoen, E. N., Piper, G. M., Sivaraman, S., Skog, J., Théry, C., Wauben, M. H., & Hochberg, F. (2013). Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. *Journal of Extracellular Vesicles*, *2*(1), Article 20360. https://doi.org/10.3402/jev.v2i0.20360

14. Böing, A. N., van der Pol, E., Grootemaat, A. E., Coumans, F. A., Sturk, A., & Nieuwland, R. (2014). Single-step isolation of extracellular vesicles by size-exclusion chromatography. *Journal of Extracellular Vesicles*, *3*(1), Article 23430. https://doi.org/10.3402/jev.v3.23430

15. Zarovni, N., Corrado, A., Guazzi, P., Zocco, D., Lari, E., Radano, G., ... Chiesi, A. (2015). Integrated isolation and quantitative analysis of exosome shuttled proteins and nucleic acids using immunocapture approaches. *Methods*, *87*, 46–58. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.05.028

16. Shao, H., Im, H., Castro, C. M., Breakefield, X., Weissleder, R., & Lee, H. (2018). New technologies for exosome analysis. *Chemical Reviews*, *118*(4), 1917–1950. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00534

17. Dragovic, R. A., Gardiner, C., Brooks, A. S., Tannetta, D. S., Redman, C. W., Sargent, I. L., ... Harrison, P. (2011). Sizing and phenotyping of cellular vesicles using Nanoparticle Tracking Analysis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, *7*(6), 780–788. https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.04.003

18. Filipe, V., Hawe, A., & Jiskoot, W. (2010). Critical Evaluation of Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) by NanoSight for the Measurement of Nanoparticles and Protein Aggregates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *27*(5), 2207–2220. https://doi.org/10.1007/s11095-010-0073-2

19.Freitas, A. J. A., Causin, R. L., Varuzza, M. B., Calfa, S., Hidalgo Filho, C. M. T., Komoto, T. T., Souza, C. P., & Marques, M. M. C. (2022). Liquid biopsy as a tool for the diagnosis, treatment, and monitoring of breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(17), Article 9952. https://doi.org/10.3390/ijms23179952

20. Hong, F., Li, N., Feng, Z., Zheng, Y., Zhu, C., & Zhang, F. (2023). Exosomal microRNAs as novel diagnostic biomarkers in breast cancer: A systematic evaluation and meta-analysis. *Asian Journal of Surgery*, *46*(11), 4727–4736. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2023.05.115

21. Li, W., Liu, J. B., Hou, L. K., Yu, F., Zhang, J., Wu, W., Tang, X. M., Sun, F., Lu, H. M., Deng, J., Bai, J., Li, J., Wu, C. Y., Lin, Q. L., Lv, Z. W., Wang, G. R., Jiang, G. X., Ma, Y. S., & Fu, D. (2022). Liquid biopsy in lung cancer: Significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Molecular Cancer*, *21*, Article 25. https://doi.org/10.1186/s12943-022-01505-z

22.Hsu, M. T., Wang, Y., & Tseng, Y. J. (2022). Exosomal proteins and lipids as potential biomarkers for lung cancer diagnosis, prognosis, and treatment. *Cancers*, *14*(3), Article 732. https://doi.org/10.3390/cancers14030732

23. Maqsood, Q., Sumrin, A., Saleem, Y., Wajid, A., & Mahnoor, M. (2024). Exosomes in cancer: Diagnostic and therapeutic applications. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, *18*, Article 11795549231215966. https://doi.org/10.1177/11795549231215966

24. Mannavola, F., Salerno, T., Passarelli, A., Tucci, M., Internò, V., & Silvestris, F. (2019). Revisiting the role of exosomes in colorectal cancer: Where are we now? *Frontiers in Oncology*, *9*, Article 521. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00521

25. Palmirotta, R., Lovero, D., Cafforio, P., Felici, C., Mannavola, F., Pellè, E., ... Silvestris, F. (2018). Liquid biopsy of cancer: A multimodal diagnostic tool in clinical oncology. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *10*, Article 1758835918794630. https://doi.org/10.1177/1758835918794630

26. Zhu, M., Gao, Y., Zhu, K., Yuan, Y., Bai, H., & Meng, L. (2024). Exosomal miRNA as biomarker in cancer diagnosis and prognosis: A review. *Medicine*, *103*(42), Article e40082. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000040082

27. Logozzi, M., Mizzoni, D., Di Raimo, R., & Fais, S. (2020). Exosomes: A source for new and old biomarkers in cancer. *Cancers*, *12*(9), Article 2566. https://doi.org/10.3390/cancers12092566

28. Peer, D., Karp, J. M., Hong, S., Farokhzad, O. C., Margalit, R., & Langer, R. (2007). Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*, *2*(12), 751–760. https://doi.org/10.1038/nnano.2007.387

29. Tenchov, R., Sasso, J. M., Wang, X., Liaw, W. S., Chen, C. A., & Zhou, Q. A. (2022). Exosomes—nature's lipid nanoparticles, a rising star in drug delivery and diagnostics. *ACS Nano*, *16*(11), 17802–17846. https://doi.org/10.1021/acsnano.2c08774

30. AlRamadneh, T. N., Aditya, F. A., Abdulsahib, W. K., Jasim, I. K., Malathi, H., Nayak, P. P., Anand, D. A., Mukherjee, G., Sinha, A., & Hayitova, M. (2026). Exosomes serve as natural nanocarriers targeting cancer stem cells

to advance precision oncology. *Discover Oncology*, *17*(1), Article 599. https://doi.org/10.1007/s12672-026-04748-0

31. Zhu, L., Sun, H. T., Wang, S., Huang, S. L., Zheng, Y., Wang, C. Q., Hu, B. Y., Qin, W., Zou, T. T., Fu, Y., Shen, X. T., Zhu, W. W., Geng, Y., Lu, L., Jia, H. L., Qin, L. X., & Dong, Q. Z. (2020). Isolation and characterization of exosomes for cancer research. *Journal of Hematology & Oncology*, *13*, Article 152. https://doi.org/10.1186/s13045-020-00987-y

32. LeBleu, V. S., & Kalluri, R. (2020). Exosomes as a multicomponent biomarker platform in cancer. *Trends in Cancer*, *6*(9), 767–774. https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.03.007

BÖLÜM 2

Trombosit Fonksiyonlarının Moleküler Mekanizmaları ve Hastalıklarla İlişkisinin Değerlendirilmesi

Gülsel Ayaz[1]

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD
ORCID: 0000-0003-3085-232X

1.Giriş

Trombositler, kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alan, primer hemostazdaki temel görevlerinin yanı sıra damar bütünlüğünün korunması, doku onarımı, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi ve bağışıklık modülasyonunda da önemli rol oynayan kan hücreleridir. Küçük boyutlarına rağmen trombositler; α-granüller, yoğun granüller, lizozomlar, mitokondriler ve fonksiyonel proteinlerden zengin sitoplazmaları sayesinde yüksek derecede özelleşmiş yapılardır.

Trombosit membranında bulunan adezyon, agonist ve immün reseptörler; damar hasarı veya inflamatuvar uyarılarla karşılaşıldığında karmaşık hücre içi sinyal ağlarını aktive eder. Bu süreçler trombosit adezyonu, şekil değişikliği, granül salınımı ve agregasyon ile sonuçlanır. Salınan ADP, tromboksan A_2, büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler, hemostatik yanıtı güçlendirmenin yanı sıra endotel hücreleri, lökositler ve diğer dolaşım hücreleriyle etkileşime girerek vasküler ve immün süreçleri düzenler.

Bununla birlikte, trombosit aktivasyonunun aşırı, yetersiz veya düzensiz olması çeşitli hastalıkların patogenezine katkıda bulunabilir. Artmış trombosit reaktivitesi aterotromboz, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, inme, kronik inflamasyon ve kanser metastazı ile ilişkilendirilirken; kalıtsal veya edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları kanama eğilimine yol açabilmektedir. Bu nedenle trombosit fonksiyonlarının güvenilir yöntemlerle değerlendirilmesi, hastalık mekanizmalarının anlaşılması ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Antiplatelet tedaviler günümüzde özellikle aterotrombotik olayların önlenmesinde yaygın olarak kullanılmakta; aspirin, $P2Y_{12}$ reseptör inhibitörleri ve diğer hedefe yönelik ajanlarla trombosit sinyallemesinin düzenlenmesi amaçlanmaktadır. Ancak trombosit yanıtındaki bireyler arası değişkenlik, daha seçici ve etkili tedavi stratejilerine duyulan gereksinimi göstermektedir. Bu bölümde trombositlerin yapısal özellikleri, aktivasyon ve agregasyona temel oluşturan moleküler mekanizmaları, trombosit fonksiyonlarının değerlendirme yöntemleri ve hastalıklarla ilişkileri; ayrıca güncel terapötik yaklaşımlar bağlamında ele alınacaktır.

1.1. Trombosit Aktivasyonu ve Agregasyonun Temel Mekanizmaları

Damar endoteli sağlamken nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (PGI_2) gibi inhibitör mediyatörler trombositleri inaktif durumda tutar. Endotelyal hasarla birlikte subendotelyal kollajen, von Willebrand faktörü (vWF) ve diğer matriks bileşenlerinin açığa çıkması; trombosit adezyon, aktivasyon, granül sekresyonu ve agregasyon basamaklarını hızla başlatır (Liu ve Welburn, 2024; Tian vd., 2025).

1.2. Adezyon: Hasarlı Yüzeyin Tanınması

Trombosit yanıtının ilk aşaması, trombositlerin hasarlı damar duvarına tutunmasıdır. Özellikle yüksek akım ve yüksek makaslama gerilimi koşullarında, subendotelyal kollajene bağlanan vWF ile trombosit yüzeyindeki GPIb-IX-V kompleksi arasındaki etkileşim trombositin damar duvarına ilk yapışmasını sağlar. Bu başlangıç teması, trombositlerin yüzey üzerinde yavaşlamasına ve daha stabil reseptör–ligand etkileşimleri geliştirmesine olanak tanır (Hashemzadeh vd., 2023; Liu ve Welburn, 2024).

Daha sonra GPVI ve integrin α2β1 reseptörleri kollajenle etkileşerek güçlü aktivasyon sinyalleri oluşturur. GPVI aracılı sinyalizasyon; Src ailesi kinazları, Syk, LAT ve fosfolipaz Cγ2 (PLCγ2) üzerinden hücre içi kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Buna paralel olarak trombin, ADP ve tromboksan A_2 (TXA_2) gibi çözünebilir agonistler; sırasıyla PAR-1/PAR-4, $P2Y_1$/$P2Y_{12}$ ve TP reseptörleri aracılığıyla trombosit yanıtını kuvvetlendirir. Böylece başlangıçtaki adezyon, geri dönüşümsüz ve çok hücreli trombosit tıkacı oluşumuna ilerler (Hashemzadeh vd., 2023; Tian vd., 2025).

1.3. Şekil Değişikliği ve Hücre İskeletinin Yeniden Düzenlenmesi

İnaktif trombositlerin diskoid yapısı, periferik mikrotübül demetlerinden oluşan marjinal bant ve aktin ağı tarafından korunur. Aktivasyonun ilk saniyelerinde hücre içi kalsiyum düzeyinin yükselmesi, Rho ailesi küçük G proteinleri ve miyozin hafif zincir fosforilasyonu üzerinden hücre iskeleti yeniden düzenlenmeyi başlatır. Bunun sonucunda aktifleşen trombosit, disk şeklinden küresel şekle geçer; filopodi ve lamellipodi uzantıları oluşturarak hasarlı yüzeye yayılır (Gremmel vd., 2024; Liu ve Welburn, 2024).

Şekil değişikliği yalnızca morfolojik bir olay değildir. Bu süreç, reseptörlerin yeniden dağılımını, granüllerin açık kanaliküler sistem aracılığıyla hücre zarına taşınmasını ve trombosit–trombosit temas yüzeyinin artmasını kolaylaştırır. Aktin polimerizasyonu ve aktomiyozin kontraksiyonu ayrıca gelişen trombüsün stabilizasyonunda ve daha sonraki pıhtı retraksiyonunda rol oynar. Mikrotübül ve aktin dinamiklerindeki bozukluklar, kanama eğilimi veya tromboza yatkınlıkla ilişkili kalıtsal ve edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarına yol açabilir (Gremmel vd., 2024; Liu ve Welburn, 2024).

1.4. Granül Salınımı ve Otokrin Amplifikasyon

Aktive trombositler, içerik bakımından üç farklı ana granül tipine sahiptir: α-granüller, yoğun granüller ve lizozomlar. α-granüller; fibrinojen, vWF, fibronektin, faktör V, platelet factor 4 (PF4), P-selektin ve çok sayıda büyüme faktörü içerir. Yoğun granüller ise ADP, ATP, serotonin, kalsiyum ve polifosfat bakımından zengindir. Bu granüllerin ekzositoz yoluyla salınması, yalnızca primer hemostazı ilerletmez; aynı zamanda inflamatuvar, vasküler ve doku

onarımına ilişkin yanıtları da düzenler (O'Donoghue ve Smolenski, 2024; Tian vd., 2025).

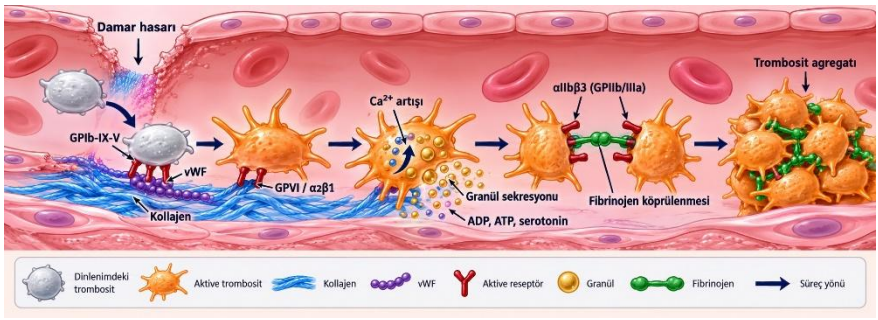
Yoğun granüllerden salınan ADP, agregasyonun en önemli amplifikasyon mekanizmalarından biridir. ADP'nin $P2Y_1$ reseptörüne bağlanması Gq aracılı kalsiyum sinyalini ve şekil değişikliğini desteklerken, $P2Y_{12}$ reseptörüne bağlanması Gi üzerinden adenilat siklazı baskılar, cAMP düzeyini azaltır ve agregasyonun sürdürülmesini kolaylaştırır. Bu nedenle $P2Y_{12}$ yolu, klopidogrel, prasugrel ve tikagrelor gibi antiplatelet ajanların temel hedefidir (O'Donoghue ve Smolenski, 2024; Tian vd., 2025).

Granül sekresyonu; Rab GTPazlar, Munc13-4, SNARE proteinleri ve hücre içi kalsiyum sinyali tarafından düzenlenir. Sekresyon kusurları, trombosit sayısı normal olsa dahi kanama fenotipine neden olabilir. Buna karşılık yoğun granül salınımının veya ADP aracılı pozitif geri bildirimin artması, özellikle arteriyel tromboz açısından trombosit hiperreaktivitesine katkı sağlayabilir (O'Donoghue ve Smolenski, 2024).

1.5. αIIbβ3 Aktivasyonu ve Fibrinojen Köprülenmesi

Trombosit agregasyonunun ortak son basamağı, integrin αIIbβ3'ün (GPIIb/IIIa) düşük afiniteli inaktif konformasyondan yüksek afiniteli ligand bağlayan aktif konformasyona geçmesidir. GPVI, PAR, $P2Y_1$/$P2Y_{12}$ ve TP reseptörlerinden gelen sinyaller; Rap1, talin ve kindlin-3 aracılığıyla αIIbβ3 aktivasyonuna yönelir. Bu "inside-out" sinyalizasyon sonucunda reseptörün fibrinojen, vWF ve fibronektin gibi ligandlara bağlanma kapasitesi artar (O'Donoghue ve Smolenski, 2024; Tian vd., 2025).

Plazmadaki fibrinojenin iki ayrı trombosit üzerindeki aktif αIIbβ3 reseptörlerine eş zamanlı bağlanması, trombositler arasında fiziksel köprü oluşturur ve agregasyonu meydana getirir. Ligand bağlanmasını takiben başlayan "outside-in" sinyalizasyon ise trombosit yayılması, granül salınımı, stabil agregat oluşumu ve pıhtı retraksiyonunu destekler. Bu nedenle αIIbβ3, hem agregasyonun başlatılması hem de oluşan trombüsün mekanik dayanıklılığı için merkezi bir reseptördür (Hashemzadeh vd., 2023; Tian vd., 2025).



Şekil 1. Trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonunun şematik gösterimi. Endotel hasarını takiben açığa çıkan kollajen ve vWF, trombositlerin GPIb-IX-V ile ilk adezyonunu başlatır. GPVI/α2β1 aracılı aktivasyon, hücre içi Ca^{2+} artışı ve granül sekresyonunu uyarır. Sonrasında αIIbβ3 (GPIIb/IIIa) reseptörlerinin aktivasyonu ve fibrinojen aracılı trombositler arası köprülenme, stabil trombosit agregatının oluşumunu sağlar (Hashemzadeh vd., 2023; Liu ve Welburn, 2024; Tian vd., 2025).

Sonuç olarak trombosit agregasyonu, tek bir reseptör veya tek bir agonist üzerinden açıklanamayacak çok basamaklı bir hücresel yanıttır. Adezyon reseptörleri, G protein-bağlı reseptörler, kalsiyum sinyali, hücre iskeleti yeniden düzenlenme, granül salınımı ve αIIbβ3 aktivasyonu birbirini tamamlayan bir ağ oluşturur. Bu nedenle agregasyon yanıtının değerlendirilmesinde yalnızca maksimum agregasyonun değil, yanıt kinetiğinin, granül sekresyonunun ve trombosit metabolik durumunun birlikte ele alınması önemlidir. ADP ile indüklenen agregasyonla eş zamanlı ATP salınımının lumi-agregometri kullanılarak değerlendirilmesi, trombosit fonksiyonunun agregasyon ve sekresyon boyutlarını aynı deneysel düzlemde incelemeye olanak sağlamaktadır.

2. Agonistlere Özgü Agregasyon Yanıtları

Trombosit agregasyonu, kullanılan agonistin hedeflediği reseptör, oluşturduğu hücre içi sinyal ağı ve sekresyon yanıtına göre farklı kinetik özellikler gösterir. Bu nedenle agregometrik testlerde tek bir agonist yerine, trombosit aktivasyonunun adezyon, G protein-bağlı reseptör sinyali, tromboksan üretimi ve vWF–GPIb etkileşimi gibi farklı basamaklarını kapsayan bir agonist paneli kullanılır. Klasik ışık geçirgenlik agregometrisi sınıflamasında ADP ve epinefrin zayıf agonistler, kollajen ve trombin güçlü agonistler olarak değerlendirilirken; araşidonik asit, COX-1 aracılı TXA_2 sentezi üzerinden etkisini gösteren ve genellikle güçlü agregasyon yanıtı oluşturan indirekt bir agonisttir; ristocetin ise gerçek bir trombosit agonisti olmayıp vWF–GPIb-IX-V etkileşimi yoluyla trombosit aktivasyonundan bağımsız agglütinasyonu indükler (Stépanian vd., 2024). Yanıtlar değerlendirilirken maksimum agregasyon (MaxA), eğim (SLP), eğri altındaki alan (AUC), lag fazı, primer/sekonder dalga varlığı ve eş zamanlı ATP salınımı birlikte yorumlanmalıdır (Gremmel vd., 2024; Stépanian vd., 2024; Tian vd., 2025).

2.1. ADP: $P2Y_1$ ve $P2Y_{12}$ Aracılı Agregasyon

ADP, aktive trombositlerin yoğun granüllerinden salınan ve komşu trombositleri aktive ederek agregasyonu güçlendiren temel otokrin agonistlerden biridir. Trombositlerde ADP yanıtı iki G protein-bağlı reseptörün koordineli aktivasyonuyla oluşur: $P2Y_1$ reseptörü Gq üzerinden fosfolipaz Cβ aktivasyonuna, inositol trifosfat oluşumuna ve hücre içi kalsiyum artışına yol açar; bu yol şekil değişikliği ve başlangıç agregasyonu için gereklidir. $P2Y_{12}$ reseptörü ise Gi aracılığıyla adenilat siklazı inhibe eder, cAMP düzeyini düşürür ve PI3K/Rap1 ekseni üzerinden αIIbβ3 aktivasyonunu, stabil agregasyonu ve granül sekresyonunu destekler (O'Donoghue ve Smolenski, 2024; Tian vd., 2025).

ADP ile oluşan agregasyon yanıtının büyüklüğü agonist konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda görülen başlangıç agregasyonu geri dönüşümlü olabilirken, daha güçlü veya yeterince amplifiye edilen yanıtta yoğun granül kaynaklı ADP, TXA_2 üretimi ve αIIbβ3 aktivasyonu agregasyonu stabilize eder. $P2Y_{12}$ aktivitesi baskılandığında genellikle agregasyonun sürdürülmesi, MaxA ve AUC azalır; ayrıca ATP salınım yanıtı da zayıflayabilir. Bu nedenle ADP yanıtı, $P2Y_{12}$ inhibitörlerinin farmakodinamik etkisini değerlendirmede temel yaklaşımlardan biridir (Russo vd., 2024; Tian vd., 2025).

2.2. Kollajen: GPVI ve integrin α2β1 Aracılı Yanıt

Kollajen, damar hasarı sonrası açığa çıkan subendotelyal matriksin temel bileşenlerinden biridir ve trombosit aktivasyonunda güçlü bir fizyolojik agonist olarak görev yapar. Kollajene ilk temas, özellikle GPVI ve integrin α2β1 üzerinden gerçekleşir. GPVI aktivasyonu; Src ailesi kinazları, Syk, LAT ve PLCγ2 aracılığıyla kalsiyum mobilizasyonunu başlatır. Bu güçlü sinyal, şekil değişikliği, yoğun ve α-granül sekresyonu, TXA_2 sentezi ve αIIbβ3 aktivasyonuyla sonuçlanır (Hashemzadeh vd., 2023; Tian vd., 2025).

Kollajenle indüklenen Işık geçirgenlik agregometrisi (LTA) eğrilerinde tipik olarak "lag fazı" gözlenir. Bu dönem, kollajen reseptör sinyali, TXA_2 oluşumu ve granül kaynaklı ADP'nin amplifikasyon etkisinin geliştiği başlangıç evresini temsil eder. Lag fazının uzaması veya agregasyonun azalması; GPVI sinyali, TXA_2 sentezi ya da yoğun granül sekresyonundaki bozukluklarla ilişkili olabilir. Ancak bu bulgu tek başına özgül değildir; antiplatelet ilaçlar, preanalitik koşullar ve düşük trombosit sayısı da kollajen yanıtını azaltabilir (Hashemzadeh vd., 2023; Stépanian vd., 2024).

Kollajen yanıtının aynı anda ATP salınımıyla değerlendirilmesi, özellikle sekresyon bileşeninin ayrıştırılması açısından yararlıdır. Düşük agregasyon ve düşük ATP salınımının birlikteliği, güçlü reseptör aracılı aktivasyonda genel bir bozulmayı düşündürürken; agregasyon yanıtına kıyasla belirgin ATP azalması yoğun granül sekresyon kusuru olasılığını destekleyebilir.

2.3. Trombin ve PAR reseptörleri

Trombin, fizyolojik trombosit agonistleri arasında en güçlülerinden biridir ve hemostaz ile koagülasyon arasındaki işlevsel bağlantıyı sağlar. İnsan trombositlerinde trombin başlıca proteazla aktive edilen reseptör-1 (PAR-1) ve PAR-4 üzerinden etki gösterir. PAR-1 daha hızlı, PAR-4 ise daha geç başlayan ve daha uzamış bir yanıt oluşturur. Her iki reseptör de Gq, Gi ve G12/13 ilişkili yolakları aktive ederek kalsiyum mobilizasyonu, RhoA aracılı sitoskeletal düzenlenme, granül sekresyonu ve αIIbβ3 aktivasyonuna katkı sağlar (Gremmel vd., 2024; Tian vd., 2025).

Trombinin fibrinojeni fibrine dönüştürme özelliği nedeniyle klasik PRP agregometrisinde doğrudan kullanımı sınırlı olabilir; bu nedenle PAR aracılı yanıtı değerlendirmek için sıklıkla trombin reseptör aktive edici peptitler (TRAP) tercih edilir. TRAP, proteolitik aktivite olmadan PAR reseptörünü uyarır ve güçlü, hızlı ve çoğunlukla geri dönüşümsüz agregasyon oluşturur. PAR/TRAP yanıtının belirgin azalması, trombin reseptör sinyalinde, sekresyon mekanizmalarında veya ortak son yol olan αIIbβ3 aktivasyonunda bozukluk olasılığını düşündürebilir; ancak sonuç diğer agonistlerle birlikte değerlendirilmelidir (Gremmel vd., 2024; Stépanian vd., 2024).

2.4. Epinefrin: Adrenerjik Amplifikasyon ve Sekonder Dalga

Epinefrin, trombositlerde başlıca α2A-adrenerjik reseptör üzerinden Gi sinyali oluşturan görece zayıf bir agonisttir. Tek başına her bireyde tam ve stabil agregasyon oluşturmayabilir; buna karşın ADP, kollajen veya TXA_2 ile ilişkili yanıtları belirgin şekilde güçlendirebilir. Epinefrin, adenilat siklaz inhibisyonu yoluyla cAMP düzeyini azaltır ve trombositlerin diğer agonistlere duyarlılığını artırır (Gremmel vd., 2024; Hashemzadeh vd., 2023).

Epinefrinle oluşturulan agregasyon eğrisinde başlangıçtaki primer dalgayı takiben, yoğun granül salınımı ve TXA_2 sentezine bağlı sekonder dalga görülebilir. Sekonder dalganın kaybı; aspirin kullanımı, TXA_2 oluşumundaki azalma, yoğun granül sekresyon kusuru veya bazı bireylerde fizyolojik yanıt değişkenliğiyle ilişkili olabilir. Bu nedenle epinefrine izole yanıt azalması tek başına tanısal kabul edilmemeli; ADP, kollajen, araşidonik asit ve ATP salınım bulgularıyla birlikte yorumlanmalıdır (Hashemzadeh vd., 2023; Stépanian vd., 2024).

2.5. Araşidonik asit: COX-1–tromboksan A_2 ekseninin değerlendirilmesi

Araşidonik asit, trombosit membran fosfolipitlerinden türeyen ve siklooksijenaz-1 (COX-1) aracılığıyla prostaglandin H_2'ye dönüştürülen bir substrattır. Prostaglandin H_2'den tromboksan sentaz aracılığıyla oluşan TXA_2, TP reseptörünü aktive eder ve güçlü agregasyon, granül sekresyonu ve pozitif geri bildirim yanıtı oluşturur. TXA_2 kısa ömürlü olduğundan, agregometri testinde

doğrudan TXA_2 yerine araşidonik asit kullanılarak bu yolun fonksiyonel bütünlüğü değerlendirilir (Gremmel vd., 2024; Tian vd., 2025).

Araşidonik asit yanıtının belirgin biçimde azalması veya kaybolması, aspirin ya da diğer COX-1 inhibitörlerinin etkisiyle uyumludur. Bunun yanında COX-1, tromboksan sentaz veya TP reseptör yolundaki nadir fonksiyon bozukluklarında da azalmış yanıt görülebilir. Aspirin, COX-1'i irreversibl olarak asetilleyerek TXA_2 sentezini baskıladığından, aspirin kullanan kişilerde araşidonik asit yanıtı tedavi etkisinin en duyarlı fonksiyonel göstergelerinden biridir (Russo vd., 2024; Tian vd., 2025).

Araşidonik asit testinin yorumunda ilaç öyküsü özellikle önemlidir. Aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve bazı besin destekleri yanıtı etkileyebilir. Araşidonik aside azalmış yanıtın eşlik ettiği düşük epinefrin veya kollajen sekonder dalgası, TXA_2 aracılı amplifikasyon ekseninin baskılandığını destekler. Buna karşılık ristocetin yanıtı genellikle aspirin etkisinden korunur; çünkü ristocetin, COX-1/TXA_2 yolundan farklı olarak vWF–GPIb etkileşimini değerlendirir (Russo vd., 2024; Stépanian vd., 2024).

2.6. Ristocetin: vWF–GPIb-IX-V etkileşimine bağlı aglütinasyon

Ristocetin, trombositleri klasik anlamda aktive eden fizyolojik bir agonist değildir. Bu antibiyotik, plazmadaki vWF ile trombosit yüzeyindeki GPIb-IX-V kompleksinin etkileşimini destekleyerek trombositlerin birbirine bağlanmasına neden olur. Bu nedenle ristocetinle oluşan yanıt "agregasyon"dan çok aglütinasyon olarak tanımlanmalıdır. Yanıt, αIIbβ3–fibrinojen köprülenmesinden bağımsızdır ve temel olarak vWF miktarı/işlevi ile GPIb-IX-V kompleksinin bütünlüğünü yansıtır (Hashemzadeh vd., 2023; Stépanian vd., 2024).

Ristocetinle azalmış veya bulunmayan aglütinasyon, von Willebrand hastalığı veya Bernard–Soulier sendromu gibi GPIb-IX-V kompleksini etkileyen hastalıklarda görülebilir. Bu durumda vWF antijen ve aktivite testleri, periferik yayma, trombosit sayısı/hacmi ve akım sitometrik GPIb ekspresyonu ile birlikte değerlendirme gerekir. Düşük konsantrasyonda ristocetinle artmış yanıt ise bazı tip 2B von Willebrand hastalığı veya platelet-tip von Willebrand hastalığında görülebileceğinden, bu bulgu uzmanlaşmış laboratuvar değerlendirmesi gerektirir (Hashemzadeh vd., 2023; Stépanian vd., 2024).

2.7. Agonist yanıtlarının birlikte yorumlanması

Agonist paneli, tek tek testlerin toplamından daha fazla bilgi sağlar. ADP yanıtının azalması $P2Y_1$/$P2Y_{12}$ eksenini; araşidonik asit ve epinefrin sekonder dalgasındaki bozulma TXA_2/amplifikasyon yolunu; kollajen yanıtındaki azalma GPVI ilişkili aktivasyonu veya sekresyon desteğini; ristocetinle izole bozulma ise vWF–GPIb-IX-V eksenini düşündürür. Trombin/TRAP yanıtının korunmuş olması, ortak son yol olan αIIbβ3 fonksiyonunun en azından kısmen korunduğunu gösterebilir. Bununla birlikte hiçbir tek patern mutlak tanı koydurucu değildir;

klinik öykü, ilaç kullanımı, trombosit sayısı, periferik yayma, ATP salınımı ve gerektiğinde akım sitometrisi ile genetik değerlendirme birlikte ele alınmalıdır (Sharma vd., 2026; Stépanian vd., 2024).

3. Agregasyonun enerji ve sekresyon boyutu

Trombosit agregasyonu yalnızca αIIbβ3 aracılı hücreler arası fibrinojen köprülenmesinden ibaret değildir; bu yanıt, granül sekresyonu ve hücresel enerji metabolizmasıyla eş zamanlı yürüyen dinamik bir süreçtir. Özellikle yoğun granüllerden ATP ve ADP'nin salınması, trombosit aktivasyonunun sekresyon bileşenini yansıtır. Ekstrasellüler ATP'nin luciferin–luciferaz reaksiyonuyla ölçülmesi, trombosit içi toplam ATP depolarını veya doğrudan mitokondriyal ATP üretimini değil, agonist uyarısı sonrasında yoğun granüllerden salınan ATP miktarını gösterir (Sharma vd., 2026; Wang vd., 2025).

Yoğun granüller ADP, ATP, serotonin, kalsiyum ve polifosfat içerir. Agonist uyarısını takiben fosfolipaz C aktivasyonu, inositol 1,4,5-trifosfat (IP_3) oluşumu ve hücre içi Ca^{2+} artışı; granüllerin hücre iskeleti boyunca taşınmasını, açık kanaliküler sisteme yönelimini ve plazma membranıyla kaynaşmasını başlatır. Bu ekzositoz sürecinde Rab GTPazlar, Munc13-4 ve SNARE proteinleri görev alır. Salınan ADP, $P2Y_1$ ve $P2Y_{12}$ reseptörleri üzerinden komşu trombositlerde aktivasyonu ve agregat stabilizasyonunu güçlendirirken, ATP salınımı yoğun granül sekresyonunun nicel bir göstergesi olarak değerlendirilir (O'Donoghue ve Smolenski, 2024; Tian vd., 2025; Wang vd., 2025).

Kalsiyum sinyali, agregasyon ve sekresyon arasındaki temel bağlantı noktalarından biridir. Hücre içi Ca^{2+} düzeyindeki hızlı artış, şekil değişikliği ve integrin aktivasyonunun yanı sıra granül füzyonunu da düzenler. Yüksek ve sürdürülen Ca^{2+} sinyali, özellikle güçlü agonistlerle uyarılan trombositlerde sekresyon yanıtını ve fosfatidilserin dışa dönüşümünü artırabilir. Bu nedenle aynı agoniste karşı benzer maksimum agregasyon gösteren iki örnekte ATP salınımının farklı olması, granül içeriği, sekresyon kapasitesi veya hücre içi sinyal iletimindeki farklılıklara işaret edebilir (Gremmel vd., 2024; O'Donoghue ve Smolenski, 2024; Sharma vd., 2026).

Trombositlerin enerji gereksinimi glikoliz ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon tarafından birlikte karşılanır. Aktivasyon sırasında enerji talebi arttığında trombositler metabolik esneklik göstererek bu iki yol arasındaki katkıyı değiştirebilir. Glikolitik ATP üretimi integrin aktivasyonu ve agregasyonun sürdürülmesine katkı sağlarken, mitokondriyal ATP üretiminin özellikle yoğun ve α-granül sekresyonu için daha belirgin öneme sahip olduğu bildirilmiştir. Mitokondriler ayrıca yalnızca ATP sağlayan organeller değildir; mitokondriyal Ca^{2+} alımı, reaktif oksijen türleri üretimi, membran potansiyeli ve geçirgenlik geçiş poru üzerinden trombosit aktivasyonu ile prokoagülan fenotipi de düzenler (Kulkarni vd., 2022; Sharma vd., 2026).

Bu bağlamda ATP salınımındaki artış, doğrudan "mitokondriyal fonksiyon artışı" olarak yorumlanmamalıdır. ATP-release yanıtı; granül sayısı ve içeriği, ekzositoz etkinliği, agonist türü ve konsantrasyonu, hücre içi Ca^{2+} yanıtı, trombosit sayısı ve örnekte önceden aktive olmuş trombositlerin varlığı gibi birçok etkene bağlıdır. Buna karşılık agregasyonun düşük veya sınırlı olduğu bir örnekte ATP salınımının korunması ya da artması, agregasyon ve sekresyon kollarının tamamen aynı biyolojik süreci yansıtmadığını düşündürebilir. Bu iki parametrenin birlikte değerlendirilmesi, trombosit fonksiyonunun daha ayrıntılı olarak yorumlanmasına olanak sağlar (Sharma vd., 2026; Wang vd., 2025).

Trombosit yanıtı, yaş, granül içeriği ve metabolik kapasite gibi özellikleri farklı trombosit alt popülasyonları nedeniyle heterojendir. Bu nedenle MaxA, SLP, AUC ve ATP salınımı gibi parametreler, tek tek trombositlerden ziyade toplam trombosit popülasyonunun bileşik yanıtını yansıtır. Bu verilerin immatür trombosit fraksiyonu, aktivasyon belirteçleri ve mitokondriyal fonksiyon analizleriyle birlikte değerlendirilmesi, trombosit heterojenitesinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir (Kulkarni vd., 2022; Zivkovic vd., 2025).

Sonuç olarak lumi-agregometri, aynı agonist uyarısı altında agregasyon ve yoğun granül sekresyonunu eş zamanlı değerlendirme olanağı sağlayarak trombosit fonksiyonunun birbirini tamamlayan iki boyutunu ortaya koyar. Bu yaklaşımda agregasyon eğrisinin büyüklüğü ve kinetiği, ATP-salınım eğrisinin maksimumu, hızı ve alanı ile birlikte yorumlanmalıdır.

4. Trombosit Agregasyonunun Değerlendirilmesi

Trombosit fonksiyonunun değerlendirilmesinde tek bir test tüm biyolojik yanıtı temsil etmez. Çünkü trombosit fonksiyonu; agoniste özgü aktivasyon, granül sekresyonu, hücre içi sinyal iletimi, adezyon, agregasyon ve trombosit–lökosit etkileşimleri gibi birbiriyle ilişkili ancak farklı basamaklardan oluşur. Bu nedenle yöntem seçimi, klinik veya araştırma sorusuna göre yapılmalıdır. Kalıtsal ya da edinsel trombosit fonksiyon bozukluğu şüphesinde çoklu agonistlerle ışık geçirgenlik agregometrisi ve granül sekresyonunun birlikte değerlendirilmesi öne çıkarken; antiplatelet tedavi yanıtının hızlı değerlendirilmesinde tam kan temelli, standardize ve daha pratik testler kullanılabilmektedir (Cattaneo vd., 2013; Jourdi vd., 2024; Yoon vd., 2024).

4.1. Işık Geçirgenlik Agregometrisi

Işık geçirgenlik agregometrisi (light transmission aggregometry, LTA), trombosit fonksiyon bozukluklarının tanısal değerlendirilmesinde tarihsel referans yöntem ve en kapsamlı fonksiyonel test olarak kabul edilir. Test, trombositten zengin plazmada (PRP) agonist eklenmesinden sonra trombositlerin agregasyonu ile örnekten geçen ışık miktarındaki artışı ölçer. Trombositten fakir plazma (PPP) tam ışık geçirgenliği için referans/blank olarak kullanılırken, agonist öncesi PRP değeri başlangıç noktası olarak kabul edilir. Agregasyon

ilerledikçe PRP'nin bulanıklığı azalır ve cihaz tarafından kaydedilen ışık geçirgenliği artar (Cattaneo vd., 2013; Gremmel vd., 2024).

LTA'nın en önemli avantajı, farklı reseptör ve sinyal yollarını çoklu agonist paneli kullanarak ayrı ayrı sorgulayabilmesidir. ADP, $P2Y_1$ ve $P2Y_{12}$ yolları hakkında; kollajen, GPVI ve α2β1 aracılı yanıta ilişkin; araşidonik asit, siklooksijenaz-1/tromboksan A_2 eksenine ilişkin; epinefrin, adrenerjik amplifikasyona ilişkin; ristocetin ise vWF–GPIb etkileşimine ilişkin bilgi sağlar. TRAP veya düşük konsantrasyonda trombin reseptör agonistleri, PAR aracılı trombosit aktivasyonunu değerlendirmede kullanılabilir (Cattaneo vd., 2013; Gremmel vd., 2024).

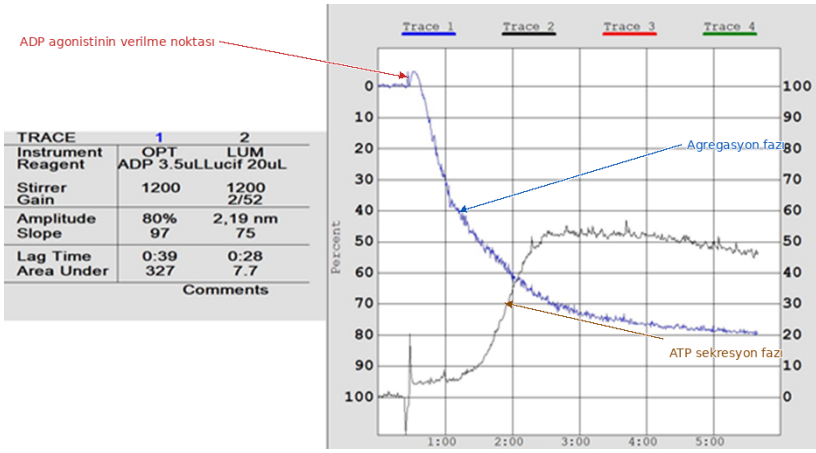
LTA'nın sınırlılıkları da önemlidir. PRP hazırlanmasını gerektirmesi, örnekleme–santrifüj–ölçüm sürecindeki preanalitik değişkenlere duyarlılığı, emek yoğun olması ve referans materyal eksikliği standardizasyonu güçleştirir. Trombosit sayısının düşük, PRP'nin hemolizli veya lipemik olduğu örneklerde sonuçların yorumlanması zorlaşabilir. Ayrıca tek başına LTA, yoğun granül sekresyon kusurunu doğrudan göstermez; bu nedenle sekresyon yanıtının ayrı olarak araştırılması gerekir (Cattaneo vd., 2013; Jourdi vd., 2024).

4.2. Lumi-agregometri ve ATP Salınımı

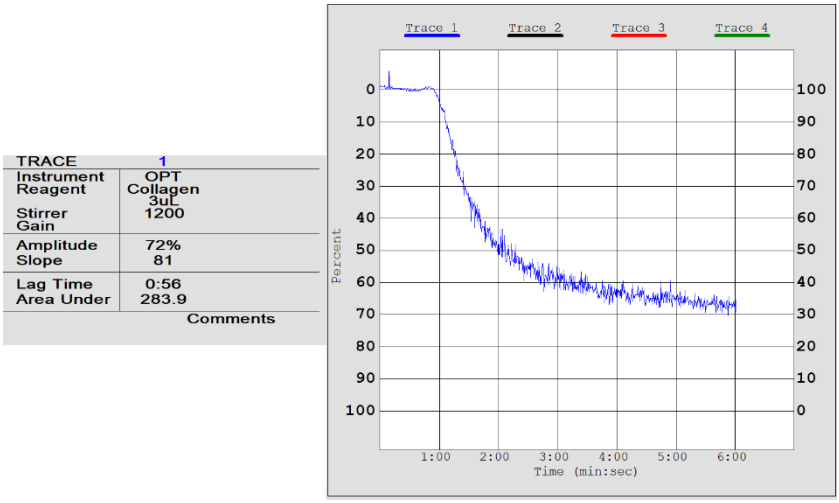
Lumi-agregometri, LTA'nın agregasyon eğrisi ile yoğun granül sekresyonunu eş zamanlı değerlendiren genişletilmiş biçimidir. Bu yöntemde luciferin–luciferase reaksiyonu kullanılır: trombositlerden salınan ATP, luciferin–luciferase sistemiyle reaksiyona girerek ölçülebilir bir biyolüminesans sinyali oluşturur. Böylece aynı agoniste karşı optik agregasyon ve ATP salınım eğrileri eş zamanlı kaydedilir (Boggio vd., 2025; Yoon vd., 2024).

Bu yaklaşımın temel üstünlüğü, benzer agregasyon düzeyine sahip iki örnekte sekresyon yanıtı farklılığını gösterebilmesidir. Örneğin normal veya normale yakın agregasyon eğrisine karşın düşük ATP salınımı, yoğun granül eksikliği ya da sekresyon kusuru olasılığını destekleyebilir. Buna karşılık agregasyondan bağımsız olarak belirgin ATP salınımı, trombosit aktivasyonunun sekresyon/metabolik boyutunun daha baskın olduğunu düşündürebilir. Bu nedenle lumi-agregometri; kalıtsal sekresyon kusurları, antiplatelet yanıtı ve trombosit fonksiyonunun araştırma amaçlı ayrıntılı fenotiplendirilmesinde özellikle değerlidir (Boggio vd., 2025; Yoon vd., 2024).

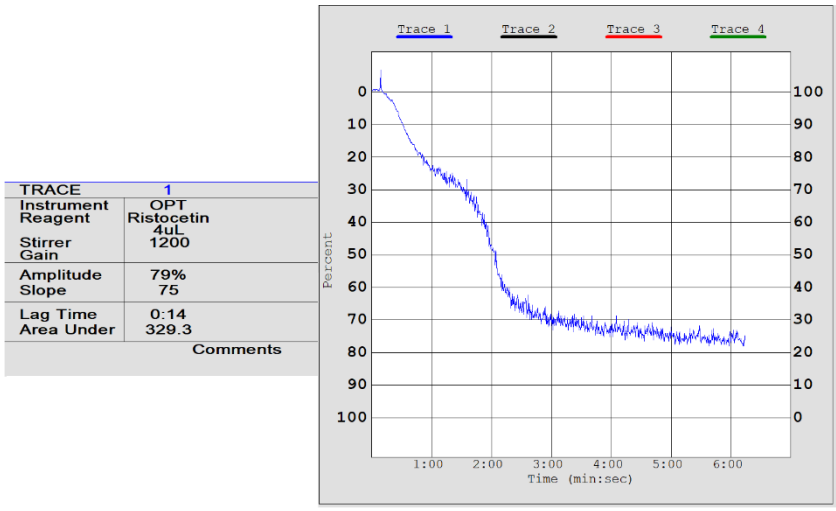
Lumi-agregometrinin başlıca sınırlılıkları; reaktif ve ATP standardizasyonuna, cihaz kalibrasyonuna, PRP hazırlanmasına ve deneyimli yorumlamaya ihtiyaç duymasıdır. ATP sonucunun trombosit sayısı, granül içeriği ve örnek hazırlama koşullarından etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.



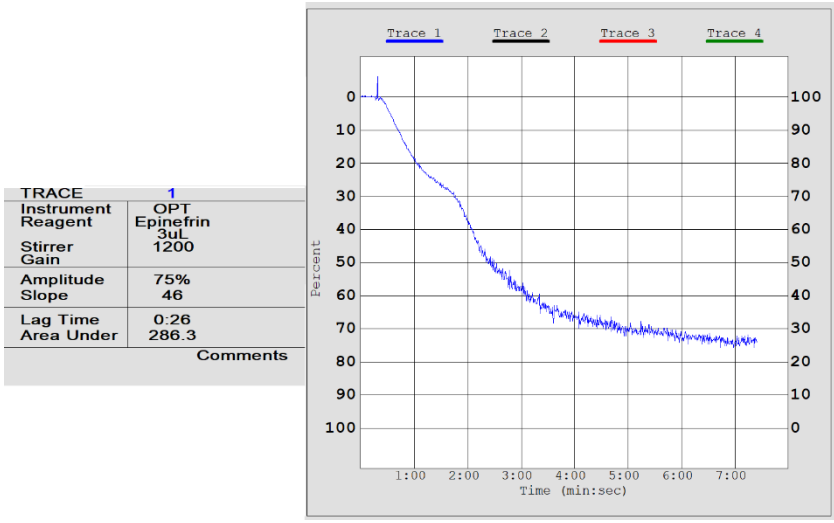
Şekil 2. ADP aracılı trombosit agregasyonu ve ATP sekresyonu. CHRONO-LOG® Model 700 lumi-agregometre (Chrono-Log Corporation, Havertown, PA, ABD).



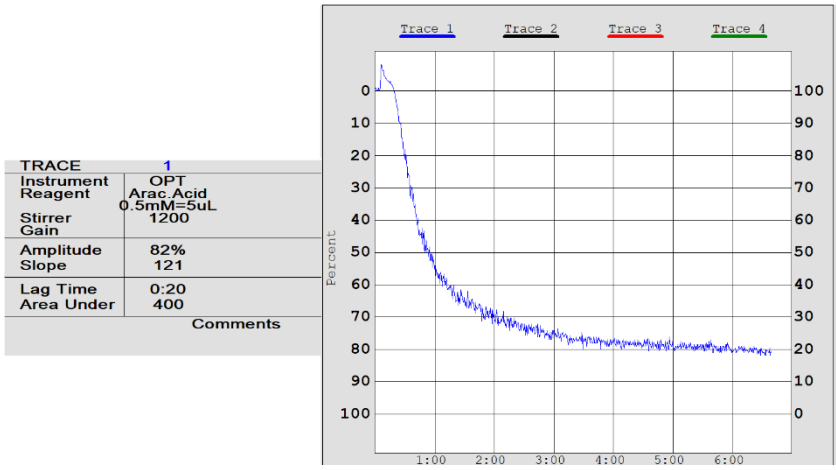
Şekil 3. Kollajen aracılı trombosit agregasyonu. CHRONO-LOG® Model 700 lumi-agregometre (Chrono-Log Corporation, Havertown, PA, ABD).



Şekil 4. Ristosetin aracılı trombosit agregasyonu. CHRONO-LOG® Model 700 lumi-agregometre (Chrono-Log Corporation, Havertown, PA, ABD).



Şekil 5. Epinefrin aracılı trombosit agregasyonu. CHRONO-LOG® Model 700 lumi-agregometre (Chrono-Log Corporation, Havertown, PA, ABD).



Şekil 6. Araşidonik asit aracılı trombosit agregasyonu. CHRONO-LOG® Model 700 lumi-agregometre (Chrono-Log Corporation, Havertown, PA, ABD).

4.3. Amplitüd (MaxA), Eğim (SLP) ve Area Under Curve (AUC) Değerlerinin Yorumlanması

Agregometrik eğriler yalnızca son noktaya göre değil, yanıtın büyüklüğü ve kinetiği birlikte değerlendirilerek yorumlanmalıdır. Maksimum agregasyon (MaxA) yani amplitüd değeri, agonist sonrası ulaşılan en yüksek agregasyon değerini ifade eder ve trombositlerin o agoniste karşı maksimum agregasyon kapasitesini yansıtır. Lumi-agregometride ATP MaxA ise en yüksek biyolüminesans sinyali, başka bir ifadeyle ölçüm sırasında saptanan pik ATP salınım yanıtıdır.

Eğim (SLP), eğrinin en dik bölümündeki değişim hızını temsil eder. Agregasyon eğrisinde SLP, trombositlerin agregasyona geçiş hızını; ATP eğrisinde ise ATP salınım hızını yansıtır. MaxA normal ancak SLP düşükse, yanıtın nihai düzeyi korunmuş olmakla birlikte agregasyon veya sekresyon kinetiğinin yavaşlamış olabileceği düşünülebilir. Tersine, yüksek SLP kısa sürede hızlı aktivasyon ve agregasyon gelişimini düşündürür. Bununla birlikte SLP, eğri işleme algoritmasına ve cihaz yazılımına bağımlı olduğundan, farklı cihazlar veya farklı yazılım sürümleri arasındaki doğrudan karşılaştırmalar temkinli yapılmalıdır.

Eğri altındaki alan (AUC), belirlenen kayıt süresi boyunca toplam yanıtı yansıtır. LTA'da AUC; agregasyonun büyüklüğü, başlangıç hızı ve yanıtın sürdürülmesini birlikte kapsar. ATP AUC ise toplam ATP salınım yükünü yansıtır. Bu nedenle iki örnek aynı MaxA değerine sahip olsa dahi, daha erken başlayan ve daha uzun süre devam eden yanıt daha yüksek AUC oluşturabilir. AUC'nin yorumunda kayıt süresi, agonist konsantrasyonu, başlangıç/bazal değer, cihazın hesaplama yöntemi ve örnek hazırlama koşullarının aynı olması zorunludur.

4.4. İmpedans Agregometrisi

İmpedans agregometrisi, tam kan veya bazı platformlarda PRP içinde agonist sonrası trombositlerin elektrot yüzeyine yapışmasına bağlı elektriksel direnç değişimini ölçer. Tam kan kullanımının en önemli avantajı; eritrositler, lökositler, plazma proteinleri ve trombosit–lökosit etkileşimlerinin korunması nedeniyle daha fizyolojik bir ortam sağlamasıdır. Çoklu elektrot agregometrisi (multiple electrode aggregometry, MEA) bu yaklaşımın yaygın örneklerinden biridir (Sharma vd., 2026; Yoon vd., 2024).

İmpedans agregometrisinin çıktısı cihazına göre agregasyon birimi, eğri altındaki alan veya zaman içindeki empedans değişimi şeklinde verilir. Klinik uygulamada en sık kullanım alanı aspirin, $P2Y_{12}$ inhibitörleri veya GPIIb/IIIa inhibitörlerine bağlı trombosit baskılanmasının değerlendirilmesidir. ADP testi $P2Y_{12}$ yolunu, araşidonik asit testi aspirin/COX-1 etkisini, TRAP testi ise genel trombosit reaktivitesini değerlendirmede kullanılabilir (Angiolillo vd., 2024; Sharma vd., 2026).

Bu yöntemin LTA'ya göre avantajları, daha az örnek hazırlama gerektirmesi, daha kısa çalışma süresi ve tam kanla yapılabilmesidir. Buna karşılık düşük trombosit sayısı, düşük hematokrit, lökositoz, hemoliz ve bazı preanalitik değişkenler ölçümü etkileyebilir. İmpedans agregometrisi ayrıca granül sekresyonunu doğrudan değerlendirmez ve kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluklarının ayrıntılı tanısında LTA'nın yerini tamamen alamaz (Sharma vd., 2026; Yoon vd., 2024).

4.5. PFA-100/PFA-200

Platelet Function Analyzer (PFA), sitratlı tam kanın kollajen ve seçilmiş agonistlerle kaplı küçük bir membran açıklığından yüksek makaslama koşulları altında geçirilmesine dayanır. Aktive trombositlerin membran açıklığında oluşturduğu tıkacın akımı durdurmasına kadar geçen süre "kapanma zamanı" (closure time) olarak raporlanır. PFA, doğrudan agregasyon amplitüdü ölçen bir testten çok, yüksek makaslama altında adezyon ve agregasyonun birlikte oluşturduğu primer hemostaz yanıtını değerlendiren global bir tarama yöntemidir (Favaloro vd., 2023; Kang vd., 2024).

Kollajen/epinefrin kartuşu aspirin etkisine duyarlı olup, kollajen/ADP kartuşu ise ağır trombosit fonksiyon bozukluğu ve vWF eksikliğine ilişkin ek bilgi sağlayabilir. PFA'nın en güçlü yönleri uygulama kolaylığı, kısa sonuç süresi ve tam kanla çalışılmasıdır. Ancak kapanma zamanı trombosit sayısı, hematokrit, vWF düzeyi, kan grubu, örnekleme koşulları ve kullanılan kartuş tipinden belirgin şekilde etkilenir. Bu nedenle normal PFA sonucu hafif trombosit fonksiyon bozukluğunu dışlamaz; uzamış kapanma zamanı ise tek başına özgül bir tanı koydurmaz (Favaloro vd., 2023; Kang vd., 2024).

4.6. VerifyNow Sistemi

VerifyNow, sitratlı tam kanda fibrinojen kaplı mikropartiküllerle oluşan agregasyonu türbidimetrik prensiple değerlendiren hızlı, kartuş temelli bir sistemdir. Amaç genel trombosit fonksiyon bozukluğu tanısından çok, antiplatelet tedaviye bağlı rezidüel trombosit reaktivitesini belirlemektir. ADP/$P2Y_{12}$ kartuşu $P2Y_{12}$ inhibitör tedavisine yanıtı platelet reaction unit (PRU) olarak; aspirin kartuşu araşidonik asit yoluna bağlı reaktiviteyi aspirin reaction unit (ARU) olarak bildirir (Angiolillo vd., 2024).

VerifyNow'ın temel avantajları otomasyon, kısa sonuç süresi, küçük örnek hacmi ve kullanıcı bağımlılığının LTA'ya göre daha düşük olmasıdır. Buna karşın yalnızca belirli agonist yollarını hedefler; sekresyon, yüzey aktivasyon belirteçleri veya çoklu reseptör fonksiyonu hakkında ayrıntılı bilgi vermez. Sonuçlar trombosit sayısı, hematokrit ve klinik bağlamdan etkilenebilir. Bu nedenle özellikle perkütan koroner girişim sonrası tedavi yanıtı değerlendirmesinde yararlı olsa da, kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı için tek başına yeterli değildir (Angiolillo vd., 2024).

4.7. Akım Sitometrisi

Akım sitometrisi, tek tek trombositlerde yüzey reseptörlerinin ekspresyonunu, agonist sonrası aktivasyon belirteçlerini, granül salınımını ve bazı ligand bağlanma olaylarını değerlendiren hücre-temelli bir yöntemdir. CD41/CD61 trombosit tanımlamasında; PAC-1 aktif αIIbβ3 reseptörünün gösterilmesinde; CD62P (P-selektin) α-granül salınımında; CD63 ise yoğun granül/lizozomal aktivasyon değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. VASP fosforilasyon testi, özellikle $P2Y_{12}$ reseptör inhibisyonunun daha özgül değerlendirilmesinde kullanılabilir (Frelinger, 2024; Yoon vd., 2024).

Akım sitometrisi, düşük trombosit sayısında da uygulanabilmesi, küçük örnek hacmiyle çalışabilmesi ve hücre düzeyinde heterojen trombosit alt gruplarını ayırt edebilmesi nedeniyle önemlidir. Özellikle Glanzmann trombastenisi, Bernard–Soulier sendromu, granül kusurları veya trombosit yüzey reseptör anomalilerinin destekleyici değerlendirmesinde yararlıdır. Ancak bu yöntem doğrudan trombosit–trombosit agregatının optik ya da elektriksel büyüklüğünü ölçmez; buna karşılık aktivasyonun moleküler fenotipini gösterir. Antikor paneli, cihaz ayarı, örnek işleme zamanı ve analiz stratejisi sonucu etkilediğinden, deneyimli laboratuvar ve uygun kalite kontrol gerektirir (Frelinger, 2024; Yoon vd., 2024).

Tablo 1. Yöntemlerin Karşılaştırılması

Yöntem	Örnek	Temel ölçüm	En uygun kullanım alanı	Başlıca üstünlük	Temel sınırlılık
LTA	PRP	Işık geçirgenliği artışı; MaxA, SLP, AUC	Kalıtsal/edinsel fonksiyon bozukluğu, agonist profili	Çoklu agonist ve reseptör yolunun ayrıntılı değerlendirilmesi	PRP hazırlama, preanalitik değişkenlik, standardizasyon güçlüğü
Lumi-agregometri	PRP	Optik agregasyon + ATP biyolüminesansı	Agregasyon–sekresyon birlikteliği, yoğun granül işlevi	Aynı örnekte agregasyon ve ATP salınımı	Teknik karmaşıklık, ATP kalibrasyonu ve deneyimli yorum ihtiyacı
İmpedans agregometrisi/MEA	Tam kan	Elektrotlardaki empedans değişimi; sıklıkla AUC	Antiplatelet tedavi izlemi, hızlı tam kan değerlendirmesi	Daha fizyolojik örnek ortamı ve daha az hazırlık	Hematokrit, trombosit sayısı ve hücresel bileşenlerden etkilenme
PFA-100/PFA-200	Tam kan	Kapanma zamanı	Primer hemostaz için tarama, vWF/ileri fonksiyon kusuru şüphesi	Hızlı, kolay ve yüksek makaslamayı taklit eden yaklaşım	Özgüllüğü düşük; hematokrit, PLT ve vWF'den etkilenir
VerifyNow	Tam kan	Kartuş temelli türbidimetri; PRU/ARU	Aspirin veya $P2Y_{12}$ tedavi yanıtı	Hızlı, otomatik ve hasta başı kullanıma uygun	Sınırlı agonist yolu; tanısal fenotipleme için yetersiz
Akım sitometrisi	Tam kan veya PRP	Yüzey reseptörü/aktivasyon belirteçleri	Reseptör kusuru, granül salınımı, $P2Y_{12}$/VASP değerlendirmesi	Tek hücre düzeyinde ayrıntılı fenotipleme; düşük PLT'de uygulanabilir	Agregasyonu doğrudan ölçmez; uzmanlık ve standardizasyon gerekir

5. Trombosit agregasyonunu değiştiren fizyolojik ve çevresel etkenler

Trombosit agregasyonu, kullanılan agonistin türü ve konsantrasyonuna ek olarak bireysel biyolojik özelliklerden, eşlik eden hastalıklardan, çevresel maruziyetlerden, ilaçlardan ve laboratuvar öncesi koşullardan etkilenir. Bu nedenle agregometri sonuçları yalnızca "normal" veya "azalmış" yanıt şeklinde değil; hastanın klinik özellikleri, ilaç kullanımı ve örnek hazırlama süreci ile birlikte yorumlanmalıdır. Aynı agonist konsantrasyonuna karşı gözlenen MaxA, SLP, AUC ve ATP-release değerleri, hem trombositlerin intrinsik yanıt

kapasitesini hem de dolaşımdaki trombosit popülasyonunun o andaki aktivasyon durumunu yansıtır (Gremmel vd., 2024; Kaiser vd., 2025; Zivkovic vd., 2025).

Yaş ve biyolojik cinsiyet, trombosit fonksiyonundaki kişiler arası değişkenliğin önemli belirleyicileridir. Yaşlanmayla birlikte komorbiditeler, kronik düşük dereceli inflamasyon, oksidatif stres, endotel fonksiyon bozukluğu ve kullanılan ilaçların sıklığı artar; bu faktörlerin her biri trombosit reaktivitesini doğrudan veya dolaylı biçimde değiştirebilir. Cinsiyete bağlı farklılıklar ise trombosit sayısı, hormon düzeyleri, endotel kaynaklı inhibitör sinyaller ve antiplatelet tedaviye yanıt üzerinden ortaya çıkabilir. Ancak yaş ve cinsiyetin agregasyon yanıtı üzerindeki etkisinin yönü, menopozal durum, kardiyometabolik risk profili, genetik özellikler ve eşlik eden tedavilerden bağımsız olarak değerlendirilmemelidir (Jain vd., 2025; Kaiser vd., 2025).

Sigara kullanımı, trombosit hiperreaktivitesi açısından önemli ve değiştirilebilir bir etkendir. Sigara dumanındaki oksidan bileşenler ve nikotin; oksidatif stresi, sempatik aktiviteyi ve endotel hasarını artırabilir. Buna eşlik eden nitrik oksit (NO) biyoyararlanımındaki azalma ve endotelin düzeyindeki artış, trombositlerin antiagregan endotel ortamından uzaklaşmasına neden olur. Sigara ayrıca inflamatuvar yanıtı ve hiperkoagülabiliteyi destekleyerek trombosit–endotel ile trombosit–lökosit etkileşimlerini güçlendirebilir. Bu nedenle sigara öyküsü kaydedilmeli; trombosit fonksiyon testi öncesinde akut sigara maruziyetinden kaçınılmalıdır (Rahman vd., 2025; Stépanian vd., 2024).

Metabolik durum da agregasyon yanıtını belirgin biçimde etkiler. Hiperglisemi, insülin direnci, obezite, hipertrigliseridemi ve okside LDL artışı; protein kinaz C aktivasyonu, reaktif oksijen türleri üretimi, hücre içi Ca^{2+} sinyali ve tromboksan A_2 oluşumu üzerinden trombosit aktivasyon eşiğini düşürebilir. Diyabette $P2Y_{12}$ bağımlı sinyalizasyonun, granül sekresyonunun ve antiplatelet tedaviye rezidüel reaktivitenin artması; agregasyon testlerinin glisemik kontrol, lipid profili ve eşlik eden vasküler hastalık bağlamında değerlendirilmesini gerektirir. Bu etkiler tek başına diyabet tanısından değil, hipergliseminin derecesi, insülin direnci, böbrek fonksiyonu ve inflamatuvar yükün bileşiminden kaynaklanabilir (Gremmel vd., 2024; Tian vd., 2025).

İnflamasyon ve endotel disfonksiyonu, trombosit hiperreaktivitesini besleyen birbirine bağlı iki süreçtir. İnflamatuvar sitokinler, oksidatif stres, nötrofil ve monositlerle etkileşimler ile dolaşımdaki proinflamatuvar mediyatörler trombositleri aktive veya "prime" hâle getirebilir. Sağlıklı endotelden salınan NO ve prostasiklin (PGI_2), cGMP ve cAMP yolakları aracılığıyla trombosit aktivasyonunu sınırlar; endotel disfonksiyonunda bu baskılayıcı mekanizmaların zayıflaması, adezyon ve agregasyona yatkınlığı artırır. Bununla birlikte akut inflamasyon veya akut koroner sendrom sırasında dolaşımda önceden aktive olmuş trombositlerin bulunması, bazı örneklerde ek vivo agonist yanıtının azalmasına ya da sekresyon ve agregasyon parametreleri arasında uyumsuzluğa

yol açabilir. Bu durum, fonksiyonel tükenme veya reseptör desensitizasyonu olasılığı göz önünde bulundurularak temkinli yorumlanmalıdır (Bo ve Zhao, 2025; O'Donoghue ve Smolenski, 2024; Tian vd., 2025).

İlaç kullanımı, agregometri sonuçlarını değiştiren en güçlü değişkenler arasındadır. Aspirin ve diğer COX-1 inhibitörleri araşidonik asit–TXA_2 yolunu baskılar; $P2Y_{12}$ inhibitörleri ADP ile indüklenen agregasyonu ve sekonder agregasyon dalgasını azaltır. GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri ise fibrinojen köprülenmesinin ortak son basamağını engelleyerek farklı agonistlere karşı agregasyonu belirgin biçimde baskılar. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, bazı antidepresanlar, valproat, kemoterapötikler ve trombosit sayısını veya fonksiyonunu etkileyebilen diğer ilaçlar da test sonucunu değiştirebilir. Bu nedenle tüm reçeteli, reçetesiz ve bitkisel ürünler sorgulanmalı; klinik açıdan güvenli olmadığı sürece tedavi yalnızca test amacıyla kesilmemelidir. İlaç etkisi, sonuç raporunda olası bir açıklayıcı değişken olarak belirtilmelidir (Cattaneo vd., 2013; Russo vd., 2024; Stépanian vd., 2024).

Örnek hazırlama koşulları, özellikle ışık geçirgenlik agregometrisinde, analitik değişkenliğin başlıca kaynaklarındandır. Venöz kan alımı sırasında travmatik ponksiyon, uzun süreli turnike uygulaması, tüpün yetersiz veya aşırı doldurulması, sitrat–kan oranındaki bozulma, örneğin kuvvetli çalkalanması, pnömatik sistemle uygunsuz taşınması veya gecikmiş analiz trombositlerin in vitro aktivasyonuna ve yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. Örnekler oda sıcaklığında tutulmalı, soğutulmamalı ve laboratuvarın valide edilmiş zaman penceresi içinde analiz edilmelidir. LTA için kan alımı sonrasında trombositlerin stabilizasyonuna izin verilmesi, PRP ve PPP hazırlanmasında uygun santrifüj koşullarının kullanılması, cihazın otolog PPP ile kalibre edilmesi ve her analizde trombosit sayısının kaydedilmesi gerekir (Cattaneo vd., 2013; Stépanian vd., 2024).

PRP'deki trombosit sayısı, optik agregasyon eğrisinin genliği ve yorumlanabilirliği üzerinde doğrudan etkilidir. Düşük trombosit sayısı, düşük maksimum agregasyon veya artmış değişkenlik izlenimine yol açabilir; bu nedenle trombositopenik örneklerde sonuçların dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Güncel ISTH uzlaşı belgesi, özellikle trombosit sayısı 75×10^9/L'nin altında olduğunda agregometri sonuçlarının temkinli yorumlanmasını önermektedir. Bunun yanında agonist kaynağı, lot farklılığı, nihai agonist konsantrasyonu, inkübasyon sıcaklığı, karıştırma hızı ve kayıt süresi laboratuvarlar arası karşılaştırılabilirliği etkiler (Sharma vd., 2026; Stépanian vd., 2024).

Sonuç olarak trombosit agregasyonu, yalnızca bir laboratuvar ölçümü değil; demografik özellikler, kardiyometabolik durum, inflamasyon, endotel fonksiyonu, ilaç maruziyeti ve örnekleme koşullarının etkileşimiyle oluşan dinamik bir fenotiptir. Bu değişkenlerin sistematik olarak kaydedilmesi ve sonuç

raporlarına yansıtılması, hem araştırma çalışmalarında hem de klinik trombosit fonksiyon değerlendirmesinde daha güvenilir yorum yapılmasını sağlar.

6. Hastalıklarda trombosit agregasyonu

Trombosit agregasyonu, hastalıklarda tek yönlü olarak "artmış" ya da "azalmış" şeklinde tanımlanamayacak dinamik bir fenotiptir. Dolaşımda trombosit aktivasyon belirteçlerinin artması; her zaman ışık geçirgenlik agregometrisinde (LTA) daha yüksek agonist yanıtı anlamına gelmez. Özellikle akut inflamasyon, akut trombotik olay ve yoğun antiplatelet tedavi sırasında trombositlerin in vivo ön aktivasyonu, granül içeriğinin kısmen tüketilmesi, reseptör desensitizasyonu veya dolaşımdaki heterojen trombosit alt popülasyonları nedeniyle ex vivo agregasyon yanıtı değişken olabilir. Bu nedenle agregasyon bulguları trombosit sayısı, ATP salınımı, P-selektin/PAC-1 ekspresyonu, inflamasyon belirteçleri ve ilaç maruziyeti ile birlikte değerlendirilmelidir (Gremmel vd., 2024; Kaiser vd., 2025; Tian vd., 2025).

6.1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Trombosit Agregasyonu

Kardiyovasküler hastalıklarda trombosit aktivasyonu ve agregasyonu; aterosklerozun ilerlemesi, damar duvarı inflamasyonu ve trombotik komplikasyonların gelişimi arasında işlevsel bir bağlantı oluşturur. Özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, düşük dereceli inflamasyon ve plağın yapısal değişiklikleri trombositlerin aktivasyon eşiğini düşürebilir; adezyon, granül salınımı ve αIIbβ3 aracılı agregasyona yatkınlığı artırabilir. Trombositlerden salınan ADP, tromboksan A_2, kemokinler ve proinflamatuvar mediyatörler; endotel hücreleri, lökositler ve vasküler düz kas hücreleriyle etkileşerek aterotrombotik ortamı güçlendirebilir (Gremmel vd., 2024; Tian vd., 2025).

Trombosit hiperreaktivitesi; koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, Miyokardiyal enfarktüs, iskemik serebrovasküler hastalık ve kalp yetersizliği gibi farklı kardiyovasküler tabloların patofizyolojisine katkı sağlayabilir. Diyabet, sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, böbrek fonksiyon bozukluğu ve kronik inflamasyon gibi eşlik eden risk faktörleri de trombosit yanıtını değiştirebilir. Damar hasarı veya plak destabilizasyonu sırasında subendotelyal kollajen ve doku faktörünün açığa çıkmasıyla trombin üretimi artar; ADP, tromboksan A_2 ve trombin aracılı sinyalizasyon trombosit agregatının büyümesini hızlandırır. Bu nedenle aspirin ve $P2Y_{12}$ reseptör inhibitörleri, uygun hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi ve tedavisinde temel antiplatelet yaklaşımlar arasında yer alır (Bikdeli vd., 2025; Russo vd., 2024).

Bununla birlikte dolaşımdaki trombosit aktivasyonu ile ex vivo agregometri yanıtı her zaman paralel değildir. İn vivo aktivasyon, granül sekresyonu, trombosit tüketimi, reseptör desensitizasyonu, trombosit heterojenitesi ve kullanılan antiplatelet ilaçlar; ADP, kollajen veya araşidonik asit ile uyarılan

agregasyon eğrilerini farklı yönlerde etkileyebilir. Bu nedenle MaxA, SLP, AUC ve ATP salınımı gibi parametreler, hastanın klinik fenotipi ve ilaç maruziyetiyle birlikte değerlendirilmelidir (Kaiser vd., 2025).

Koroner arter hastalığı bulunan olgularda yürüttüğümüz çalışmada, ADP ile indüklenen agregasyon eğimi ve maksimum amplitüd değerleri ile koroner damar tıkanıklığı sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, kardiyovasküler hastalığın anjiyografik veya klinik şiddetinin tek başına agoniste özgü trombosit agregasyon yanıtını belirlemediğini; bireysel risk faktörleri, inflamasyon, endotel fonksiyonu, genetik özellikler ve ilaç kullanımının birlikte ele alınması gerektiğini düşündürmektedir (Ayaz vd., 2021).

6.2. Diyabet ve Hipertansiyon

Diyabet, trombosit hiperreaktivitesi ile ilişkilendirilen en iyi tanımlanmış kardiyometabolik durumlardan biridir. Hiperglisemi, insülin direnci, oksidatif stres, ileri glikasyon ürünleri, dislipidemi ve inflamasyon; trombositlerde Ca^{2+} sinyalini, protein kinaz C aktivasyonunu, granül sekresyonunu ve TXA_2 oluşumunu artırabilir. İnsülinin normal koşullarda trombosit aktivasyonunu sınırlayan etkisinin kaybı ile $P2Y_{12}$ aracılı sinyalizasyonun baskınlaşması, ADP'ye duyarlılığı ve antiplatelet tedavi altında rezidüel reaktiviteyi artırabilir. Ancak glisemik kontrol, böbrek fonksiyonu, obezite, eşlik eden koroner arter hastalığı ve kullanılan ilaçlar bu yanıtın yönünü ve büyüklüğünü değiştirdiğinden, diyabette tek bir agregasyon parametresi ile genel risk tanımlaması yapılmamalıdır (Sharma vd., 2025).

Hipertansiyonda yüksek makaslama kuvveti, renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi aktivasyonu, reaktif oksijen türleri ve endotel disfonksiyonu trombosit aktivasyon eşiğini düşürür. Endotelyal NO ve PGI_2 biyoyararlanımının azalması; adezyon, granül salınımı ve agregasyona yatkınlığı artırabilir. Bununla birlikte hipertansiyonu olan bireylerde LTA ile saptanan agregasyon yanıtı; yaş, metabolik sendrom, sigara, böbrek hastalığı ve antihipertansif/antiplatelet tedavilerden bağımsız değildir. Bu nedenle hipertansiyonun trombosit fonksiyonuna etkisi, izole bir tanı etkisi olarak değil, kardiyometabolik risk kümesinin parçası olarak değerlendirilmelidir (Tian vd., 2025).

6.3. Kanser

Kanserde trombositler, yalnızca venöz tromboembolizmin gelişimine katkı sağlayan hücreler değildir; aynı zamanda tümör hücrelerinin hematojen yayılımında aktif ortaklardır. Dolaşımdaki tümör hücreleri trombositleri aktive ederek tümör hücresi–trombosit agregatları oluşturabilir. Bu agregatlar tümör hücrelerini makaslama stresinden ve doğal öldürücü hücre aracılı immün yanıttan korur; P-selektin, integrinler, TGF-β, VEGF ve diğer granül ürünleri üzerinden endotelyal tutunma, ekstravazasyon ve metastatik niş oluşumunu destekler (Gautam vd., 2025; Patrono vd., 2026).

Kanser hastasında trombosit agregasyonu; tümörün tipi ve evresi, sistemik inflamasyon, kemoterapi, trombositopeni, santral kateter varlığı ve antitrombotik tedavi ile şekillenir. Bu nedenle malignitede artmış trombosit aktivasyonu biyolojik olarak beklenebilse de, bütün hastalarda aynı agoniste karşı artmış LTA yanıtı görülmesi beklenmemelidir. Özellikle kemoterapi veya kemik iliği tutulumu olan hastalarda trombosit sayısındaki azalma ve kazanılmış fonksiyon kusurları agregasyon yanıtını baskılayabilir. Kanser ilişkili trombosit fenotipinin değerlendirilmesinde agregometri, sekresyon testleri ve akım sitometrik aktivasyon belirteçlerinin birlikte kullanılması daha anlamlıdır (Altahan, 2025; Gautam vd., 2025).

6.4. Enfeksiyon, Sepsis ve COVID-19

Enfeksiyonlarda trombositler, yalnızca hemostatik hücreler olarak değil; immün yanıtın ve immünotrombozun düzenleyicileri olarak da görev yapar. Bakteriyel veya viral ürünler, kompleman aktivasyonu, sitokinler, doku hasarı ve endotelyal aktivasyon trombositleri doğrudan ya da dolaylı olarak uyarabilir. Aktive trombositler P-selektin ve CD40 ligand ekspresyonu ile nötrofil ve monositlerle heterotipik agregatlar oluşturur; bu etkileşimler doku faktörü ekspresyonunu, nötrofil ekstrasellüler tuzaklarının oluşumunu ve trombin üretimini güçlendirebilir (Altahan, 2025; Bo ve Zhao, 2025).

COVID-19'da trombosit aktivasyonu; endotelyal hasar, inflamasyon, kompleman, ADP/trombin oluşumu ve trombosit–lökosit etkileşimleri ile ilişkilidir. Ağır hastalıkta αIIbβ3 aktivasyonu, granül salınımı, trombosit kaynaklı ekstrasellüler veziküller ve prokoagülan fosfatidilserin pozitif trombositler trombotik komplikasyonlara katkı sağlayabilir. Bununla birlikte ağır COVID-19 veya sepsiste trombositopeni, dolaşımda tüketim ve fonksiyonel tükenme eşlik edebileceğinden, ex vivo agonist yanıtı değişken hatta azalmış bulunabilir. Bu durum, düşük agregasyonun mutlaka düşük trombotik risk anlamına gelmediğini göstermektedir (Altahan, 2025; Sciaudone vd., 2023).

COVID-19'daki tromboinflamatuvar yanıtın bireyler arasında değişkenlik göstermesinde, fibrinojen ve trombosit reseptörleriyle ilişkili genetik varyantlar rol oynayabilir. FGB rs1800790 ve ITGB3 rs5918 varyantlarına ilişkin çalışmalarımız, bu genetik farklılıkların COVID-19'da koagülasyon, inflamasyon ve trombosit ilişkili parametrelerin değişkenliğiyle ilişkili olabileceğini; dolayısıyla trombotik fenotipin tek bir genetik belirteç üzerinden değil, klinik ve laboratuvar verilerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (Ayaz vd., 2026a; Ayaz vd., 2026b).

6.5. Gebelik ve Preeklampsi

Normal gebelik, plasental dolaşımın gereksinimlerine uyum sağlayan fizyolojik hemostatik değişikliklerle karakterizedir. Preeklampside ise plasental disfonksiyon, sistemik endotel hasarı, inflamasyon ve tromboksan A_2/prostasiklin dengesindeki bozulma trombosit aktivasyonunu artırır. Maternal trombosit aktivasyonu; trombosit–lökosit etkileşimleri, granül salınımı ve mikrovasküler tromboinflamasyon yoluyla hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunur (Singh vd., 2025).

Preeklampside trombosit agregasyonu, yalnızca hemostatik aktivasyonun değil; adipositokinler, anjiyogenez faktörleri ve endotel disfonksiyonu arasındaki çok yönlü etkileşimin de bir bileşeni olarak değerlendirilmelidir. Tedavi edilmemiş preeklampsi olgularında bu parametreleri birlikte inceleyen çalışmamız, hastalıktaki trombosit yanıtının metabolik, endotelyal ve anjiyojenik değişkenlerle birlikte ele alınmasının önemini desteklemektedir (Güngör vd., 2017).

Preeklampside trombosit sayısındaki düşüş, aktivasyonun olmadığı anlamına gelmez; aksine artmış tüketim ve mikrovasküler trombüs oluşumu ile birlikte görülebilir. Bu nedenle düşük trombosit sayısı ile artmış trombosit aktivasyon belirteçlerinin aynı anda saptanması biyolojik olarak çelişkili değildir. Agregometri çalışmalarında gebelik haftası, aspirin kullanımı, preeklampsinin başlangıç zamanı ve hastalığın şiddeti mutlaka kaydedilmelidir (Güngör vd., 2017; Singh vd., 2025).

6.6. Nörodejeneratif ve Serebrovasküler hastalıklar

İskemik serebrovasküler hastalıklar ile nörodejeneratif hastalıklar; endotel disfonksiyonu, kronik inflamasyon, kan–beyin bariyeri bozukluğu, mikrovasküler hasar ve trombosit–damar duvarı etkileşimleri üzerinden kesişen nörovasküler süreçlerdir. Trombosit aktivasyonu, adezyonu ve granül salınımındaki değişiklikler serebral mikrotromboz eğilimine ve nöroinflamatuvar yanıta katkı sağlayabilir; aynı zamanda periferik trombosit fenotipi, hastalıkların vasküler bileşenini yansıtan tamamlayıcı bir biyobelirteç alanı oluşturabilir. Bununla birlikte bu ilişkinin hastalığa özgü ve nedensel olduğu henüz kesin değildir; yaş, vasküler risk faktörleri, komorbiditeler ve antiplatelet tedaviler sonuçları önemli ölçüde etkileyebilir (Gallo vd., 2024; Lan vd., 2025).

Alzheimer hastalığı ve diğer demans tablolarında trombositler, amiloid prekürsör proteini metabolizması, amiloid-β salınımı, inflamatuvar mediyatör üretimi ve damar yatağıyla etkileşimleri nedeniyle dikkat çekmektedir. Özellikle vasküler demans ve mikst demans olgularında trombosit fonksiyonundaki değişiklikler, eşlik eden serebrovasküler hasar ve aterotrombotik yük ile birlikte değerlendirilmelidir. Güncel çalışmalar, periferik trombosit göstergelerinin Alzheimer hastalığındaki klinik ve bilişsel fenotiple ilişkili olabileceğini bildirmekle birlikte; agregasyon, aktivasyon belirteçleri ve trombosit indekslerinin yönü tüm çalışmalarda aynı değildir (Fu vd., 2024; Gallo vd., 2024).

Alzheimer hastalığında yürüttüğümüz bir çalışmada, ADP ile indüklenen trombosit fonksiyonunda azalma; yüzey GPIb ekspresyonunda azalma, P-selektin ekspresyonunda artış, serum GPIb düzeyinde yükselme ve miR-26a-5p ekspresyonunda azalma ile birlikte saptanmıştır. Bu bulgular, GPIb ve miR-26a-5p ekseninin Alzheimer hastalığındaki trombosit aktivasyon değişikliklerini araştırmada yararlı periferik belirteç adayları olabileceğini düşündürmektedir (Ayaz vd., 2025).

Parkinson hastalığında da trombositler, α-sinüklein, dopamin depolanması, mitokondriyal fonksiyon ve oksidatif stresle ilişkili periferik bir inceleme modeli olarak değerlendirilmektedir. Parkinson hastalığında trombosit aktivasyonu, enerji metabolizması ve monoaminerjik yolaklara ilişkin değişiklikler bildirilmektedir; ancak bunların klinik hastalık şiddetiyle ilişkisi ve agregasyon yanıtına yansıması heterojendir. Bu nedenle Parkinson hastalığında trombosit parametreleri, tek başına tanısal testler olarak değil; klinik bulgular, nörolojik değerlendirme ve diğer biyobelirteçlerle bütünleşik biçimde ele alınmalıdır (Lan vd., 2025).

Sonuç olarak trombosit fonksiyonları; Alzheimer hastalığı, vasküler ve mikst demans ile Parkinson hastalığında ortak nörovasküler ve tromboinflamatuvar mekanizmaları incelemek için umut verici bir alan sunmaktadır.

6.7. Trombotik ve Hemorajik Durumlar

Arteriyel trombozda trombosit aktivasyonu ve agregasyon çoğunlukla patogenezin merkezindedir. Buna karşılık venöz trombozda fibrin oluşumu ve koagülasyon sistemi daha baskın olsa da, inflamasyon, endotel aktivasyonu ve trombosit–lökosit etkileşimleri trombüsün başlatılması ve büyümesine katkı sağlayabilir. Bu nedenle trombotik hastalıklarda yüksek agregasyon yanıtı olası bir biyolojik bulgu olmakla birlikte, "hiperagregasyon" tanısı yalnızca tek bir agonist veya tek bir LTA ölçümü ile konulmamalıdır (Bo ve Zhao, 2025; Tian vd., 2025).

Hemorajik tablolar ise trombosit sayısındaki azalma, reseptör kusurları, granül sekresyon bozuklukları veya ilaçlara bağlı kazanılmış fonksiyon kaybı sonucu ortaya çıkabilir. Glanzmann trombastenisinde αIIbβ3 kusuru nedeniyle ADP, kollajen, epinefrin ve araşidonik aside yanıt belirgin azalırken ristocetinle aglütinasyon genellikle korunur. Bernard–Soulier sendromunda ise GPIb-IX-V kompleksindeki bozukluğa bağlı olarak ristocetin yanıtı belirgin azalır. Yoğun granül eksikliklerinde düşük doz ADP veya epinefrine karşı sekonder agregasyon dalgasının ve ATP salınımının azalması tipiktir. Bu örüntüler, agregasyon eğrilerinin agonist-spesifik yorumlanmasının hem kalıtsal hem de kazanılmış kanama bozukluklarında temel öneme sahip olduğunu gösterir (Altahan, 2025; Sánchez-Fuentes vd., 2025).

Sonuç olarak hastalıklarda trombosit agregasyonu; trombotik risk, inflamasyon, endotel biyolojisi, metabolik durum, trombosit tüketimi ve tedavi

etkilerinin ortak ürünüdür. Araştırma çalışmalarında ADP, kollajen, araşidonik asit ve ristocetin yanıtlarının MaxA, SLP ve AUC ile; mümkünse ATP salınımı ve akım sitometrik aktivasyon göstergeleriyle birlikte sunulması, hastalığa özgü trombosit fenotipinin daha doğru tanımlanmasını sağlar.

7. Antiplatelet Tedavi ve Bireyselleştirilmiş Trombosit Fonksiyon Değerlendirmesi

Antiplatelet tedavinin temel amacı, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun farmakolojik olarak baskılanması yoluyla aterotrombotik olayların önlenmesidir. Aspirin, trombosit siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek tromboksan A_2 sentezini azaltır. $P2Y_{12}$ reseptör inhibitörleri ise ADP aracılı amplifikasyon döngüsünü baskılar; klopidogrel ve prasugrel geri dönüşümsüz etkili tienopiridinler iken tikagrelor doğrudan ve geri dönüşümlü $P2Y_{12}$ antagonisti olarak etki gösterir. Özellikle akut koroner sendromlarda aspirin ile bir $P2Y_{12}$ inhibitörünün birlikte kullanımı, iskemi ve tromboz riskini azaltmak için temel yaklaşımlardan biridir; ancak tedavinin süresi ve yoğunluğu hastanın iskemik ve kanama riskleri dengelenerek belirlenmelidir (Bikdeli vd., 2025; Russo vd., 2024).

Antiplatelet ilaçlara verilen yanıt bireyler arasında değişkendir. Bu değişkenlik; tedaviye uyum, yetersiz emilim, ilaç etkileşimleri, akut inflamasyon, diyabet, böbrek fonksiyon bozukluğu, obezite, trombosit dönüşüm hızı ve genetik özellikler gibi çok sayıda etkenden kaynaklanabilir.

Trombosit fonksiyon testleri, antiplatelet tedavi etkisinin doğrudan değerlendirilmesine olanak sağlar. Işık geçirgenlik agregometrisi ve impedans agregometrisi agoniste özgü agregasyon yanıtını; VerifyNow hızlı yatak başı ölçümü; VASP fosforilasyon testi ise daha özgül olarak $P2Y_{12}$ reseptör baskılanmasını değerlendirebilir. Ancak farklı testlerin farklı biyolojik sonlanımları ölçmesi, eşik değerlerin yöntem ve klinik bağlama göre değişmesi ve test sonucunun her zaman klinik olaylarla birebir örtüşmemesi nedeniyle tüm hastalarda rutin trombosit fonksiyon testi önerilmez. Buna karşılık tekrarlayan trombotik olay, stent trombozu, yüksek iskemik risk, beklenmeyen kanama veya tedavi etkisine ilişkin klinik belirsizlik bulunan seçilmiş olgularda fonksiyon testi ve farmakogenetik değerlendirme bireyselleştirilmiş tedavi kararına katkı sağlayabilir (Angiolillo vd., 2024).

Sonuç olarak, antiplatelet tedavinin bireyselleştirilmesinde klinik özellikler, trombotik ve kanama riski, ilaç kullanımı ve trombosit fonksiyon testleri birlikte değerlendirilmelidir. Bu bütüncül yaklaşım, trombotik ve kanama riskleri arasında daha dengeli bir tedavi stratejisi oluşturulmasına katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

Altahan, R. M. (2025). Acquired platelet disorders. Frontiers in Medicine, 12, 1638994. doi:10.3389/fmed.2025.1638994

Angiolillo, D. J., Galli, M., Alexopoulos, D., Aradi, D., Bhatt, D. L., Bonello, L., … Sibbing, D. (2024). International consensus statement on platelet function and genetic testing in percutaneous coronary intervention: 2024 update. JACC: Cardiovascular Interventions, 17(22), 2639–2663.

Ayaz, G., Batar, B., Topçu, B., Altındağ Avcı, B., ve Turgut, B. (2026a). Association of fibrinogen beta chain (FGB) rs1800790 and ITGB3 rs5918 gene variants with coagulation and inflammation parameters according to sex in COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. doi:10.1007/s11239-026-03366-5

Ayaz, G., Karadağ, B., Güven, M., Kanıgür, G., Dirican, A., İlerigelen, B., ve Ulutin, T. (2021). Koroner arter hastalığı şiddeti ve trombosit agregasyonu. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi, 4(1), 13–19. doi:10.26650/JARHS2021-843387

Ayaz, G., Kazil, T. A., Asutay, Z., Çetinkaya, E., Öktem, I., Kaşpınar, İ. A., vd. (2026b). The relationship between the rs5918 polymorphism, serum GPIIb/IIIa levels, and biochemical parameters in pulmonary embolism associated with COVID-19 infection. Namık Kemal Medical Journal, 14(1), 78–85. doi:10.4274/nkmj.galenos.2026.46320

Ayaz, G., Sordu, P., Küçüksezer, U. C., Hanağası, H., Alaylıoğlu, M., Gürvit, H., … Ulutin, T. (2025). Association of glycoprotein 1b and miR-26a-5p levels with platelet function in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease, 105(1), 172–185. doi:10.1177/13872877251326204

Bikdeli, B., Ujueta, F., Rashedi, S., Talasaz, A. H., Kadakia, K. T., Lopes, R. D., … Krumholz, H. M. (2025). Antiplatelet and anticoagulant therapy in the 2025 ACC/AHA guideline for acute coronary syndromes: Key recommendations. Journal of the American College of Cardiology, 85(22), 2074–2078. doi:10.1016/j.jacc.2025.04.002

Bo, Y., ve Zhao, F. (2025). Platelets as central hubs of inflammation. Frontiers in Immunology, 16, 1683553. doi:10.3389/fimmu.2025.1683553

Boggio, F., Giannotta, J. A., ve Lecchi, A. (2025). Automation in platelet function testing: Current challenges and future directions. Seminars in Thrombosis and Hemostasis.

Cattaneo, M., Cerletti, C., Harrison, P., vd. (2013). Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: A consensus of the working party from the Platelet Physiology Subcommittee of the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 11(6), 1183–1189. doi:10.1111/jth.12231

Favaloro, E. J., Pasalic, L., ve Lippi, G. (2023). Towards 50 years of platelet function analyser (PFA) testing. Seminars in Thrombosis and Hemostasis.

Frelinger, A. L. (2024). Flow cytometry and platelets. Clinics in Laboratory Medicine, 44(3), 511–526.

Fu, J., Lai, X., Zhang, C., Wei, Q., Chen, X., vd. (2024). Correlation analysis of peripheral platelet markers and disease phenotypes in Alzheimer's disease. Alzheimer's ve Dementia, 20(6), 4366–4372. doi:10.1002/alz.13841

Gallo, A., Lipari, A., Di Francesco, S., Ianuà, E., Liperoti, R., Cipriani, M. C., vd. (2024). Platelets and neurodegenerative diseases: Current knowledge and future perspectives. International Journal of Molecular Sciences, 25(12), 6292. doi:10.3390/ijms25126292

Gautam, D., Clarke, E. M., Roweth, H. G., Smith, M. R., ve Battinelli, E. M. (2025). Platelets and circulating (tumor) cells: Partners in promoting metastatic cancer. Current Opinion in Hematology, 32(1), 52–60. doi:10.1097/MOH.0000000000000852

Gremmel, T., Frelinger, A. L., III, ve Michelson, A. D. (2024). Platelet physiology. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 50(8), 1173–1186. doi:10.1055/s-0044-1786387

Güngör, Z. B., Ekmekçi, H., Tüten, A., Toprak, S., Ayaz, G., Çalışkan, O., vd. (2017). Is there any relationship between adipocytokines and angiogenesis factors to address endothelial dysfunction and platelet aggregation in untreated patients with preeclampsia? Archives of Gynecology and Obstetrics, 296(3), 495–502. doi:10.1007/s00404-017-4461-2

Hashemzadeh, M., Haseefa, F., Peyton, L., Shadmehr, M., Niyas, A. M., Patel, A., … Movahed, M. R. (2023). A comprehensive review of the ten main platelet receptors involved in platelet activity and cardiovascular disease. American Journal of Blood Research, 13(6), 168–188.

Jain, K., Tyagi, T., Gu, S. X., Faustino, E. V. S., ve Hwa, J. (2025). Demographic diversity in platelet function and response to antiplatelet therapy. Trends in Pharmacological Sciences, 46(1), 78–93. doi:10.1016/j.tips.2024.11.005

Jourdi, G., vd. (2024). Light transmission aggregometry for platelet function testing: Position paper on current recommendations and French proposals for accreditation. Platelets. doi:10.1080/09537104.2024.2427745

Kaiser, R., Anjum, A., ve Nicolai, L. (2025). Platelet heterogeneity in disease: The many and the diverse? Blood, 146(24), 2870–2881. doi:10.1182/blood.2025028957

Kang, M., Bresette, C. A., ve Ku, D. N. (2024). Advancing microfluidic point-of-care platelet function tests: Opportunities and challenges from bench to market. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 12, 1507972.

Kulkarni, P. P., Ekhlak, M., Sonkar, V. K., ve Dash, D. (2022). Mitochondrial ATP generation in stimulated platelets is essential for granule secretion but dispensable for aggregation and procoagulant activity. Haematologica, 107(5), 1209–1213. doi:10.3324/haematol.2021.279847

Lan, Y., Ding, J., Yu, T., ve Cheng, C. (2025). Research progress of platelets in neurodegenerative diseases. Frontiers in Aging Neuroscience, 17, 1544605. doi:10.3389/fnagi.2025.1544605

Liu, H., ve Welburn, J. P. I. (2024). A circle of life: Platelet and megakaryocyte cytoskeleton dynamics in health and disease. Royal Society Open Science, 11, 240041. doi:10.1098/rsos.240041

O'Donoghue, L., ve Smolenski, A. (2024). Roles of G proteins and their GTPase-activating proteins in platelets. Bioscience Reports, 44(5). doi:10.1042/BSR20231420

Patrono, C., Burn, J., Patrignani, P., ve Langley, R. E. (2026). Platelet activation, aspirin, and cancer: From basic science to clinical trials. Pharmacological Reviews, 78(1), 100109. doi:10.1016/j.pharmr.2025.100109

Rahman, M., Alatiqi, M., Al Jarallah, M., vd. (2025). Cardiovascular effects of smoking and smoking cessation: A 2024 update. Global Heart, 20(1), 15. doi:10.5334/gh.1399

Russo, I., Brookles, C. G., Barale, C., vd. (2024). Current strategies to guide the antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. International Journal of Molecular Sciences, 25(7), 3981. doi:10.3390/ijms25073981

Sciaudone, A., Corkrey, H., Humphries, F., ve Koupenova, M. (2023). Platelets and SARS-CoV-2 during COVID-19: Immunity, thrombosis, and beyond. Circulation Research, 132(10), 1272–1289. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321930

Sharma, N., vd. (2025). Diabetic platelets: Pathophysiology, clinical significance, and therapeutic perspectives. Diabetes Therapy, 16(11), 2101–2109. doi:10.1007/s13300-025-01801-z

Sharma, R., Jourdi, G., Nazy, I., Bakchoul, T., Lordkipanidzé, M., Ramström, S., ve Aggregometry-PFT in TP Study Group. (2026). Consensus on aggregometry for platelet function testing in thrombocytopenic patients: Communication from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 24(6), 2293–2302. doi:10.1016/j.jtha.2026.02.027

Singh, K., Lia, M., vd. (2025). Increased platelet activation and thrombo-inflammation in early and late-onset preeclampsia. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 9(5), 102956. doi:10.1016/j.rpth.2025.102956

Stépanian, A., vd. (2024). Light transmission aggregometry for platelet function testing: Position paper on current recommendations and French proposals for accreditation. Platelets. doi:10.1080/09537104.2024.2427745

Sánchez-Fuentes, A., Pérez-Botero, J., Bastida, J. M., ve Rivera, J. (2025). Diagnosis of inherited platelet disorders: Clinical evaluation and functional and molecular assays. Biomolecules, 15(6), 846. doi:10.3390/biom15060846

Tian, Y., Zong, Y., Pang, Y., vd. (2025). Platelets and diseases: Signal transduction and advances in targeted therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy, 10, 159. doi:10.1038/s41392-025-02198-8

Wang, X., Liao, R., Huang, Q., vd. (2025). Beyond energy: Mitochondrial control of platelet lifecycle through redox, calcium, and dynamics. Redox Biology, 87, 103892. doi:10.1016/j.redox.2025.103892

Yoon, I., Han, J. H., ve Jeon, H. J. (2024). Advances in platelet-dysfunction diagnostic technologies. Biomolecules, 14(6), 714.

Zivkovic, M., Schutgens, R. E. G., van der Vegte, V., vd. (2025). A rapid whole-blood adenosine triphosphate secretion test can be used to exclude platelet-dense granule deficiency. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 23(5), 1667–1675. doi:10.1016/j.jtha.2025.01.013

BÖLÜM 3

Atriyal Fibrilasyonda Elektriksel Yeniden Yapılanma ve Kateter Ablasyonu Sürecinde Mikrorna'ların Rolü

Alzahraa Zaieb[1]
Ahu Soyocak[2]

[1] İstanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Tıp Tezli Yüksek Lisans Programı, İstanbul, ORCID: 0009-0008-1741-6252
[2] İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul
ORCID: 0000-0003-0999-2774

1. Giriş

Kalbin etkin bir pompa olarak işlev görebilmesi, elektriksel uyarının belirli bir sıra ve düzende iletilerek kalbin odacıkları olan atriyumların ve ventriküllerin uyumlu şekilde kasılmasına bağlıdır. Bu düzenin herhangi bir noktada bozulması, genel olarak kalp ritim bozukluğu ya da kardiyak aritmi olarak adlandırılır (Bartos, Grandi, & Ripplinger, 2015). Kardiyak aritmiler, kardiyak elektriksel uyarının oluşumu ve iletimindeki bozukluklar olmak üzere iki temel elektrofizyolojik mekanizma sonucunda gelişmektedir (Freitas et al., 2022; Joglar et al., 2024). Bu mekanizmaların ilkini oluşturan elektriksel uyarı oluşumundaki bozukluklar, kalbin doğal ritimini başlatan pacemaker hücrelerinin kendiliğinden elektriksel uyarı oluşturma özelliği olan otomatisitesinin değişmesinden kaynaklanabilmektedir. Bununla birlikte, elektriksel uyarının sinüs düğümü dışında farklı bir odaktan kaynaklanması da aritmi gelişimine yol açabilmektedir. Uyarı iletiminin bozulduğu ikinci mekanizmada ise elektriksel aktivite, normal iletim yolları boyunca uygun şekilde ilerleyememekte veya yeniden giriş (reentry) devreleri aracılığıyla anormal biçimde yayılabilmektedir. Bu mekanizmaların kalp hızını etkileme biçimine bağlı olarak aritmiler, kalp hızının azalmasıyla karakterize bradiaritmiler veya kalp hızının dakikada 100 atımın üzerine çıkmasıyla karakterize taşiaritmiler şeklinde ortaya çıkmaktadır (Freitas et al., 2022; Hurst, Fuster, Walsh, & Harrington, 2011).

Bu bozukluklar, ortaya çıktıkları kalp bölgesi ve altta yatan elektrofizyolojik mekanizmaya göre tanımlanmaktadır. Buna göre, kalbin doğal uyarı merkezi olan sinüs düğümünden kaynaklanan ritim bozuklukları sinüs taşikardisi, atriyumlarda düzenli ancak hızlı elektriksel aktiviteyle karakterize olanlar atriyal flutter, ventriküllerden kaynaklananlar ventriküler taşikardi ve atriyumlarda düzensiz, organize olmayan elektriksel aktiviteyle seyredenler ise atriyal fibrilasyon olarak adlandırılmaktadır (Freitas et al., 2022; Joglar et al., 2024). Bu aritmiler arasında en yaygın görülen atriyal fibrilasyon (AF), atakların süresi, kendiliğinden sonlanıp sonlanmaması ve tedavi yaklaşımına göre paroksizmal, persistan, uzun süreli persistan ve kalıcı atriyal fibrilasyon olmak üzere dört klinik alt tipe ayrılmaktadır (Tzeis et al., 2024).

Paroksizmal AF, yedi gün içinde kendiliğinden veya uygulanan tedaviyle sonlanan ataklarla karakterizedir. Persistan AF yedi günden uzun süre devam etmektedir. Sinüs ritminin yeniden sağlanmasının hedeflendiği olgularda farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyon tercih edilebilmektedir. Uzun süreli persistan AF, bir yıldan uzun süren kesintisiz devam eden ve ritim kontrolü stratejisinin benimsendiği klinik durumu ifade etmektedir. Kalıcı AF ise, hasta ve hekimin ortak kararıyla sinüs ritmini yeniden sağlama ve sürdürmeye yönelik girişimlerden vazgeçildiği ve AF'nin devam eden ritim olarak kabul edildiği klinik durumu tanımlamaktadır (Heijman, Voigt, Nattel, & Dobrev, 2014; Joglar et al., 2024; Ko, Chung, Evans, Benjamin, & Helm, 2025; Zafeiropoulos et al., 2024).

Bu bölümde öncelikle, kardiyak aritmiler arasında klinikte en sık karşılaşılan AF'nin epidemiyolojisi, klinik önemi ve gelişiminde rol oynayan başlıca risk

faktörleri ele alınacaktır. Ardından hastalığın patogenezi, aritmojenik tetikleyiciler, atriyal substrat ve yeniden yapılanma süreçleri temelinde değerlendirilecek, özellikle elektriksel yeniden yapılanmada rol oynayan iyon kanalları, hücre içi kalsiyum düzenlenmesi ve gap junction (aralık bağlantıları) yapılarındaki değişiklikler üzerinde durulacaktır. Bunu takiben, AF'de epigenetik düzenleme mekanizmaları ve özellikle elektriksel yeniden yapılanmada rol oynayan mikroRNA'lar güncel literatür ışığında incelenecektir. Daha sonra kateter ablasyonunun AF tedavisindeki yeri ve elektriksel yeniden yapılanma üzerindeki etkileri ve ablasyon öncesi ve sonrasında mikroRNA düzeylerinde meydana gelen değişiklikler ile bu değişikliklerin olası klinik önemi değerlendirilecektir.

2. Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyolojisi

AF, dünya genelinde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı hızla artan küresel bir sağlık sorunudur (Duduyemi et al, 2025). Bu küresel sağlık sorunu, görülme sıklığı, yaş, cinsiyet, etnik köken ve coğrafya gibi demografik eksenler boyunca farklı dağılımlar göstermektedir.

Küresel ölçekte AF ve atriyal flutter ile yaşayan birey sayısının, diğer bir ifadeyle prevalansın, 1990 yılında yaklaşık 22,2 milyon iken 2021 yılı itibarıyla 52,55 milyon kişiye ulaştığı tahmin edilmektedir. Aynı yıllarda yeni vaka sayısını ifade eden insidansın yaklaşık 2 milyondan 4,5 milyona çıkarak % 124 oranında artış gösterdiği bildirilmiştir (Cheng et al., 2024). Bu artış eğiliminin temelinde dünya nüfusunun yaşlanmasının ve sağkalım sürelerinin uzamasının yattığı düşünülmektedir (Cheng et al., 2024; Duduyemi et al, 2025; Karatela & Calkins, 2025; Ko et al., 2025).

AF insidansı ve prevalansı yaşla birlikte kademeli ve belirgin şekilde artmaktadır. Küresel ölçekte mutlak insidansın 2021 yılında en yüksek olduğu yaş grubunun 70-74 yaş aralığında olduğu ve bu grupta 744.978 yeni vaka görüldüğü bildirilmektedir. Bununla birlikte, yaşa göre düzeltilmiş insidans hızındaki en yüksek artışın % 22 ile 55-59 yaş grubunda gerçekleştiği görülmektedir. Mutlak prevalansın ise 90–94 yaş grubunda en yüksek düzeye ulaştığı ve bu grupta yaşa göre düzeltilmiş prevalans hızının 100.000 kişide 11.828 olduğu rapor edilmektedir (Cheng et al., 2024; Karatela & Calkins, 2025).

Küresel olarak AF'nin görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. 2021 yılı verilerine göre dünya genelinde AF ile yaşayan yaklaşık 28 milyon erkek ve 25 milyon kadın bulunmaktadır (Ko et al., 2025; Martin et al., 2024). Ancak kadınların ortalama yaşam süresinin daha uzun olması, ilerleyen yaşlarda erkeklerdeki kümülatif insidans hızına yetişmelerine ve yaşam boyu riskin her iki cinsiyet için benzer seviyelerde kalmasına neden olmaktadır (Bizhanov, Abzaliyev, Baimbetov, Sarsenbayeva, & Lyan, 2023; Martin et al., 2024). Bununla birlikte, etnik köken ve ırk bazında, Avrupa kökenli bireylerde AF riskinin siyah, Asyalı veya Hispanik bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmektedir (Bizhanov et al., 2023; Duduyemi et al, 2025).

AF'nin coğrafi dağılımı, bölgelerin sosyo-demografik indeksine göre

değişiklik göstermektedir ve en yüksek insidans ile prevalans hızları Kuzey Amerika, Avustralasya ve Batı Avrupa gibi yüksek gelirli bölgelerde kaydedilmektedir (Karatela & Calkins, 2025). Geleceğe yönelik yapılan değerlendirmeler, AF yükünün 2050 yılına kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde 8 milyonun üzerine, 2060 yılına kadar ise Avrupa'da 8,8-18 milyon aralığına ulaşabileceğini öngörmektedir. Sahra Altı Afrika ve Nijerya gibi gelişmekte olan bölgelerde prevalans şu an için daha düşük görünse de bu bölgelerde bulaşıcı olmayan hastalıklara geçiş ve nüfusun yaşlanmasıyla birlikte vaka sayılarının 2050 yılına kadar dramatik şekilde artması beklenmektedir (Duduyemi et al, 2025; Karatela & Calkins, 2025).

Türkiye'ye ait veriler, bazı noktalarda küresel eğilimden farklılaşmaktadır. Türk erişkinlerde yapılan bir kohort çalışmasında, kronik AF'nin yıllık insidansı 35.000, prevalansı ise 310.000 olarak öngörülmektedir (Uyarel et al., 2008). Türkiye'deki erken dönem epidemiyolojik verilerin sunulduğu aynı çalışmada, AF prevalansının yaşla birlikte belirgin şekilde arttığı gösterilmekte, prevalans oranlarının 32-59, 60-69 ve 70 yaş üzeri gruplarda sırasıyla % 0,46, % 2,09 ve % 2,49 olduğu bildirilmektedir (Uyarel et al., 2008). Türkiye'de yürütülen popülasyon tabanlı başka bir kohort çalışmasında ise genel AF prevalansının % 1,08 olduğu tahmin edilmektedir (Yavuz et al., 2017). Türk AF hastalarının demografik profili de küresel örneklemden ayrışmaktadır. Yeni tanı almış AF hastalarını izleyen uluslararası küresel antikoagülan kullanım kayıt sisteminin (GARFIELD-AF) verilerine göre, Türk hastaların % 43,4'ünü oluşturan önemli bir kısmı 65 yaşın altında olup, bu oran küresel ortalamanın üzerindedir (Sayın et al., 2019). Buna paralel olarak, Türkiye'deki bir başka çalışmada AF'nin kadın hastalarda % 56 erkek hastalarda % 44 oranında görüldüğü bildirilmektedir (Ertas et al., 2013). Bu farklı çalışmalara ait bulgular bir arada değerlendirildiğinde, Türk AF popülasyonunun küresel veriye kıyasla daha genç yaşta ve kadın ağırlıklı bir dağılım gösterebildiğini düşündürmektedir (Aras et al., 2022; Sayın et al., 2019).

3. Atriyal Fibrilasyonun Klinik Önemi

AF'nin artan prevalansı, bu aritmiyi önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir. AF ile ilişkili yüksek morbidite ve mortalitenin temelinde, başta kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar olmak üzere çeşitli klinik durumlarla olan güçlü ilişkisi yer almaktadır. AF, miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, periferik arter hastalığı, inme ve demans gelişme riskinde artışla ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle AF'li bireylerde genel mortalite riskinin AF'si olmayan bireylere kıyasla yaklaşık 1,5-2 kat arttığı bildirilmektedir (Joglar et al., 2024; Karatela & Calkins, 2025).

AF ile olumsuz klinik durumlar arasındaki ilişki, hastalığa eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri ve diğer hastalıklar dikkate alındıktan sonra da devam etmektedir. Bu nedenle AF bağımsız bir mortalite risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Benjamin et al., 1998). Bu bağımsız ilişkinin en belirgin örneklerinden biri inme riskidir. AF, bağımsız bir risk faktörü olarak inme riskini yaklaşık beş kat artırmaktadır (Wolf, Abbott, & Kannel, 1991). Ayrıca

Framingham Kalp Çalışması'nda AF ile mortalite arasında bağımsız bir ilişki bulunduğu ve AF'nin ölüm riskini erkeklerde 1,5 kat, kadınlarda ise 1,9 kat artırdığı bildirilmektedir (Benjamin et al., 1998).

Bunların yanı sıra, AF klinik olarak belirgin veya sessiz inmeyle ya da inmeden bağımsız mekanizmalarla ilişkili bilişsel gerileme ve demans riskinde artışla da ilişkilendirilmektedir (Joglar et al., 2024; Kalantarian, Stern, Mansour, & Ruskin, 2013; Staerk, Sherer, Ko, Benjamin, & Helm, 2017). Bir meta-analiz çalışmasının sonuçları, AF'nin bilişsel fonksiyonları yalnızca klinik inmeler aracılığıyla değil, sessiz inmeler veya kronik serebral hipoperfüzyon gibi mekanizmalar üzerinden de bozabileceğini ortaya koymaktadır (Kalantarian et al., 2013).

Bilişsel bozukluklarla ilişkisinin yanında, AF'nin psikososyal sağlığı da olumsuz etkilediği bildirilmektedir. AF hastalarının daha yüksek düzeyde anksiyete ve depresyon semptomları sergilemesi, ruhsal iyilik hali üzerinde de belirgin bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir (Tzeis et al., 2024). AF hastalarının % 60'ından fazlası semptomatik görülmekte ve yaşam kalitesinde azalma bildirmektedir. Bu hastaların % 16,5'inde ise günlük yaşamı kısıtlayıcı ve ağır seyreden semptomlar tanımlanmaktadır (Freeman et al., 2015).

AF'nin bu çok yönlü klinik yükü, sağlık sistemleri açısından da önemli bir ekonomik maliyete karşılık gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ulusal bir çalışma, AF'ye bağlı acil servis başvuruları ve hastane yatışlarının 2007-2014 yılları arasında belirgin şekilde arttığını bildirmektedir. Çalışmada, bu dönemde hastaneye yatırılan hastalara ilişkin yıllık toplam hastane maliyetlerinin % 37 oranında artarak 7,39 milyar dolardan 10,1 milyar dolara yükseldiği gösterilmektedir (Rozen et al., 2018). AF'ye bağlı hastaneye yatışlar, ayaktan tedavi ihtiyacı ve uzun dönemli antikoagülasyon tedavisi, hastalığın toplam sağlık harcamaları üzerindeki etkisini önemli ölçüde artırmaktadır (Buja et al., 2024).

Tüm bu bilgiler AF'nin, kardiyovasküler, nörolojik, psikososyal ve ekonomik etkileri nedeniyle yalnızca bir ritim bozukluğu olmadığını, altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasını ve hedeflenmesini gerektiren önemli bir klinik sorun olduğunu göstermektedir.

4. Atriyal Fibrilasyonun Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

AF'nin ortaya çıkması ve gelişimi, birçok risk faktörünün etkilediği çok yönlü bir süreçtir. Bu risk faktörleri nadiren tek başına etkili olmakta, birlikte bulunduklarında ise toplam riski belirgin şekilde artırarak hastalığın ortaya çıkma olasılığını yükseltmektedir (Elliott, Middeldorp, Van Gelder, Albert, & Sanders, 2023; Vermeer, van den Broek, & Dekker, 2024). AF gelişiminde rol oynayan risk faktörleri, atriyum dokusunun yapısal ve elektriksel özelliklerini zamanla bozarak hastalığa zemin hazırlamakta ve AF patogenezinin gelişimine katkıda bulunmaktadır (J. Andrade, Khairy, Dobrev, & Nattel, 2014; Staerk et al., 2017). Bu risk faktörleri, yaş, cinsiyet ve genetik yatkınlık gibi değiştirilemeyen faktörler ile hipertansiyon, obezite, diyabet, uyku apnesi, sigara ve alkol

kullanımı gibi değiştirilebilir faktörler olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır (Elliott et al., 2023; Staerk et al., 2017).

Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında ileri yaş en güçlü belirleyici olarak yer almaktadır. İnsidans ve prevalans yaşla birlikte belirgin şekilde artmakta, AF gelişme riski her on yılda yaklaşık iki katına çıkmakta, 55 yaş üstü bireylerde yaşam boyu risk % 25-33 düzeyine ulaşmaktadır (Benjamin et al., 1994; Elliott et al., 2023). Cinsiyet özelinde değerlendirildiğinde erkek cinsiyeti de bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Framingham verilerine göre erkeklerde AF gelişme riski kadınlara kıyasla 1,5 kat daha yüksek bulunmaktadır (Benjamin et al., 1994). Bu fark etnik kökenle etkileşim göstermektedir. Avrupa kökenli bireylerde cinsiyetler arası fark belirginken, Afrika kökenli bireylerde bu fark anlamlılığını yitirmektedir (Elliott et al., 2023). Irk ve etnisite bazında Avrupa kökenli bireylerde AF riski, siyah, Hispanik ve Asyalı bireylere göre daha yüksek seyretmektedir (Elliott et al., 2023; Norby, Benjamin, Alonso, & Chugh, 2021; Staerk et al., 2017). AF'nin gelişiminde kalıtsal bileşenler de belirgin olarak etki göstermektedir. Genom-çapında ilişkilendirme çalışmalarıyla AF'yle ilişkili çok sayıda genetik bölge tanımlanmıştır. Poligenik risk skorlarının özellikle erken başlangıçlı olgularda klinik risk sınıflandırmasına katkı sağladığı gösterilmektedir (Martin et al., 2024; Norby et al., 2021; Van Ouwerkerk et al., 2020).

Değiştirilebilir risk faktörleri içinde hipertansiyon en belirleyici faktör olarak öne çıkmaktadır. Toplumdaki tüm AF vakalarının % 20'den fazlasının hipertansiyona bağlı olduğu tahmin edilmektedir (Elliott et al., 2023). Obezite de güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Vücut kitle indeksinin (VKI) 30 kg/m²'nin üzerinde olması AF riskini yaklaşık % 49 artırmakta, her 5 birimlik VKI artışı % 19-29 arasında ek risk oluşturmaktadır (J. Andrade et al., 2014; Vermeer et al., 2024). Bu ilişkinin temelinde atriyal yapısal ve elektriksel yeniden yapılanma ile epikardiyal yağ dokusu aracılı enflamasyon yatmaktadır. Tip 2 diyabetes mellitus, AF riskini yaklaşık % 40 artırmakta, glisemik kontrolün kötü olması ve hastalık süresinin uzaması ilave risk oluşturmaktadır (Vermeer et al., 2024). Obstrüktif uyku apnesi, AF hastalarının % 74'üne yakınında görülmekte, apne-hipopne şiddetiyle doğru orantılı şekilde riski artırmakta ve obezite ile birlikte bulunduğunda etkisi güçlenmektedir (Linz, Arzt, & Baumert, 2021; Staerk et al., 2017; Vermeer et al., 2024). Sigara kullanımı AF gelişme riskinde artışla ilişkilendirilmektedir (Bizhanov et al., 2023; G. Wu, Wu, Lu, Cheng, & Mei, 2023). Alkol tüketimi özellikle yüksek alım düzeylerinde AF gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (J. Andrade et al., 2014; Tzeis et al., 2024). Hem sigara hem de alkol tüketimi doz-yanıt ilişkisi sergilemekte olup, günlük alkol alımı açısından değerlendirildiğinde, eklenen her bir kadeh alkol AF riskini yaklaşık % 8 oranında artırmaktadır (Vermeer et al., 2024).

Bu değiştirilebilir faktörlere ek olarak, kalp yetmezliği ve kapak hastalığı gibi AF'ye eşlik eden kardiyak durumların da AF riskini artırdığı ve AF ile karşılıklı olarak birbirini kötüleştiren bir ilişki içinde olduğu bilinmektedir. Framingham çalışması özellikle konjestif kalp yetmezliği ve kapak hastalığının güçlü bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermektedir (Benjamin et al., 1994; Staerk et al.,

2017).

Ayrıca, gece vardiyası, sağlıksız beslenme, depresyon, epilepsi, hiperürisemi, yüksek homosistein düzeyleri, bağırsak mikrobiyotası ve çevresel maruziyetler gibi geleneksel olmayan etkenlerin de AF ile ilişkili olabileceği gösterilmektedir (Yingli Lu et al., 2025).

Tüm bu risk faktörleri, farklı yollardan ilerlese de sonuçta hepsi atriyum dokusunda dilatasyon, enflamasyon ve yeniden yapılanma gibi ortak patofizyolojik süreçler üzerinden AF gelişimine zemin hazırlamaktadır (Vermeer et al., 2024). Dolayısıyla risk faktörlerinin yönetimi, yalnızca AF'nin ortaya çıkmasını önlemekle kalmayıp, hastalığın altında yatan hücresel sürecin kendisine de müdahale etme potansiyeli taşımaktadır.

5. Atriyal Fibrilasyonun Patogenezi

Kalbin normal ritmini oluşturan sinüs düğümü dışındaki odaklardan kaynaklanan anormal elektriksel aktiviteler ektopik uyarılar olarak adlandırılmaktadır (Duduyemi et al, 2025; Joglar et al., 2024). Bu uyarılar erken veya fazladan kalp atımlarına yol açarak AF gibi aritmilerin başlamasını tetikleyebilmektedir. AF'de ektopik tetikleyici uyarılar çoğunlukla akciğer toplardamarları olan pulmoner venlerin ağzındaki kas dokusundan veya nadir olarak pulmoner ven dışındaki atriyal odaklardan kaynaklanmaktadır (Benali et al., 2025; Haïssaguerre Michel et al., 1998). Bununla birlikte, AF'nin başlaması ve aritminin devam edebilmesi için atriyal dokunun bu düzensiz elektriksel aktiviteyi sürdürebilecek özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu özelliklerin bütünü aritmojenik atriyal substrat olarak tanımlanmaktadır (Benali et al., 2025; Haïssaguerre Michel et al., 1998).

Günümüzde AF başta olmak üzere birçok kardiyak aritminin patogenezi Coumel tarafından 1980'li yıllarda tanımlanan aritmogenez üçgeni (Coumel üçgeni) temel alınarak açıklanmaktadır. Bu modele göre bir aritminin ortaya çıkması ve devam edebilmesi için, aritmiyi başlatan bir tetikleyici, aritminin sürdürülmesine olanak sağlayan uygun bir substrat ve bu iki bileşen arasındaki etkileşimi düzenleyen modülatör faktörlerin birlikte bulunması gerekmektedir. Bu yaklaşım, AF'nin tek bir hücresel veya elektrofizyolojik mekanizma ile açıklanamayacağını, farklı mekanizmaların karşılıklı etkileşimi sonucunda geliştiğini göstermektedir (Cluitmans et al., 2023; Coumel, 1987).

AF sürecinde atriyumların sürekli olarak hızlı ve düzensiz elektriksel aktiviteye maruz kalması, atriyal dokuda yeniden yapılanma olarak adlandırılan elektrofizyolojik ve yapısal değişikliklerin gelişmesine neden olmaktadır. Atriyal yeniden yapılanma, elektriksel, yapısal ve otonom mekanizmaları içeren, bu mekanizmaların karşılıklı etkileşim içinde ilerlediği dinamik bir süreçtir. Elektriksel yeniden yapılanma AF başladıktan sonra saatler içinde başlayıp birkaç gün içinde stabilize olan erken bir süreçken, yapısal değişiklikler genellikle daha uzun bir zaman diliminde belirginleşmektedir (Duduyemi et al, 2025; Tzeis et al., 2024).

Elektriksel yeniden yapılanma temel olarak atriyal kardiyomiyositlerin iyon

kanallarının ifadesinde ve fonksiyonundaki değişiklikleri, hücre içi kalsiyum düzenlenmesindeki bozuklukları ve hücreler arasındaki elektriksel iletiyi sağlayan gap junction yapılarındaki değişiklikleri kapsamaktadır (Cofiño-Fabres, Passier, & Schwach, 2023; Duduyemi et al, 2025). Bu süreçte, başta sodyum, kalsiyum ve potasyum iyon kanalları olmak üzere aksiyon potansiyelinin oluşumu ve sürdürülmesinde görev alan iyon kanallarının ifade ve fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler, atriyal dokunun elektrofizyolojik özelliklerini değiştirmektedir. Bunun sonucunda, kardiyomiyositin elektriksel aktivasyon süresini yansıtan aksiyon potansiyeli süresi (APD) ve hücrenin yeni bir elektriksel uyarıya yanıt veremediği dönemi ifade eden atriyal efektif refrakter periyot (AERP) kısalabilmekte, hücre içi kalsiyum homeostazı ve elektriksel iletim bozulabilmektedir. Refrakter sürenin kısalması, atriyal dokunun daha erken yeniden uyarılabilir hale gelmesine ve yeniden giriş devrelerinin sürdürülebileceği elektrofizyolojik bir ortam oluşmasına katkıda bulunmaktadır (Cofiño-Fabres et al., 2023; Heijman et al., 2014).

Sodyum iyon kanallarındaki ifade ve işlev düzenlemesindeki değişiklikler, AF'de sodyum akımının azalmasına, iletim hızının yavaşlamasına ve atriyal dokudaki iletim heterojenliğinin artmasına yol açabilmektedir (Bartos et al., 2015; X. Wu et al., 2025). Kalsiyum akımının azalması, içe doğru potasyum akımının artması ve asetilkolinle aktive olan potasyum akımının sürekli aktifleşmesi ise atriyal aksiyon potansiyeli süresinin ve refrakter periyodun kısalmasına katkıda bulunmaktadır (Bartos et al., 2015; Heijman et al., 2014; Luo, Yang, & Nattel, 2015). Bunun yanı sıra, hızlı atriyal aktivasyon sırasında hücre içi kalsiyum homeostazının bozulması, RyR2 reseptör aracılığıyla sarkoplazmik retikulumdan anormal kalsiyum sızıntısını artırmakta, sarkoplazmik retikulum kalsiyum pompası SERCA2 aracılı kalsiyum geri alımındaki değişiklikler de sarkoplazmik retikulum kalsiyum yükünü ve hücre içi kalsiyum dengesini etkileyebilmektedir. Artan sitozolik kalsiyum, sodyum/kalsiyum değiştiricisi (NCX) aracılığıyla depolarize edici içe doğru akım oluşturarak gecikmiş ard depolarizasyonların (DAD) gelişmesine ve tetiklenmiş ektopik aktivitenin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Heijman et al., 2014; Hurst et al., 2011; Lozano-Velasco, Franco, Aranega, & Daimi, 2020; Luo et al., 2015).

İyon kanallarındaki değişikliklerle birlikte, elektriksel yeniden yapılanma sürecinde kardiyomiyositler arasındaki elektriksel ileti de değişmektedir. Komşu hücrelerin konneksin hemikanallarının bir araya gelmesiyle oluşan gap junction bağlantıları, iyonların ve küçük moleküllerin hücreler arasında doğrudan geçişini sağlayarak elektriksel uyarının miyokard boyunca eş zamanlı yayılmasına katkıda bulunmaktadır. İnsanlarda tanımlanan 21 konneksin izoformu arasında yer alan Cx43, Cx40 ve Cx45 konneksinleri başlıca olarak kalpte ifade edilmektedir. Cx43 ağırlıklı olarak ventriküler miyokardda ve atriyumda, Cx40 atriyal miyositlerde ve His-Purkinje sisteminde, Cx45 ise kardiyak ileti sisteminde ifade edilmektedir (Bartos et al., 2015; Severs, Bruce, Dupont, & Rothery, 2008).

AF'de konneksinlerin ifadesinde, düzeylerinde ve hücresel dağılımında

meydana gelen değişiklikler ile gap junctionların normal lokalizasyonunun bozulması, kardiyomiyositler arasındaki elektriksel bağlantıyı etkilemektedir. Bunun sonucunda elektriksel uyarının atriyal doku boyunca düzenli ve eş zamanlı yayılımı bozulmakta, iletim yavaşlamakta ve bölgesel iletim farklılıkları belirginleşmektedir. Ortaya çıkan iletim heterojenliği ve fonksiyonel ileti blokları, atriyal dokunun aritmojenik özellik kazanmasına katkıda bulunmaktadır (Kostin et al., 2002; Severs et al., 2008).

Konneksinlerdeki yeniden yapılanma yalnızca kardiyomiyositler arasındaki bağlantılarla sınırlı kalmamaktadır. Atriyal fibrozis sürecinde fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşması ve bu hücrelerin gap junctionlar aracılığıyla kardiyomiyositlerle elektriksel bağlantı kurması, kardiyomiyositlerin elektrofizyolojik özelliklerini etkileyebilmektedir. Böylece fibroblast–kardiyomiyosit etkileşimi, atriyal dokudaki elektriksel heterojenliğin artmasına katkı sağlamaktadır (Heijman et al., 2014; Kostin et al., 2002).

Yapısal yeniden yapılanmanın merkezinde atriyal fibrozis bulunmaktadır. Atriyal dokuda kolajen ve bağ dokusu birikiminin artması, elektriksel iletimin yavaşlamasına ve uyarının düzenli biçimde yayılmasını engelleyen anatomik bariyerlerin oluşmasına neden olmaktadır. Elektriksel ve yapısal yeniden yapılanma sonucunda atriyal dokuda oluşan iletim heterojenliği, yeniden giriş mekanizması ile oluşan elektriksel uyarının farklı yönlere yayılmasına ve yeniden uyarılabilir hale gelen bölgeleri tekrar aktive etmesine neden olabilmektedir. Elektriksel ve yapısal değişikliklerin birlikte ilerlemesi sonucunda oluşan heterojen atriyal substrat, yeniden giriş devrelerinin oluşması ve sürdürülmesi için uygun bir ortam sağlamaktadır. AF sürecinde bu elektriksel aktivite tek bir yeniden giriş devresiyle sınırlı kalmamaktadır. Atriyum içerisinde farklı yönlerde ilerleyen, parçalanabilen ve yeniden oluşabilen çok sayıda elektriksel dalgacık aynı anda bulunmaktadır. Çoklu dalgacık modeli olarak tanımlanan bu durum, AF'ye özgü düzensiz ve karmaşık elektriksel aktivitenin sürdürülmesine katkı sağlamaktadır (Allessie, Ausma, & Schotten, 2002; Tzeis et al., 2024).

AF patogenezinde rol oynayan bir diğer süreç ise AF'nin kendisinin atriyal yeniden yapılanmayı hızlandırarak aritminin sürdürülmesine katkıda bulunmasıdır. Tekrarlayan veya uzun süre devam eden AF atakları refrakter periyodun daha fazla kısalmasına, iyon kanalı fonksiyonlarının değişmesine, hücreler arası iletimin bozulmasına ve zaman içerisinde yapısal değişikliklerin gelişmesine neden olmaktadır. Böylece atriyal doku AF'nin yeniden başlamasına ve sürdürülmesine giderek daha elverişli hale gelmekte ve paroksizmal AF'nin persistan veya daha kalıcı formlara ilerlemesi kolaylaşmaktadır. Bu kendi kendini besleyen mekanizma literatürde AF, AF'yi doğurur, ilkesiyle ifade edilmektedir (Markides & Schilling, 2003; Staerk et al., 2017).

6. Atriyal Fibrilasyonda Epigenetik Düzenleme

Epigenetik, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmadan gen ifadesinde meydana gelen değişiklikleri kapsayan moleküler düzenleme mekanizmalarını ifade etmektedir. Bu düzenleyici mekanizmalar, hücrelerin aynı genoma sahip olmalarına rağmen farklı fenotipik özellikler göstermelerini sağlamaktadır

(Karakasis et al., 2025; Lozano-Velasco et al., 2020; Van Ouwerkerk et al., 2020). Başlıca epigenetik düzenleme mekanizmaları arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar yer almaktadır (X. Liu et al., 2026). Bu epigenetik mekanizmalar, kromatin yapısını ve transkripsiyonel ya da post-transkripsiyonel süreçleri etkilemekte ve böylece gen ifadesinin kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Epigenetik düzenlemeler, iyon kanalı ifadesi, fibroblast aktivasyonu, enflamasyon, fibrozis ve hücresel yaşlanma gibi AF patogenezinde rol oynayan birçok biyolojik süreci etkilemektedir (Karakasis et al., 2025). Bu düzenleyici mekanizmaların genetik zeminini araştıran çalışmalarda, AF ile ilişkili genetik varyantların önemli bir kısmının genomun protein kodlamayan bölgelerinde yer aldığı gösterilmiştir (Karakasis et al., 2025; Lozano-Velasco et al., 2020). Bu sonucun ışığında, hastalığın gelişiminde yalnızca protein kodlayan genlerdeki değişikliklerin değil, bu bölgeler aracılığıyla gerçekleşen gen düzenleyici mekanizmaların da rol oynayabileceği düşünülmektedir (Karakasis et al., 2025; Van Ouwerkerk et al., 2020). Bu nedenle, AF'nin moleküler temelini daha iyi anlayabilmek için, başta kodlamayan bölgelerden olmak üzere genomun farklı bölgelerinden köken alan ve gen ifadesini düzenleyerek AF patogenezine katkıda bulunan düzenleyici RNA'ların incelenmesine yönelik ilgi artmıştır. Bu bölümde DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları yalnızca genel çerçeve içinde tanımlanmış, ayrıntılı olarak kodlamayan RNA'lar, özellikle de mikroRNA'lar ele alınmıştır.

6.1 Kodlamayan RNA'lar

Kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar), genomdan transkribe edilmelerine rağmen proteine dönüşmeden işlevlerini doğrudan RNA molekülü olarak yerine getiren transkriptlerdir (Beermann, Piccoli, Viereck, & Thum, 2016; L. Zhang, Wang, & Huang, 2021). Bu transkriptler, translasyon ve ribozomal RNA (rRNA) modifikasyonu gibi temel hücresel işlevlerde görev alan transfer RNA'lar (tRNA) ve küçük nükleolar RNA'lar (snoRNA) gibi yapısal ncRNA'ların yanı sıra, gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynayan mikroRNA'lar (miRNA), uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA) ve dairesel RNA'lar (circRNA) gibi düzenleyici ncRNA'ları da kapsamaktadır (Beermann et al., 2016). Bu düzenleyici ncRNA'lar arasında yer alan ve bu bölümün odak noktasını oluşturan mikroRNA'lar ise, hedef mRNA'ların stabilitesini ve translasyonunu kontrol ederek AF'de görülen elektriksel ve yapısal yeniden yapılanma ile enflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Luo et al., 2015; Santulli, Iaccarino, De Luca, Trimarco, & Condorelli, 2014).

6.2 MikroRNA'lar

MikroRNA'lar (miRNA'lar), genellikle 18-25 nükleotit uzunluğunda, evrimsel olarak yüksek düzeyde korunmuş, kodlamayan küçük RNA molekülleridir. Bu moleküller protein kodlamamalarına rağmen, transkripsiyon sonrası gen ifadesinin kritik düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır. mikroRNA'lar hedef mRNA'ların 3'-translasyona uğramayan bölgesindeki (3'UTR) kısmen tamamlayıcı dizilere bağlanarak transkriptlerin yıkımına ya da translasyonun baskılanmasına yol açmaktadır. Bu düzenleyici etki sayesinde

mikroRNA'lar, hücre büyümesi, proliferasyon, farklılaşma, apoptoz ve metabolik aktiviteler başta olmak üzere çok çeşitli biyolojik süreçlere katkıda bulunmaktadır (Bartel, 2004; Ravelli & Masè, 2021).

MikroRNA biyogenezi çok aşamalı bir süreçte gerçekleşmektedir. İlk olarak RNA polimeraz II enzimi ilgili geni okuyarak birincil mikroRNA (pri-miRNA) adı verilen uzun bir RNA transkripti oluşturmakta ve bu transkript saç tokası şeklinde katlanmaktadır. Bu saç tokası yapısı bir RNaz III enzimi olan Drosha ve yardımcı proteini DiGeorge kritik sendrom bölgesi 8 (DGCR8)'den oluşan kompleks tarafından işlenerek prekürsör mikroRNA'ya (pre-miRNA) dönüştürülmektedir. Pre-miRNA, eksportin-5 ve Ran-GTP ile çekirdekten sitoplazmaya taşınmaktadır. Sitoplazmada, diğer bir RNaz III enzimi olan Dicer, transaktivasyon yanıtı RNA bağlayıcı protein (TRBP) ile birlikte pre-miRNA'nın saç tokası yapısını keserek olgun çift zincirli miRNA'yı oluşturmaktadır. Bu çift zincirli yapı, Argonaute proteininin yardımıyla çözülerek RNA ile indüklenen susturma kompleksine (RISC) dahil olmakta, oluşan tek zincirli rehber mikroRNA, Argonaute proteinini hedef mRNA'lara yönlendirerek gen ifadesini düzenlemektedir (Beermann et al., 2016; Ha & Kim, 2014). Bu düzenleme mekanizmasıyla mikroRNA'lar, protein kodlayan genlerin yaklaşık % 30-50'sini hedef alarak çeşitli uyaranlara ve çevresel değişikliklere yanıt olarak protein düzeylerini düzenlemektedir. Böylece, tek bir mikroRNA'nın birden fazla mRNA'yı hedefleyebilmesi ve aynı mRNA'nın birden fazla mikroRNA tarafından düzenlenebilmesi, gen ifadesinin çok yönlü ve karmaşık bir düzenleyici ağ içerisinde kontrol edilmesini sağlamaktadır (Lv et al., 2019; Ravelli & Masè, 2021).

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, çeşitli mikroRNA'ların ifadesindeki ve düzenleyici işlevlerindeki değişikliklerin AF ile ilişkili olduğunu ve bu değişikliklerin AF'nin gelişimi ve sürdürülmesinde rol oynayan elektrofizyolojik ve yapısal süreçlere katkıda bulunduğunu göstermektedir (Desantis et al., 2023; Ravelli & Masè, 2021).

MikroRNA'lar, AF patogenezindeki düzenleyici rollerinin yanı sıra biyobelirteç olarak da önem taşımaktadır. Dokuya ve hastalığa özgü farklı ifade göstermeleri bu açıdan önemli bir özellik olmakla birlikte, dolaşımda görece kararlı biçimde bulunabilmeleri de biyobelirteç potansiyellerini artırmaktadır. MikroRNA'lar, eksozom, mikrovezikül ve apoptotik cisimcikler içerisinde kapsüllenerek veya RNaz aktivitesinden korunmalarını sağlayan proteinler ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerle ilişkili bulunarak plazmada stabil kalabilmektedir. Ayrıca plazma ve serum örneklerinde yüksek duyarlılık ve özgüllükle saptanabilmeleri, dolaşımdaki mikroRNA'ların klinik açıdan araştırılmasına olanak sağlamaktadır (Desantis et al., 2023; van den Berg et al., 2017; Weber et al., 2010).

Bu özellikleri nedeniyle, AF'de ifadesi değişen ve hastalığın patogenezinde rol oynayan mikroRNA'ların belirlenmesine yönelik çalışmalar gerçekleştirilmektedir (Boxhammer, Dienhart, Rezar, Hoppe, & Lichtenauer, 2024; Komal et al., 2019). Bu çalışmalarda mikroRNA düzensizliğinin AF'deki

atriyal yeniden yapılanmanın farklı bileşenleriyle bağlantılı olduğu gösterilmektedir. Özellikle iyon kanalları ve hücresel elektrofizyolojiyi düzenleyen hedef genler üzerindeki etkileri, mikroRNA'ları AF'de elektriksel yeniden yapılanmanın önemli moleküler düzenleyicileri arasına yerleştirmiştir. Bu doğrultuda birçok mikroRNA'nın AF'ye özgü elektriksel yeniden yapılanma süreçlerindeki rolleri araştırılmaya devam etmektedir. Bu bölümün içeriğinde de elektriksel yeniden yapılanmada rol oynayan mikroRNA'ları inceleyen çalışmalar ele alınmıştır (Tablo 1). Bu çalışmaların çoğu hayvan modellerine ve hücre kültürü sistemlerine, insan çalışmalarının çoğu ise küçük örneklemli atriyal doku analizlerine dayanmaktadır. Bu nedenle alt başlıklar altında mikroRNA hedef gen ilişkileri açısından yapılan incelemelerin, insan AF'sinde kanıtlanmış nedensel mekanizmalar olmadığı deneysel sistemlerde gösterilmiş düzenleyici ilişkiler olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

7. Elektriksel Yeniden Yapılanmada Rol Oynayan MikroRNA'lar

7.1. MikroRNA-1 (miR-1)

MikroRNA-1 (miR-1), kardiyak elektrofizyolojide kritik bir rol oynamakta ve kalpteki toplam miRNA transkriptlerinin yaklaşık % 40'ını oluşturmaktadır (D. Yang et al., 2021). Araştırmalar miR-1'in iyon kanallarının ifadesi ve hücresel elektrofizyolojinin düzenlenmesindeki rolü nedeniyle kardiyak elektriksel aktivitenin önemli düzenleyicileri arasında yer alabileceğini göstermektedir. Yang ve ark.ları (2007) miR-1'in kardiyak elektrofizyoloji üzerindeki etkisini ilk olarak iskemi ile ilişkili aritmilerde incelemiştir. Bu çalışmada insan ve sıçan modelleri üzerinde yapılan incelemelerde artmış miR-1 düzeylerinin aritmi gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (B. Yang et al., 2007). Aynı çalışmada hem insan hem de sıçan dokusunda miR-1 ifadesinin potasyum kanalı Kir2.1'i kodlayan KCNJ2 ve koneksin 43'ü kodlayan GJA1 genlerinin post-transkripsiyonel düzenlenmesinde görev aldığı tanımlanmıştır (B. Yang et al., 2007). Girmatsion ve ark.ları miR-1 ifadesinin AF hastalarındaki ilişkisini değerlendirmişlerdir. Persistan AF hastalarında sol atriyal dokuda azalan miR-1 ifadesinin KCNJ2 üzerindeki translasyon baskısını hafifleterek Kir2.1 ifadesinin ve buna bağlı potasyum akımı yoğunluğunun artmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Girmatsion et al., 2009). Aynı zamanda persistan AF hastalarının sol atriyumunda miR-1 ifadesinin sinüs ritmindeki bireylere kıyasla yaklaşık % 86 oranında azaldığı ve miR-1 ile Kir2.1 ifade düzeyleri arasında belirgin bir ters ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Artan Kir2.1 ifadesine eşlik eden potasyum akım yoğunluğu artışının atriyal elektriksel özellikleri değiştirdiği ve aritminin sürdürülmesine katkı sağladığı belirtilmiştir (Girmatsion et al., 2009). Yang ve ark.ları (2021) post-transkripsiyonel düzenlenmenin yanı sıra, olgun miR-1'in Kir2.1 kanalına doğrudan bağlanarak kanalı fiziksel olarak tıkadığını ve böylece kanalın aktivitesini baskılayarak post-transkripsiyonel düzenlemeden daha hızlı bir şekilde kardiyak uyarılabilirliği modüle ettiğini göstermiştir (D. Yang et al., 2021). Li ve ark.larının insan sağ atriyum dokusunda yaptıkları bir çalışmada, miR-1'in düzeylerinin ileri yaşla azaldığı ve bu azalmanın pacemaker akımında rol oynayan, hiperpolarizasyonla aktive olan siklik nükleotid kapılı katyon kanalları HCN2 ve HCN4 ifadesindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Y. D.

Li et al., 2015). Terentyev ve ark.ları sıçan ventriküler kardiyomiyositlerinde adenovirüs aracılığıyla miR-1'in aşırı ifadesini oluşturmuşlardır. Bu artışın RyR2 kanallarının hiperfosforilasyonuna ve hiperaktivitesine yol açarak sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum sızıntısını kolaylaştırdığını ve bu hücresel değişimin aritmojenezi tetiklediğini bulmuşlardır (Terentyev et al., 2009). Jia ve ark.ları tavşanlarda yaptıkları araştırmada artan miR-1 ifadesinin potasyum iyon kanalı genleri KCNE1 ve KCNB2'nin ifadesini azalttığını bildirmişlerdir. Bu azalmaya rağmen kalp hücrelerinin elektriksel uyarı sonrasında başlangıç durumuna dönmesinde rol oynayan yavaş aktive olan potasyum akımının arttığı gösterilmiştir. Bu artış, atriyal efektif refrakter periyodun kısalmasına ve AF'ye yatkınlığın artmasına yol açmıştır. Bununla birlikte miR-1'in inhibisyonunun AERP'yi uzatarak AF gelişimi ve süresini azalttığı bildirilmiştir (Jia et al., 2013). Bu çalışmalar, farklı hücresel ve hayvan modellerinde miR-1'in iyon kanalları, hücreler arası ileti ve kalsiyum düzenlenmesiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte iskemik ve ventriküler aritmi modellerinden elde edilen bulguların insan AF atriyal dokusunun davranışını doğrudan yansıtmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. miR-1 ifadesinin yönü çalışmalar arasında tutarlılık göstermemektedir. İnsan AF dokusunda ve yaşlanan atriyumda azalma yönünde bulgular bildirilirken, akut deneysel uyarım modellerinde ve izole hücresel stres koşullarında artış yönünde bulgular öne çıkmaktadır. Bu farklılık, miR-1'in etkisinin sabit bir yönde olmadığını, hastalığın evresine, incelenen atriyal bölgeye ve deneysel modelin doğasına bağlı olarak değişebileceğine işaret etmektedir.

7.2. MikroRNA-328 (miR-328)

MikroRNA-328 (miR-328), çeşitli hücresel süreçlerde ve patolojik durumlarda görev alan bir mikroRNA'dır. Kardiyak dokuda ise miR-328, özellikle atriyal fibrilasyon, kardiyak hipertrofi, fibrozis, miyokard enfarktüsü ve enflamatuvar kardiyak hasar gibi patolojik yeniden yapılanma süreçleriyle ilişkilendirilmektedir (Balan et al., 2025). miR-328'in AF'deki rolünü belirlemek üzere insan ve hayvan modelleri kullanılarak yapılan araştırmalarda, miR-328 düzeyinin artmasının hastalığın patogenezine katkı sağlayabileceği önerilmiştir. Lu ve ark.ları yaptıkları çalışmada köpek ve insan atriyal dokusunda miR-328 düzeylerinin arttığını, transgenik fare modelinde ise miR-328'in CACNA1C ile CACNB1 genlerini doğrudan hedeflediğini göstermiştir. Artan miR-328 ekspresyonu, L-tipi kalsiyum akımını azaltarak aksiyon potansiyeli süresinin kısalmasına ve AF'ye yatkınlığın artmasına neden olmuştur. Aynı çalışmada miR-328'in inhibisyonunun bu elektrofizyolojik değişiklikleri azaltarak AF'ye yatkınlığı düşürdüğü de gösterilmiştir (Yanjie Lu et al., 2010). Hipertansif sıçanlarda atriyal dokuda ve dolaşımdaki miR-328 düzeylerinin aritmi gelişimiyle ve yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Çalışmada dolaşımdaki düzeylerinin atriyal doku düzeyleri ile ilişkili olduğu ve lokal atriyal doku miR-328 düzeylerinin AF şiddetiyle doğrudan korelasyon sergilediği saptanmıştır (Balan et al., 2025). Benzer şekilde, Soeki ve ark.ları AF hastalarında plazma miR-328 düzeylerinin periferik kan ve pulmoner ven dolaşımına kıyasla sol atriyal apendiks lokal dolaşımında daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgu,

miR-328 düzeylerindeki değişikliklerin atriyal dokudan lokal salınımla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Soeki et al., 2016). miR-328'in CACNA1C/CACNB1 ve L-tipi kalsiyum akımı üzerinden atriyal elektriksel yeniden yapılanmaya katkıda bulunması dolaşımdaki ve dokudaki düzeylerinin AF'nin saptanması ve izlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

7.3. MikroRNA-26 (miR-26)

MikroRNA-26 (miR-26), miR-26a-1, miR-26a-2 ve miR-26b olmak üzere üç üyesi olan ve kalpte yoğun olarak bulunan bir mikroRNA ailesidir (Icli, Dorbala, & Feinberg, 2014). Araştırmalar bu miR-26 ailesinin kardiyak elektriksel aktivite düzenlenmesini potasyum kanallarının ifadesini kontrol ederek yaptığını göstermektedir (Luo et al., 2013). Luo ve ark.ları deneysel modellerde ve AF hastalarında atriyal miR-26 düzeylerinin azaldığını göstermiştir. Bu azalmanın, KCNJ2 tarafından kodlanan Kir2.1 potasyum kanalının ifadesini ve potasyum akımını artırdığı belirlenmiştir. Bunun sonucunda aksiyon potansiyeli süresi kısalmış ve AF'ye yatkınlıkta bir artış görülmüştür (Luo et al., 2013). Benzer şekilde, Qi ve ark.ları çalışmalarında köpek sol atriyal fibroblast hücrelerinde miR-26a'nın inhibisyonu sonucu potasyum akımının arttığını, dinlenim membran potansiyelinin daha negatif hale geldiğini ve artan kalsiyum girişi aracılığıyla fibroblast çoğalmasını uyardığını göstermişlerdir (Qi et al., 2015). Literatürde sınırlı sayıda yer alan *in vitro* ve *in vivo* çalışma bulguları, miR-26'nın AF patogenezinde elektriksel ve yapısal yeniden yapılanma süreçlerini birlikte etkileyebilecek çok yönlü bir düzenleyici ve potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir.

7.4. MikroRNA-499 (miR-499)

MikroRNA-499 (miR-499), sarkomerik miyozin ağır zincir geni MYH7B'nin intronunda kodlanan kalp ve iskelet kas hücrelerinde ifade edilen bir mikroRNA'dır (Yeung, Chung, Guess, Bell, & Leinwand, 2012). Ling ve ark.ları insan atriyal dokusunda ve HL-1 fare atriyal hücre hattında miR-499 düzeylerinin AF ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada, her iki modelde de miR-499 düzeylerinin arttığını gözlemlemişlerdir. AF hastalarının atriyal dokusunda belirlenen miR-499 düzeylerinin sinüs ritmindeki bireylere göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu artışın, miR-499'un KCNN3 genini hedeflemesiyle kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalı SK3'ün ifadesini azaltabileceği bildirilmiştir (Ling et al., 2013). Başka bir çalışmada, kalıcı AF hastalarında CACNB2 protein düzeylerinin azaldığı ve CACNB2'nin miR-499 tarafından doğrudan düzenlendiği gösterilmiştir. Ayrıca miR-499 artışı, CACNA1C düzeylerindeki azalmayla da ilişkilendirilmiştir. Bu değişiklikler sonucunda L-tipi kalsiyum akımının azalmasının, atriyal elektriksel özelliklerin değişmesine yol açarak elektriksel yeniden yapılanmada rol oynayabileceği bildirilmiştir (Ling et al., 2017)

7.5. MikroRNA-30 (miR-30)

MikroRNA-30 (miR-30) ailesi, kalpte bol miktarda ifade edilen ve miR-30a, miR-30b, miR-30c, miR-30d ve miR-30e olmak üzere beş üyeden oluşan bir

mikroRNA ailesidir (X. Zhang et al., 2019). Morishima ve ark.ları insan AF kardiyomiyositlerindeki miR-30 ailesi üyelerinin gen ifade düzeylerini incelemiş, miR-30b ve miR-30d'nin AF gruplarında anlamlı ölçüde artış gösterdiğini, buna karşılık, miR-30a ve miR-30e ifadelerinin AF gruplarında değişmediğini belirlemişlerdir. AF kardiyomiyositlerindeki CACNA1C, SCN5A, KCNJ2, KCNJ3, KCNJ5, KCNH2 ve KCNA5 iyon kanalı genlerinin ifadesindeki değişiklikler de değerlendirilmiştir. AF kardiyomiyositlerinde CACNA1C, SCN5A ve KCNJ3 ifadelerinin anlamlı ölçüde azaldığı, KCNJ2 ifadesinin anlamlı ölçüde arttığı belirlenmiştir. Ayrıca persistan AF hastalarında, Kir3.1 potasyum kanal alt birimini kodlayan KCNJ3 ile miR-30d'nin negatif bir ilişki gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular miR-30d'nin KCNJ3 genini hedeflediğini düşündürmektedir. Artmış miR-30d düzeylerinin KCNJ3/Kir3.1 ifadesini ve asetilkolinle aktive olan potasyum akımını azalttığı belirlenmiştir. Bu bulgular, miR-30d artışının potasyum kanallarının ve buna bağlı iyon akımlarının düzenlenmesini değiştirerek AF'de elektriksel yeniden yapılanmaya katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Morishima et al., 2016).

7.6. MikroRNA-106b-25 kümesi (miR-106b-25)

MikroRNA-106b-25 (miR-106b-25) kümesi, omurgalılarda yüksek derecede korunmuş ve miR-106b, miR-93 ve miR-25 olmak üzere üç üyeden oluşan bir mikroRNA ailesidir. Bu kümenin, doğumdan hemen sonra kalp kasında belirgin düzeyde ifade edildiği bulunmuştur. Ayrıca yetişkinlik döneminde stres altında ifadesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Bu mikroRNA'lar, hücresel gelişimi yönlendirmede rol oynamaktadır (Raso et al., 2021). Chiang ve ark.ları insan ve hayvan modellerinde miR-106b-25 kümesinin ifadesini incelemiştir. Çalışmada paroksizmal AF hastalarında atriyal miR-106b-25 kümesinin ifadesinin azaldığı ve bu azalmanın kalsiyum homeostazında görev alan ve sarkoplazmik retikulumda bulunan ryanodin reseptörü 2 (RyR2) protein düzeylerindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kümenin üyelerinden miR-93'ün, RYR2 gen mRNA'sının 3'UTR bölgesine doğrudan bağlanarak protein sentezini baskıladığı belirlenmiştir. miR-106b-25 kümesinin azalması, RyR2 proteini üzerindeki bu baskının ortadan kalkmasına ve hücre içi kalsiyum salınımının artmasına yol açabilmektedir. miR-106b-25 eksikliği oluşturulan farelerde sarkoplazmik retikulumdan spontan lokal kalsiyum salınımının ve kalsiyum sızıntısının arttığı ve buna aritmojenik spontan kalsiyum dalgalarının eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu değişikliklerin AF'ye yatkınlığı artırdığı bildirilmiştir (Chiang et al., 2014).

7.7. MikroRNA-155 (miR-155)

MikroRNA-155 (miR-155), enflamatuvar süreçlerdeki rolünün yanı sıra kardiyak iyon kanallarının düzenlenmesi ve hücresel elektrofizyoloji üzerinde etki gösteren mikroRNA'lardan biridir (Cao et al., 2016; Wang et al., 2021). Wang ve ark.ları *in vitro* ve *in vivo* modellerde miR-155'in AF patogenezindeki rolünü incelemişlerdir. Non-valvüler paroksizmal AF hastalarının kardiyomiyositlerinde miR-155 düzeylerinin arttığı ve bu artışın L-tipi kalsiyum kanalının α1C alt birimini kodlayan CACNA1C gen ifadesindeki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. miR-155'in CACNA1C ifadesini baskıladığı ve

bunun sonucunda L-tipi kalsiyum akımının azaldığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada farelerde deneysel olarak, miR-155 ifadesinin artırılmasının aksiyon potansiyeli süresinin kısalmasına ve AF'ye yatkınlığın artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte miR-155'in inhibisyonunun elektrofizyolojik değişiklikleri ve AF fenotipini azalttığı gözlenmiştir. Araştırma, artan miR-155 ifadesinin CACNA1C üzerinden aksiyon potansiyelini değiştirerek atriyal elektriksel yeniden yapılanmaya katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Wang et al., 2021).

7.8. MikroRNA-208 (miR-208)

MikroRNA-208 (miR-208) ailesi, miR-208a ve miR-208b üyelerinden oluşan, kalpte ifade edilen ve sırasıyla kardiyak miyozin ağır zincir genleri α-MHC (MYH6) ve β-MHC (MYH7)'nin intronlarında kodlanan bir mikroRNA ailesidir (X. Zhao, Wang, & Sun, 2020). Canon ve ark.ları miR-208a ve miR-208b'nin AF ile ilişkisini atriyal doku örneklerinde ve hücre modellerinde araştırmıştır. Çalışmada hastalardan alınan sağ atriyal biyopsiler değerlendirildiğinde, kronik AF dokusunda hem miR-208a hem de miR-208b ifadesinin arttığı saptanmıştır. Bunun yanında izole atriyal kardiyomiyositlerde miR-208a düzeyinin değişmediği, miR-208b düzeyinin ise anlamlı bir artış gösterdiği belirlenmiştir. Çalışma, miR-208a/b'nin L-tipi kalsiyum kanalının sırasıyla CACNA1C ve CACNB2 genlerini doğrudan hedeflediğini ortaya koymuştur. Bu doğrudan hedefleme, Cav1.2 protein düzeylerini azaltmakta ve L-tipi kalsiyum akım yoğunluğunu düşürmektedir. Ayrıca, miR-208b ifadesindeki artışın, hücre içi kalsiyum homeostazının korunmasında görev alan sarkoplazmik retikulum kalsiyum pompası SERCA2'nin ifadesini azalttığı ve kardiyomiyositler arasındaki elektriksel iletimde önemli rol oynayan gap junction proteini Cx43'ün hücresel dağılımını dolaylı olarak bozduğu bildirilmiştir. miR-208 ailesinin, özellikle miR-208b'nin, kalsiyum kanalları, hücre içi kalsiyum homeostazı ve hücreler arası elektriksel iletişim üzerindeki etkileri aracılığıyla AF'deki elektriksel yeniden yapılanmayla ilişkili olabileceği önerilmiştir (Cañón et al., 2016).

7.9. MikroRNA-221/222 (miR-221/222)

MikroRNA-221/222 (miR-221/222) ailesi hem 3p hem de 5p izoformlarından oluşmaktadır. Bu ailenin fonksiyonel olarak baskın üyeleri miR-221-3p ve miR-222-3p'dır. miR-221/222-3p, kalp dahil olmak üzere çeşitli doku ve organlarda yaygın olarak dağılım göstermektedir. Bu mikroRNA'ların, hücresel düzenleme ve kanser progresyonunun yanı sıra kalp yetersizliği ve miyokardiyal fibrozis gibi kardiyovasküler durumlarla da yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Xu et al., 2026). Farelerde deneysel olarak anjiyotensin-II (Ang-II) ile oluşturulan aritmi modelinde hipertrofik uyarının miR-221/222 ifadesini artırdığı, bu artışa L-tipi kalsiyum kanalının alt birimini kodlayan CACNA1C'nin ve potasyum kanalıyla ilişkili KCNJ5 ifadesindeki azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular, miR-221/222'nin kardiyak hipertrofi sırasında iyon kanalı ifadesinde meydana gelen değişikliklerde rol oynayabileceğini ve elektriksel yeniden yapılanmaya katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Binas et al., 2020).

7.10. MikroRNA-192-5p (miR-192-5p)

MikroRNA-192-5p (miR-192-5p), miR-192 ailesine ait bir mikroRNA'dır. Bu mikroRNA'nın başta akciğer, karaciğer ve meme kanserleri olmak üzere çeşitli kanserlerin ve kalp hastalıklarının gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir (Ren, Yao, Cai, & Fang, 2021). Kalp romatizması olan AF hastalarında miR-192-5p düzeylerinin arttığı ve bu artışın voltaj bağımlı sodyum kanalı Nav1.5'i kodlayan SCN5A ifadesindeki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. miR-192-5p'nin SCN5A'yı doğrudan hedefleyerek hızlı sodyum akımını azalttığı belirlenmiştir. Sodyum akımındaki bu azalmanın, kardiyak elektriksel uyarının iletimini etkileyerek AF ile ilişkili elektriksel yeniden yapılanmaya yol açabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle miR-192-5p, AF'de sodyum kanallarının düzenlenmesinde rol oynayan potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilebileceği önerilmiştir (Y. Zhao et al., 2015).

7.11. MikroRNA-21 (miR-21)

MikroRNA-21 (miR-21), gelişim, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve enflamasyon gibi çeşitli sağlık durumlarıyla ilişkili bir mikroRNA'dır (Kumarswamy, Volkmann, & Thum, 2011). Kronik AF'de miR-21 ifadesindeki artışın, L-tipi kalsiyum kanalının alt birimlerini kodlayan CACNA1C ve CACNB2 ifadesindeki azalmayla ve buna bağlı L-tipi kalsiyum akımındaki düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir. miR-21 ifadesindeki artışın, oksidatif stres, enflamatuvar mediyatörler, dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-β) ve renin-anjiyotensin sistemi gibi AF ile ilişkili çeşitli uyaranlar tarafından aktive edilen nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyal yolağıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Gao & Dudley, 2009; Wei, Li, Kim, Sun, & Gupta, 2014). Bu bulgular, miR-21'in enflamatuvar ve stres yanıtlarını iyon kanalı değişiklikleriyle ilişkilendirerek atriyal elektriksel yeniden yapılanmaya katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Barana et al., 2014).

Bununla birlikte miR-21'in düzey değişimlerinin yönü çalışmalar arasında tutarlı değildir; kronik AF'de atriyal miyositlerde artış bildirilirken (Barana et al., 2014), AF hastalarının plazmasında ve atriyal dokusunda daha düşük düzeyler bildirilmiştir (McManus et al., 2015).

7.12. MikroRNA-34 (miR-34)

MikroRNA-34 (miR-34) ailesi, miR-34a, miR-34b ve miR-34c olmak üzere üç üyeden oluşmaktadır. Bu aile üyeleri, kanser, bağışıklık sistemi, metabolizma, hücresel yapı ve nörolojik bozukluklarla bağlantılı olmak üzere çok sayıda farklı sinyal yolağını düzenlemektedir (Yahya & Elsayed, 2024). Wiedmann ve ark.ları, AF hastalarının sağ atriyal dokusunda miR-34a düzeylerinin arttığını ve bu artışın, potasyum kanalı TASK-1'i kodlayan KCNK3 ifadesindeki artışla ilişkili olduğunu bildirilmiştir. miRNA ve hedef gen ifadesinin aynı yönde artması klasik baskılayıcı etkiyle açıklanamadığından, bu ilişkinin dolaylı mekanizmalarla ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir. Artmış miR-34a düzeyleri aynı zamanda atriyal genişleme, kolajen tip I alfa 2 (COL1A2) ile ilişkili fibrozis ve AF'nin ilerlemesiyle bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca dolaşımdaki plazma miR-

34a düzeylerinin AF hastalarında yüksek olması, bu miRNA'nın elektriksel ve yapısal yeniden yapılanmadaki rolünün yanı sıra AF için potansiyel bir biyobelirteç olarak da değerlendirilebileceğini göstermektedir (Wiedmann et al., 2022).

7.13. MikroRNA-27 (miR-27)

MikroRNA-27 (miR-27) ailesi miR-27a ve miR-27b'den oluşmaktadır. miR-27b'nin kalp dokusunda yüksek düzeyde ifade edildiği bildirilmektedir (G. Li et al., 2022; X. Li, Xu, Ding, & Tang, 2019). Takahashi ve ark.ları, yüksek yağlı diyetle indüklenen fare modelinde ve hücre kültürlerinde miR-27b'nin gap junction proteini Cx40'ı doğrudan hedefleyerek ifadesini azalttığını göstermişlerdir. Bu azalmanın atriyal elektriksel iletimin bozulmasına ve aritmiye yatkınlığın artmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Takahashi et al., 2016).

7.14. MikroRNA-29 (miR-29)

MikroRNA-29 (miR-29) ailesi, miR-29a-3p, miR-29b-3p, miR-29c-3p, miR-29a-5p, miR-29b1-5p, miR-29b2-5p ve miR-29c-5p olmak üzere yedi olgun mikroRNA'dan oluşmaktadır. Bu mikroRNA ailesinin üyeleri iskelet kası, kardiyomiyositler, adipositler, hepatositler ve pankreatik beta hücrelerinde yoğun şekilde ifade edilmektedir (Dalgaard, Sørensen, Hardikar, & Joglekar, 2022). Bu ailenin bir üyesi olan miR-29b-3p'nin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü alt birimi B (PDGF-B) sinyal yolağı üzerinden gap junction proteini Cx43 ifadesinin düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir. *In vivo* atriyal fibrozis sıçan modelinde, hayvanlara 14 gün boyunca anjiyotensin II uygulanmış, uygulama sonrasında atriyal dokuda miR-29b-3p düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı, PDGF-B ifadesinin ve atriyal fibrozisin arttığı, Cx43 ifadesinin ise azaldığı gösterilmiştir. miR-29b-3p'nin aşırı ifadesinin PDGF-B düzeylerini ve atriyal fibrozisi azalttığı, Cx43 ifadesini ise artırdığı belirlenmiştir. Bu bulgular, miR-29b-3p/PDGF-B ekseninin atriyal yapısal yeniden yapılanmanın yanı sıra Cx43 ile ilişkili elektriksel yeniden yapılanmanın düzenlenmesine de katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Lv, Lu, Hu, & Xu, 2021).**Tablo 1.** Elektriksel Yeniden Yapılanma ile İlişkili MikroRNA'lar

miRNA	Yeniden Yapılanma Alanı	Hedef Kanal/Protein	İşlevsel Etki	AF Tipi	Örnek Kaynağı ve Denek Sayısı (n)	Metodoloji	Referans
miR-1	K^+ Kanalı	KCNJ2 (Kir2.1)	Artan miR-1 Kir2.1'i baskılar ve potasyum akımını düşürür	İskemik Aritmiler (AF dışı model)	İnsan LV endokardiyumu (n=7 CAD hastası, n=6 kontrol); sıçan MI modelleri	WB, patch-clamp, EKG, lüsiferaz analizi, İHK	(B. Yang et al., 2007)
	Gap Junction	GJA1 (Cx43)	Artan miR-1 Cx43'ü azaltır	İskemik Aritmiler	İnsan LV endokardiyumu (n=7	WB, patch-clamp, EKG,	(B. Yang et

			ve iletimi yavaşlatır	(AF dışı model)	CAD hastası, n=6 kontrol); sıçan MI modelleri	lüsiferaz analizi, İHK	al., 2007)
	K^+ Kanalı	KCNJ2 (Kir2.1)	Azalan miR-1 Kir2.1'i artırır ve potasyum akımını yükseltir	Persistan AF	İnsan sol atriyal dokusu (n=31 AF, n=31 SR)	qRT-PCR, patch-clamp, WB, İHK	(Girmatsion et al., 2009)
	K^+ Kanalı	Kir2.1	miR-1' in doğrudan potasyum kanalına bağlanması, potasyum akımını baskılar	Aritmiler / AF	Fare kalp dokusu; primer hayvan ve insan kardiyomiyosit hücreleri; HEK293 hücreleri	EMSA, patch-clamp, RNA pulldown analizi	(D. Yang et al., 2021)
	Pacemaker Kanalı	HCN2 HCN4	Azalan miR-1, HCN2 ve HCN4 ifadesini artırır, pacemaker akımını yükselterek aritmojeneze katkıda bulunur	Yaşa bağlı AF	CABG sağ atriyal apendiks dokusu (n=18 yaşlı AF, n=22 yaşlı SR, n=20 erişkin SR)	qRT-PCR, WB	(Y. D. Li et al., 2015)
	RyR2 kanalı	PP2A B56α alt birimi	Artan miR-1 PP2A B56α'yı azaltır, RyR2 hiperfosforilasyonunu ve aritmojenik SAR kalsiyum salınımını artırır	İskemik Aritmiler (AF dışı model)	İzole sıçan ventriküler miyosit hücreleri	qRT-PCR, patch-clamp, kalsiyum görüntüleme, WB, lüsiferaz analizi	(Terentyev et al., 2009)
	K^+ Kanalı	KCNE1 KCNB2	Artan miR-1, KCNE1 ve KCNB2'yi azaltır, potasyum akımını artırır	Atriyal hızlı pacing (uyarım) modeli	Tavşan sağ atriyumu (n=36)	qRT-PCR, WB, patch-clamp, lüsiferaz analizi	(Jia et al., 2013)
miR-328	Ca^{2+} Kanalı	CACNA1C CACNB1	Artan miR-328 L-tipi kalsiyum akımını düşürür ve CACNA1C ve CACNB'yi baskılayarak APD'yi kısaltır	Hızlı pacing (uyarım) AF ve Romatizmal AF	Köpek atriyal dokusu (n=7); transgenik fare modeli (n=10 anti-mir, n=10 kontrol)	Mikroarray, qRT-PCR, Northern blot, WB, patch-clamp, lüsiferaz analizi	(Yanjie Lu et al., 2010)
	Ca^{2+} Kanalı	CACNA1C CACNB1	Artan atriyal ve sirküle miR-328 seviyeleri CACNA1C ve CACNB'yi baskılayarak APD'yi kısaltır	Spontan AF	Sıçan atriyal dokuları (n=31 SHR, n=39 WKY)	qRT-PCR, EKG	(Balan et al., 2025)

	Ca^{2+} Kanalı	CACNA1C CACNB1	Sol atriyumda lokal miR-328 üretimi artarak L-tipi kalsiyum kanal genlerini baskılar	Klinik AF	İnsan periferik kan, pulmoner ven ve sol atriyal apendiks plazması (n=20 paroksizmal AF, n=10 persistan AF, n=10 kontrol)	qRT-PCR, plazma analizi, EKG	(Soeki et al., 2016)
miR-26a ve miR-26b	K^+ Kanalı	KCNJ2 (Kir2.1)	Azalan miR-26 Kir2.1'i artırır ve potasyum akımını yükseltir	Deneysel ve Klinik AF	İnsan sağ atriyal apendiks dokusu (n=5 AF, n=5 SR); köpek atriyal dokusu (n= 9 AF, n=10 kontrol)	qRT-PCR, WB, patch-clamp, EKG, lüsiferaz analizi, EMSA	(Luo et al., 2013)
miR-26a	K^+ Kanalı	KCNJ2 (Kir2.1)	Azalan miR-26a fibroblast Kir2.1'i artırır ve hücre zarını hiperpolarize ederek kalsiyum girişini artırır	CHF-indüklü AF	Köpek sol atriyal fibroblast hücreleri (n=24 CHF, n=30 kontrol)	qRT-PCR, WB, patch-clamp, flow sitometri	(Qi et al., 2015)
miR-499	K^+ Kanalı	KCNN3 (SK3)	Artan miR-499 doğrudan KCNN3 mRNA'sına bağlanarak SK3 seviyelerini baskılar	Kalıcı AF	İnsan sağ atriyal apendiks dokusu (n= 4 kalıcı AF, n= 4 SR); HL-1 hücreleri	qRT-PCR, WB, lüsiferaz analizi, Argonaute (Ago2) Co-IP	(Ling et al., 2013)
	Ca^{2+} Kanalı	CACNB2 (Cavβ2)	Artan miR-499 Cavβ2 alt birimi azaltır, L-tipi kalsiyum akımını düşürür	Kalıcı AF	İnsan sağ atriyal apendiks dokusu (n=3 AF, n=3 SR); HL-1 hücreleri	qRT-PCR, WB, lüsiferaz analizi, Argonaute (Ago2) Co-IP	(Ling et al., 2017)
miR-30d	K^+ Kanalı	KCNJ3 (Kir3.1)	Artan miR-30d Kir3.1'i azaltır, asetilkoline duyarlı potasyum akımını düşürür	Persistan AF	İnsan sağ atriyal apendiks kardiyomiyosit hücreleri (n=14 AF, n=19 SR); yenidoğan sıçan kardiyomiyosit hücreleri	Mikroarray, qRT-PCR, WB, Fura-2 kalsiyum ölçümü, patch-clamp	(Morishima et al., 2016)

miR-106b-25 Kümesi	RyR2 kanalı	RyR2	Azalan miR-106b-25 RyR2'yi artırır, SAR kalsiyum sızıntısını ve atriyal ektopiyi teşvik eder	Paroksismal AF	İnsan sağ atriyal apendiks dokusu (n=6 pAF, n=5 SR); KO fare atriyal dokusu (n=4-8/ grup)	qRT-PCR, WB, lüsiferaz analizi, Co-IP, telemetri EKG	(Chiang et al., 2014)
miR-155	Ca^{2+} Kanalı	CACNA1C (Cav1.2)	Artan miR-155 Cav1.2'yi azaltır, L-tipi kalsiyum akımını düşürür ve APD'yi kısaltır	Non-Valvüler Paroksismal AF	İnsan sol atriyal apendiks dokusu (n=20 AF, n=15 kontrol); hiPSC-aCM'ler; transgenik fare (n=25), wild type (n=25), KO fare	qRT-PCR, WB, lüsiferaz analizi, fluoresan immünoboyama, patch-clamp	(Wang et al., 2021)
miR-208	Ca^{2+} Kanalı SERCA2 pompası Gap Junction	CACNA1C (Cav1.2) CACNB2 (Cavβ2) SERCA2 GJA1 (Cx43)	Artan miR-208b Cav1.2, Cavβ2 ve SERCA2'yi azaltır, L-tipi kalsiyum akımını düşürür ve SAR kalsiyum işlemesini bozar, ayrıca Cx43'ün hücresel dağılımını bozar	Kronik AF (CAF)	İnsan sağ atriyal apendiks dokusu (n=10 CAF, n=5 kontrol); koyun sol atriyal dokusu (n=3 AF, n=3 kontrol); HL-1 hücreleri	Mikroarray, qRT-PCR, WB, patch-clamp, konfokal kalsiyum görüntüleme, lüsiferaz analizi	(Cañón et al., 2016)
miR-221/222	Ca^{2+} Kanalı	CACNA1C (Cav1.2) KCNJ5 (Kir3.4)	Artan miR-221/222 Cav1.2 ve Kir3.4'ü azaltır, L-tipi kalsiyum akımını ve Kir3.4'e bağımlı iyon akışını düşürür	Kalp Hipertrofisi	İzole fare kardiyomiyosit ve fibroblast hücreleri; HL-1 ve HEK293 hücreleri	RNA-seq, qRT-PCR, ddPCR, patch-clamp, FluxOR analizi, lüsiferaz analizi	(Binas et al., 2020)
miR-192-5p	Na^{+} Kanalı	SCN5A (Nav1.5)	Artan miR-192-5p Nav1.5'i azaltır, sodyum akımını düşürür ve iletimi yavaşlatır	Kalp Romatizması olan AF	İnsan sol atriyal apendiks dokusu (n=6 AF, n=6 kontrol); SW620, HCT116 ve HEK293 hücreleri	İSH, İHK, qRT-PCR, WB, patch-clamp, lüsiferaz analizi	(Y. Zhao et al., 2015)

miR-21	Ca^{2+} Kanalı	CACNA1C (Cav1.2) CACNB2 (Cavβ2)	Artan miR-21 Cav1.2 ve Cavβ2'yi azaltır, L-tipi kalsiyum akımını düşürür	Kronik AF (CAF)	İnsan sağ atriyal dokusu (n=10 CAF, n=10 SR), HL-1 ve CHO hücreleri	qRT-PCR, lüsiferaz analizi, WB, patch-clamp	(Barana et al., 2014)
miR-34a	K^+ Kanalı	KCNK3 (TASK-1)	Artan miR-34a TASK-1 ifadesini ve potasyum akımını artırır	Paroksismal ve Kronik AF	İnsan sağ atriyal apendiks dokusu (n=23 SR, n=21 PAF, n=17 CAF), hiPSC'ler ve *Xenopus laevis* oositleri	TaqMan qRT-PCR, TEVC patch-clamp, biyoinformatik analizi	(Wiedmann et al., 2022)
miR-27b	Gap Junction	GJA5 (Cx40)	Artan miR-27b Cx40'ı azaltır ve iletimi bozar	Yüksek yağlı diyet indüklü AF	Fare atriyal dokusu (n=5-10/grup); HEK293A ve HL-1 hücreleri	İHK, EKO, lüsiferaz analizi, qRT-PCR, WB	(Takahashi et al., 2016)
miR-29b-3p	Gap Junction	GJA1 (Cx43)	Ang-II ile azalan miR-29b-3p PDGF-B'yi artırır, fibrozisi artırır ve Cx43'ü azaltır; AAV viral vektörü ile artırılan miR-29b-3p ise fibrozisi azaltır ve iletimi korur	Ang-II indüklü AF	Sıçan sol atriyum dokusu (n=24); HEK293T hücreleri	qRT-PCR, Lüsiferaz analizi, WB, Masson boyaması, İHK	(Lv et al., 2021)

AAV: Adeno-İlişkili Virüs; **AF:** Atriyal Fibrilasyon; **APD:** Aksiyon Potansiyeli Süresi; **CABG:** Koroner Arter Baypas Grefti; **CAF:** Kronik Atriyal Fibrilasyon; **CAD:** Koroner Arter Hastalığı; **CHF:** Konjestif Kalp Yetmezliği; **CHO:** Çin Hamsteri Ovaryum hücre hattı; **CM'ler:** Kardiyomiyositler; **Co-IP:** Ko-İmmünopresipitasyon; **ddPCR:** Damlacık Dijital Polimeraz Zincir Reaksiyonu; **EKG:** Elektrokardiyogram; **EKO:** Ekokardiyografi; **EMSA:** Elektroforetik Mobilite Kayma Analizi; **HEK293/HEK293T:** İnsan Embriyonik Böbrek 293; **hiPSC-aCM'ler:** İnsan Uyarılmış Pluripotent Kök Hücre Kaynaklı Atriyal Kardiyomiyositler; **İHK:** İmmünohistokimya; **İSH:** In Situ Hibridizasyon; **KO:** Knockout/Nakavt; **LV:** Sol Ventrikül; **MI:** Miyokard Enfarktüsü; **PAF:** Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon**; qRT-PCR:** Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu; **RNA-seq:** RNA Dizileme; **SHR'ler:** Spontan Hipertansif Sıçanlar; **SR:** Sinüs Ritmi; **SAR:** Sarkoplazmik Retikulum; **TEVC:** İki Elektrotlu Voltaj Klempi; **WB:** Western Blot; **WKY:** Wistar-Kyoto sıçanları

8. Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Kateter Ablasyonu

AF tedavisi, inme riskinin azaltılmasını, eşlik eden hastalıkların yönetimini ve semptomların kontrolünü kapsayan bütüncül bir yaklaşımla gerçekleştirilmektedir. Semptomların yönetiminde, hastanın klinik özellikleri ve ihtiyaçları doğrultusunda hız veya ritim kontrolü stratejileri uygulanmaktadır (Joglar et al., 2024; Y. Liu et al., 2025). Ritim kontrolü, normal sinüs ritminin yeniden sağlanmasını ve sürdürülmesini amaçlamaktadır. Bu kapsamda sinüs ritminin yeniden sağlanması için farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyon uygulanabilmekte, ritmin sürdürülmesi ve nüksün önlenmesi için ise antiaritmik ilaçlardan yararlanılabilmektedir (Y. Liu et al., 2025).

Ritim kontrolünde kullanılan kateter ablasyonu, semptomatik AF hastalarında etkinliği gösterilmiş bir tedavi yöntemidir (Joglar et al., 2024). AF patogenezi başlığı altında bahsedildiği gibi hastalığı başlatan ektopik elektriksel aktiviteler sıklıkla pulmoner venlerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle kateter ablasyon yönteminin temelini pulmoner venler ile sol atriyum arasındaki elektriksel bağlantının kesilmesini amaçlayan pulmoner ven izolasyonu oluşturmaktadır. Bu yöntemle pulmoner venlerden kaynaklanan aritmojenik elektriksel uyarıların atriyuma iletilmesi engellenebilmekte ve AF'nin sürdürülmesinde rol oynayan tetikleyici mekanizma ortadan kaldırılabilmektedir (Bizhanov et al., 2023; Joglar et al., 2024; Y. Liu et al., 2025; Tzeis et al., 2024). Kateter ablasyonu, antiaritmik ilaç tedavisine rağmen semptomları devam eden hastalarda uygulanan bir yöntem olmanın yanı sıra, tedaviye uygun AF hastalarında ilk basamak ritim kontrol seçeneklerinden biri olarak görülmektedir (Sanusi et al., 2025).

Kateter ablasyonunun sinüs ritminin sürdürülmesinde antiaritmik ilaçlara kıyasla daha etkili olduğu, özellikle semptomatik paroksizmal AF hastalarında aritmi nüksünü ve AF yükünü azaltmadaki başarısı randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir (J. G. Andrade, 2024; Razzack et al., 2022; Sanusi et al., 2025).

Kateter ablasyonunun başarısını AF'nin tipi ve atriyal substratın özellikleri etkileyebilmektedir. Paroksizmal AF'de etkin bir yöntemken, persistan AF'de başarısı daha sınırlı olabilmektedir. AF paroksizmal formdan persistan forma ilerledikçe, hastalığın sürdürülmesinde yalnızca başlangıçtaki ektopik tetikleyiciler değil, elektriksel ve yapısal yeniden yapılanma sonucunda gelişen aritmojenik atriyal substrat da önem kazanmaktadır. Bu nedenle persistan AF'de tedavi yaklaşımı, tetikleyicilerin ortadan kaldırılmasının yanı sıra aritminin devamlılığını sağlayan atriyal substratın da dikkate alınmasını gerektirebilmektedir (Iwamiya, Ihara, Nitta, & Sasano, 2024).

AF'nin devamlılığında yapısal yeniden yapılanmaya paralel olarak, elektriksel yeniden yapılanma süreci de belirleyici bir rol oynamaktadır. Kateter ablasyonu ile aritmojenik tetikleyicilerin elektriksel olarak izole edilmesi ve sinüs ritminin yeniden sağlanması, AF sırasında gelişen elektriksel yeniden yapılanmanın kısmen geri dönüşüne olanak sağlamaktadır. Ablasyonu takip eden erken dönemde başlayan bu tersine elektriksel yeniden yapılanma sürecinde, AF ile ilişkili olarak değişen atriyal refrakterlik, iyon kanalı fonksiyonları ve hücre içi kalsiyum düzenlenmesinin zaman içerisinde kısmen düzelebileceği bildirilmektedir (J. G. Andrade et al., 2023; Hou et al., 2021; Sanusi et al., 2025).

9. Kateter Ablasyonu Sonrası MikroRNA Değişiklikleri

Bu bölümde, atriyal fibrilasyon hastalarında kateter ablasyonu öncesi ve sonrasında dolaşımdaki mikroRNA düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri inceleyen araştırmalar ele alınmıştır. İnceleme, AF nüksünü öngörmeye yönelik prognostik çalışmalardan ziyade, dolaşımsal mikroRNA değişimleri ve bu değişimlerin atriyal

yeniden yapılanmayla olası ilişkilerine odaklanmaktadır. Ablasyon sonrası mikroRNA profillerini inceleyen çalışmaların sınırlı olması ve elektriksel yeniden yapılanmanın yapısal yeniden yapılanmayla yakın ilişkisi nedeniyle, atriyal yeniden yapılanmanın diğer bileşenleriyle ilişkili mikroRNA'lar da değerlendirmeye dahil edilmiştir (Tablo 2).

Kateter ablasyonunun AF tedavisindeki yerinin ele alındığı bölümde belirtildiği üzere, bu tedavi ile sinüs ritmini yeniden sağladıktan sonra AF sırasında gelişen yeniden yapılanmanın geri dönüşü erken dönemde başlayabilmekte ve sinüs ritminin normal olarak devam etmesiyle AF ile ilişkili elektrofizyolojik değişiklikler zaman içerisinde kısmen düzelebilmektedir (Hou et al., 2021; Raitt, Kusumoto, Giraud, & Mcanulty, 2004). AF'de elektriksel ve yapısal yeniden yapılanma hastalığın gelişimi ve ilerlemesi sırasında birbiriyle etkileşim içerisinde seyretmektedir (Benali et al., 2025).

Kateter ablasyonu sonrasında meydana gelen değişikliklerin izlenmesinde ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde dolaşımdaki moleküler biyobelirteçlerden yararlanılabileceği düşünülmektedir. MikroRNA'lar, dolaşımda görece stabil bulunmaları nedeniyle potansiyel biyobelirteçler olarak öne çıkmakta ve kateter ablasyonu öncesi ve sonrasındaki düzeyleri araştırılmaktadır (Dai et al., 2022; T. Liu et al., 2015; McManus et al., 2015).

AF'nin yeniden yapılanma mekanizmasında kateter ablasyonu bağlamında dikkat çeken mikroRNA'lardan biri miR-26 ailesidir. miR-26'nın Kir2.1 ifadesini ve buna bağlı potasyum akımını düzenleyerek atriyal elektriksel özellikler üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kateter ablasyonu uygulanan 25 AF hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, işlem öncesi ve sonrası plazma miR-26a ve miR-26b düzeyleri incelenmiş ve AF hastalarında azalmış olan miR-26a/b ile yükselmiş olan transmembran glikoproteini P-selektin (SELP) düzeylerinin ablasyon sonrasında kısmen normale döndüğü gösterilmiştir (Dai et al., 2022).

Kateter ablasyonu sonrasında ifade değişiklikleri araştırılan miRNA'lar arasında miR-409-3p ve miR-432 de bulunmaktadır. Liu ve ark.ları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, AF hastalarında başlangıç plazma miR-409-3p ve miR-432 düzeylerinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirmiştir. Kateter ablasyonunun ardından, her iki miRNA'nın düzeyleri işlem sonrasında belirgin şekilde artmış, takip dönemi boyunca normale dönmüş, seviyesini korumuş ve sağlıklı kontrollerden anlamlı bir farklılık göstermemiştir (T. Liu et al., 2015). Bu bulgular plazma miR-409-3p ve miR-432'nin AF ile ilişkili dolaşımsal aday biyobelirteçler olarak incelenebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ablasyon sonrası bu mikroRNA düzeylerindeki değişikliklerin atriyal tersine elektriksel yeniden yapılanmayı doğrudan yansıttığı henüz gösterilmemiştir.

McManus ve ark.ları, kateter ablasyonu öncesi ve sonrası dönemler de dahil olmak üzere atriyal fibrilasyon hastalarında 86 miRNA'nın plazma düzeylerini incelemişlerdir. AF'de yeniden yapılanmayla ilişkili miR-21'in de kateter ablasyonu sonrasında değişebildiği gösterilmiştir. miR-21, fibroblast aktivasyonu ve fibrotik süreçlerle ilişkili olup, AF'deki yapısal yeniden yapılanmada rol oynamaktadır. Kateter ablasyonu sonrasında plazma miR-21 düzeylerinde 1. ayda yaklaşık 3-4 kat artış bildirilmiştir (McManus et al., 2015). Bununla birlikte miR-21'in profibrotik özellikleri dikkate alındığında bu değişikliğin, ablasyon sonrası atriyal doku yanıtı ve yeniden yapılanma süreçlerinin moleküler bir yansıması olarak değerlendirilmesi de mümkündür. Aynı çalışmada miR-150 düzeylerinin AF hastalarında AF'si bulunmayan bireylere göre yaklaşık 2-3 kat daha düşük olduğu, kateter ablasyonunun ardından ise üç kattan fazla arttığı bildirilmiştir (McManus et al., 2015).

miR-26a ve miR-26b gibi yeniden yapılanmayla ilişkili miRNA'ların yanı sıra miR-21 ve miR-150 gibi yapısal ve fibrotik süreçlerle bağlantılı miRNA'ların da ablasyon sonrasında değişmesi, miRNA profilinin tek bir yeniden yapılanma mekanizmasından ziyade birbiriyle etkileşim halindeki farklı atriyal süreçleri yansıtabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ablasyon sonrası miRNA değişikliklerinin tersine yeniden yapılanmayı, işlem kaynaklı doku yanıtını veya her iki süreci ne ölçüde yansıttığının belirlenmesi ve bu moleküllerin klinik biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş hasta gruplarında ve standartlaştırılmış yöntemlerle gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Tablo 2. Atriyal Fibrilasyonda Kateter Ablasyonu Öncesi ve Sonrası MikroRNA Düzeylerindeki Değişiklikler

mikroRNA	İncelenen Hasta (H) Kontrol (K) Sayısı	Ablasyon Öncesi AF Seviyesi	Ablasyon Sonrası Değişim	Kaynak
miR-26a ve miR-26b	H=25 K=25	Sağlıklı kontrol grubuna göre AF hastalarında plazma düzeyi anlamlı derecede düşüktür	Kateter ablasyonu sonrasında plazma seviyelerinde artış (kısmi düzelme) görüldü	(Dai et al., 2022)
miR-409-3p	H=100 K=100	Sağlıklı kontrol grubuna göre AF hastalarında plazma düzeyi anlamlı derecede düşüktür	Kateter ablasyonundan 24–48 saat sonra normal seviyelerine geri döndü	(T. Liu et al., 2015)
miR-432	H=100 K=100	Sağlıklı kontrol grubuna göre AF hastalarında plazma düzeyi anlamlı derecede düşüktür	Kateter ablasyonundan 24–48 saat sonra normal seviyelerine geri döndü	(T. Liu et al., 2015)
miR-21	H= 112 K=99	AF olmayan kontrol grubuna göre AF hastalarında plazma düzeyi 2,1 kat, sağ atriyal doku düzeyi 2 kat daha düşüktür	Ablasyon öncesi seviyelere göre 1. ayda yaklaşık 3-4 kat artış gösterdi	(McManus et al., 2015)
miR-150	H= 112 K=99	AF olmayan kontrol grubuna göre AF hastalarında plazma düzeyi 2,3 kat daha düşüktür	Ablasyon öncesi seviyelere göre 1. ayda yaklaşık 3 kat artış gösterdi	(McManus et al., 2015)

10. Sınırlılıklar ve Geleceğe Yönelik Araştırmalar

AF hastalarında kateter ablasyonu öncesi ve sonrasında dolaşımdaki mikroRNA düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri inceleyen çalışmalar halen

sınırlıdır. Bu bölümde ele alındığı üzere, ablasyon sonrası mikroRNA profillerinin değerlendirilmesi, işlemle ilişkili moleküler değişikliklerin belirlenmesi ve sinüs ritmi yeniden sağlandıktan sonra atriyal dokuda gelişen tersine yeniden yapılanmanın moleküler temelinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır (Benali et al., 2025; Hou et al., 2021). Özellikle iyon kanalları, hücreler arası elektriksel ileti ve kalsiyum homeostazıyla ilişkili mikroRNA değişikliklerinin belirlenmesi, ablasyon sonrası yeniden yapılanmanın moleküler düzeyde değerlendirilmesine katkı sağlayabilir (Cañón et al., 2016; D. Yang et al., 2021). Bunların yanı sıra, mikroRNA'ların konneksinler gibi hücreler arası iletişimi sağlayan proteinler üzerindeki düzenleyici etkilerinin ablasyon öncesi ve sonrası dönemde yeterince araştırılmamış olması, bu alandaki önemli bilgi boşluklarından birini oluşturmaktadır.

Bu sınırlı bilgilerin genişletilmesini güçleştiren önemli metodolojik sınırlılıklar da bulunmaktadır (Menezes Junior et al., 2023; Polak et al., 2024). Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenen çalışmalarda görüldüğü üzere AF'de mikroRNA değişikliklerini değerlendiren çalışmaların çoğu düşük örneklem büyüklüğüne sahiptir. Bu durum elde edilen bulguların genellenebilirliğini ve istatistiksel gücünü azaltmaktadır (Dai et al., 2022; T. Liu et al., 2015). Ayrıca kan örneklerinin alınması ve işlenmesi sırasında gelişebilen hemoliz, eritrositlerde yüksek düzeyde bulunan bazı mikroRNA'ların dolaşımdaki konsantrasyonlarını değiştirerek sonuçları etkileyebilmektedir. Çalışmalar arasında kullanılan biyolojik örnek, örnekleme zamanı, RNA izolasyon yöntemi ve mikroRNA normalizasyon stratejilerinin farklılık göstermesi de sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirmektedir (Polak et al., 2024). Bu nedenle daha geniş hasta gruplarını içeren, hemoliz kontrolünün gerçekleştirildiği ve örnekleme, analiz ve normalizasyon basamaklarının standartlaştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Polak et al., 2024; van den Berg et al., 2017).

11. Sonuç

AF, dünya genelinde görülme sıklığı giderek artan ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili bir kardiyak aritmidir (Duduyemi et al, 2025; Joglar et al., 2024; Karatela & Calkins, 2025). Hastalığın ortaya çıkışında pulmoner venlerden kaynaklanan ektopik uyarılar tetikleyici rol oynarken, aritminin devamlılığı ve ilerlemesi atriyal dokuda gelişen elektriksel ve yapısal yeniden yapılanma süreçlerine dayanmaktadır (Haïssaguerre Michel et al., 1998; Tzeis et al., 2024). Bu süreçte aksiyon potansiyeli süresi ile efektif refrakter periyodun kısalması ve hücreler arası iletimin bozulması, yeniden giriş devrelerinin oluşumunu kolaylaştırarak literatürde AF, AF'yi doğurur olarak tanımlanan kısır döngüye neden olmaktadır (Wijffels et. al.,1995; Markides & Schilling, 2003; Staerk et al., 2017).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, transkripsiyon sonrası gen ifadesini denetleyen mikroRNA'ların bu karmaşık patofizyolojik süreçlerde rol oynadığını göstermektedir (Ravelli & Masè, 2021). Klasik transkripsiyon sonrası gen susturma mekanizmalarının yanı sıra, güncel kanıtlar mikroRNA'ların kanal proteinlerine doğrudan bağlanarak kardiyak aksiyon potansiyellerini biyofiziksel

olarak da modüle edebildiğini ortaya koymaktadır (D. Yang et al., 2021).

Bu bölümde özetlendiği gibi miRNA'ların AF'deki elektriksel yeniden yapılanmanın farklı basamaklarını birbirine bağlayan önemli düzenleyiciler olduğu ve bu moleküllerdeki değişikliklerin AF patofizyolojisinin anlaşılması açısından dikkate değer bir mekanizma oluşturduğu düşünülmektedir (Bartos et al., 2015; Heijman et al., 2014; Severs et al., 2008; X. Wu et al., 2025).

AF tedavisinde önemli bir ritim kontrol yöntemi olan kateter ablasyonu, pulmoner venlerden kaynaklanan aritmojenik elektriksel uyarıların atriyuma iletilmesini engellemeyi amaçlamaktadır. Ablasyon sonrasında sinüs ritminin sürdürülmesiyle birlikte AF sırasında gelişen elektriksel yeniden yapılanmanın bazı bileşenleri zaman içerisinde kısmen geri dönebilmektedir (Hou et al., 2021; Tzeis et al., 2024). Kateter ablasyonu öncesi ve sonrası dönemleri inceleyen çalışmalar, dolaşımdaki bazı miRNA düzeylerinin işlem sonrasında değiştiğini göstermektedir (T. Liu et al., 2015; McManus et al., 2015). Bununla birlikte, bu değişikliklerin atriyal tersine elektriksel yeniden yapılanmayı mı, ablasyona bağlı doku yanıtını mı yoksa her iki süreci birlikte mi yansıttığı henüz kesin olarak belirlenmemiştir.

Dolaşımdaki miRNA'ların görece kararlı olmaları, bu molekülleri ablasyon sonrası gelişen biyolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde potansiyel non-invaziv biyobelirteç adayları haline getirmektedir. Ancak dolaşımdaki miRNA'ların yalnızca kardiyak dokudan kaynaklanmaması ve düzeylerinin farklı fizyolojik ve patolojik süreçlerden etkilenebilmesi, elde edilen bulguların yorumlanmasında dikkate alınmalıdır (Ravelli & Masè, 2021; van den Berg et al., 2017; Weber et al., 2010).

Ablasyon öncesi ve sonrası mikroRNA değişikliklerini inceleyen çalışmaların sınırlı sayıda olması ve analiz yöntemlerindeki farklılıklar, mevcut bulguların klinik açıdan değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Gelecekte daha geniş hasta gruplarında, standartlaştırılmış yöntemlerle gerçekleştirilecek prospektif çalışmalar, dolaşımdaki mikroRNA değişikliklerinin atriyal yeniden yapılanmayla ilişkisinin açıklığa kavuşturulmasına ve bu moleküllerin klinik biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

Allessie, M., Ausma, J., & Schotten, U. (2002). Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovasc Res. 54(2):230-46. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00258-4.

Andrade, J. G. (2024). Ablation or drug therapy for initial atrial fibrillation. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, *13*(1), 71–76. https://doi.org/10.21037/acs-2023-afm-0159

Andrade, J. G., Deyell, M. W., Macle, L., Wells, G. A., Bennett, M., Essebag, V., … Verma, A. (2023). Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *New England Journal of Medicine*, *388*(2), 105–116. https://doi.org/10.1056/nejmoa2212540

Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D., & Nattel, S. (2014). The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: Relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circulation Research*, *114*(9), 1453–1468. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303211

Aras, D., Birgül, E., Görenek, B., Gürkaş, E., Özdemir, A. Ö., Topçuoğlu, M. A., … Zoghi, M. (2022, September 1). Understanding the Burden of Atrial Fibrillation and Importance of Screening: A Global Perspective and Recommendations for Turkey. *Anatolian Journal of Cardiology*, Vol. 26, pp. 673–684. Turkish Society of Cardiology. https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2022.1689

Balan, A. I., Halaţiu, V. B., Comşulea, E., Mutu, C. C., Cozac, D. A., Aspru, I., … Scridon, A. (2025). The Diagnostic and Predictive Potential of miR-328 in Atrial Fibrillation: Insights from a Spontaneously Hypertensive Rat Model. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(7). https://doi.org/10.3390/ijms26073049

Barana, A., Matamoros, M., Dolz-Gaitón, P., Pérez-Hernández, M., Amorós, I., Núñez, M., … Caballero, R. (2014, October 1). Chronic atrial fibrillation increases MicroRNA-21 in human atrial myocytes decreasing L-type calcium current. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, Vol. 7, pp. 861–868. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001709

Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. In *Cell* (Vol. 116).

Bartos, D. C., Grandi, E., & Ripplinger, C. M. (2015). Ion channels in the heart. *Comprehensive Physiology*, *5*(3), 1423–1464. https://doi.org/10.1002/cphy.c140069

Beermann, J., Piccoli, M.-T., Viereck, J., & Thum, T. (2016). Non-coding RNAs in Development and Disease: Background, Mechanisms, and Therapeutic

Approaches. *Physiol Rev*, *96*, 1297–1325. https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2015.

Benali, K., Macle, L., Haïssaguerre, M., Nattel, S., Deyell, M., Da Costa, A., & Andrade, J. G. (2025, February 1). Impact of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation on Disease Progression. *JACC: Clinical Electrophysiology*, Vol. 11, pp. 421–435. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.10.017

Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M., D'agostino, R. B., Belanger, A. J., & Wolf, P. A. (1994). Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *271*(11), 840–844. https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510350050036

Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., Silbershatz, H., Kannel, W.B., Levy, D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation,* 98(10):946-52. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946.

Binas, S., Knyrim, M., Hupfeld, J., Kloeckner, U., Rabe, S., Mildenberger, S., … Schreier, B. (2020). miR-221 and -222 target CACNA1C and KCNJ5 leading to altered cardiac ion channel expression and current density. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *77*(5), 903–918. https://doi.org/10.1007/s00018-019-03217-y

Bizhanov, K. A., Abzaliyev, K. B., Baimbetov, A. K., Sarsenbayeva, A. B., & Lyan, E. (2023, January 1). Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, Vol. 34, pp. 153–165. John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1111/jce.15759

Boxhammer, E., Dienhart, C., Rezar, R., Hoppe, U. C., & Lichtenauer, M. (2024, May 1). Deciphering the Role of microRNAs: Unveiling Clinical Biomarkers and Therapeutic Avenues in Atrial Fibrillation and Associated Stroke—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 25. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ijms25105568

Buja, A., Rebba, V., Montecchio, L., Renzo, G., Baldo, V., Cocchio, S., … Lip, G. Y. H. (2024). The Cost of Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Value in Health*, *27*, 527–541. https://doi.org/10.1016/j.jval.2

Cañón, S., Caballero, R., Herraiz-Martínez, A., Pérez-Hernández, M., López, B., Atienza, F., … Bernad, A. (2016). miR-208b upregulation interferes with calcium handling in HL-1 atrial myocytes: Implications in human chronic atrial fibrillation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *99*, 162–173. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.08.012

Cao, R. Y., Li, Q., Miao, Y., Zhang, Y., Yuan, W., Fan, L., … Yang, J. (2016). The emerging role of MicroRNA-155 in cardiovascular diseases. *BioMed*

Research International, Vol. 2016. Hindawi Publishing Corporation. https://doi.org/10.1155/2016/9869208

Cheng, S., He, J. Z., Han, Y., Han, S., Li, P., Liao, H., & Guo, J. (2024). Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2021. *Europace*, *26*(7). https://doi.org/10.1093/europace/euae195

Chiang, D. Y., Kongchan, N., Beavers, D. L., Alsina, K. M., Voigt, N., Neilson, J. R., … Li, N. (2014). Loss of MicroRNA-106b-25 cluster promotes atrial fibrillation by enhancing ryanodine receptor type-2 expression and calcium release. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *7*(6), 1214–1222. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001973

Cluitmans, M. J. M., Bayer, J., Bear, L. R., ter Bekke, R. M. A., Heijman, J., Coronel, R., & Volders, P. G. A. (2023). The circle of reentry: Characteristics of trigger-substrate interaction leading to sudden cardiac arrest. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *10*. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1121517

Cofiño-Fabres, C., Passier, R., & Schwach, V. (2023, September 1). Towards Improved Human In Vitro Models for Cardiac Arrhythmia: Disease Mechanisms, Treatment, and Models of Atrial Fibrillation. *Biomedicines Review*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/biomedicines11092355

Coumel, P. (1987). The management of clinical arrhythmias. An overview on invasive versus non-invasive electrophysiology. In *European Heart Journal* (Vol. 8).

Dai, M., Jiang, T., Luo, C. dong, Du, W., Wang, M., Qiu, Q. yan, & Wang, H. (2022). Radiofrequency ablation reduces expression of SELF by upregulating the expression of microRNA-26a/b in the treatment of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, *65*(3), 663–673. https://doi.org/10.1007/s10840-022-01305-x

Dalgaard, L. T., Sørensen, A. E., Hardikar, A. A., & Joglekar, M. V. (2022, August 1). The microRNA-29 family: role in metabolism and metabolic disease. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, Vol. 323, pp. C367–C377. NLM (Medline). https://doi.org/10.1152/ajpcell.00051.2022

Desantis, V., Potenza, M. A., Sgarra, L., Nacci, C., Scaringella, A., Cicco, S., … Montagnani, M. (2023, March 1). microRNAs as Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Therapeutic Target in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 24. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ijms24065307

Duduyemi et al. (2025). Atrial Fibrillation: A Review Of Contemporary Epidemiology And Role Of Inflammation In The Pathophysiology. *Ann Ib Postgrad Med*. 31;23(2):52-60.

Elliott, A. D., Middeldorp, M. E., Van Gelder, I. C., Albert, C. M., & Sanders, P. (2023, June 1). Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*, Vol. 20, pp. 404–417. Nature Research. https://doi.org/10.1038/s41569-022-00820-8

Ertas, F., Eren, N. K., Kaya, H., Aribas, A., Acar, G., Kanadasi, M., … Ulgen, M. S. (2013). The atrial fibrillation in Turkey: Epidemiologic registry (AFTER). *Cardiology Journal*, *20*(4), 447–452. https://doi.org/10.5603/CJ.a2013.0055

Freeman, J. V., Simon, D. N., Go, A. S., Spertus, J., Fonarow, G. C., Gersh, B. J., … Piccini, J. P. (2015). Association between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, *8*(4), 393–402. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303

Freitas, A. I. M. de, Burgos, Ú. M. M. C., Sandes, M. F., Lima, A. S., Oliveira, C. G. de, Lima, B. J. S., … Vieira, M. A. (2022). Main Electrocardiographic Changes. *International Journal of Health Science*, *2*(13), 2–11. https://doi.org/10.22533/at.ed.1592132203033

Gao, G., & Dudley, S. C. (2009). Redox regulation, NF-kappaB, and atrial fibrillation. Antioxid Redox Signal. 11(9):2265-77. doi: 10.1089/ars.2009.2595.

Girmatsion, Z., Biliczki, P., Bonauer, A., Wimmer-Greinecker, G., Scherer, M., Moritz, A., … Ehrlich, J. R. (2009). Changes in MicroRNA-1 Expression And IK1 Up-Regulation In Human Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*, *6*(12), 1802–1809. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.08.035

Ha, M., & Kim, V. N. (2014). Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Vol. 15, pp. 509–524. Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/nrm3838

Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., … Clémenty, J. (1998). … New England Journal of Medicine, 339(10), 659–666.

Heijman, J., Voigt, N., Nattel, S., & Dobrev, D. (2014). Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circulation Research*, *114*(9), 1483–1499. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302226

Hou, Q., Feng, L., Yang, J., Liu, Y., You, L., Wang, L., … Xie, R. (2021). The immediate trends in atrial electrical remodeling for paroxysmal atrial fibrillation across different modes of catheter ablation. *Clinical Cardiology*, *44*(7), 938–945. https://doi.org/10.1002/clc.23617

Hurst, J. Willis., Fuster, Valentin., Walsh, R. A. ., & Harrington, R. A. . (2011). *Hurst's the heart. Vol. 1 Ch:36,38,40*. McGraw-Hill Medical.

Icli, B., Dorbala, P., & Feinberg, M. W. (2014, August 1). An emerging role for the miR-26 family in cardiovascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, Vol. 24, pp. 241–248. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.06.003

Iwamiya, S., Ihara, K., Nitta, G., & Sasano, T. (2024, September 1). Atrial Fibrillation and Underlying Structural and Electrophysiological Heterogeneity. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 25. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ijms251810193

Jia, X., Zheng, S., Xie, X., Zhang, Y., Wang, W., Wang, Z., … Hou, Y. (2013). MicroRNA-1 Accelerates The Shortening Of Atrial Effective Refractory Period By Regulating KCNE1 and KCNB2 Expression: An Atrial Tachypacing Rabbit Model. *PLoS ONE*, *8*(12). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085639

Joglar, J. A., Chung, M. K., Armbruster, A. L., Benjamin, E. J., Chyou, J. Y., Cronin, E. M., … Van Wagoner, D. R. (2024, January 2). 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, Vol. 149, pp. E1–E156. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193

Kalantarian, S., Stern, T. A., Mansour, M., & Ruskin, J. N. (2013, March 5). Cognitive impairment associated with Atrial fibrillation: A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 158, pp. 338–346. American College of Physicians. https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007

Karakasis, P., Theofilis, P., Milaras, N., Vlachakis, P. K., Patoulias, D., Karamitsos, T., … Fragakis, N. (2025, June 1). Epigenetic Drivers of Atrial Fibrillation: Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 26. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ijms26115253

Karatela, M. F., & Calkins, H. (2025). The Global Impact of Atrial Fibrillation. *AER Arrhythmia and Electrophysiology Review*. Radcliffe Medical Media. https://doi.org/10.15420/aer.2025.33

Ko, D., Chung, M. K., Evans, P. T., Benjamin, E. J., & Helm, R. H. (2025, January 28). Atrial Fibrillation: A Review. *JAMA*, Vol. 333, pp. 329–342. American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2024.22451

Komal, S., Yin, J. J., Wang, S. H., Huang, C. Z., Tao, H. L., Dong, J. Z., … Zhang, L. R. (2019, December 1). MicroRNAs: Emerging biomarkers for atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*, Vol. 74, pp. 475–482. Japanese College of Cardiology (Nippon-Sinzobyo-Gakkai). https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.05.018

Kostin, S., Klein, G., Szalay, Z., Hein, S., Bauer, E. P., & Schaper, J. (2002). Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. In *Cardiovascular Research* (Vol. 54). Retrieved from www.elsevier.com/locate/cardiores

Kumarswamy, R., Volkmann, I., & Thum, T. (2011). Regulation and function of miRNA-21 in health and disease. *RNA Biology*, Vol. 8. Taylor and Francis Inc. https://doi.org/10.4161/rna.8.5.16154

Li, G., Shao, Y., Guo, H. C., Zhi, Y., Qiao, B., Ma, K., … Li, Y. (2022). MicroRNA-27b-3p down-regulates FGF1 and aggravates pathological cardiac remodelling. *Cardiovascular Research*, *118*(9), 2139–2151. https://doi.org/10.1093/cvr/cvab248

Li, X., Xu, M., Ding, L., & Tang, J. (2019). MiR-27a: A novel biomarker and potential therapeutic target in tumors. *Journal of Cancer*, Vol. 10, pp. 2836–2848. Ivyspring International Publisher. https://doi.org/10.7150/jca.31361

Li, Y. D., Hong, Y. F., Yusufuaji, Y., Tang, B. P., Zhou, X. H., Xu, G. J., … Zhang, Y. (2015). Altered expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and microRNA-1 and -133 in patients with age-associated atrial fibrillation. *Molecular Medicine Reports*, *12*(3), 3243–3248. https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3831

Ling, T. Y., Wang, X. L., Chai, Q., Lau, T. W., Koestler, C. M., Park, S. J., … Lee, H. C. (2013). Regulation of the SK3 channel by microRNA-499 - Potential role in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, *10*(7), 1001–1009. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.03.005

Ling, T. Y., Wang, X. L., Chai, Q., Lu, T., Stulak, J. M., Joyce, L. D., … Lee, H. C. (2017). Regulation of cardiac CACNB2 by microRNA-499: Potential role in atrial fibrillation. *BBA Clinical*, *7*, 78–84. https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2017.02.002

Linz, D., Arzt, M., & Baumert, M. (2021, October 21). Keep your rhythm during rotational night work shifts! *European Heart Journal*, Vol. 42, pp. 4189–4191. Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab623

Liu, T., Zhong, S., Rao, F., Xue, Y., Qi, Z., & Wu, S. (2015). Catheter ablation restores decreased plasma miR-409-3p and miR-432 in atrial fibrillation patients. *Europace*, *18*(1), 92–99. https://doi.org/10.1093/europace/euu366

Liu, X., Yang, C., Huang, Y., Li, B., Yang, J., & Fan, Z. (2026). Epigenetics in Atrial Fibrillation: Molecular Mechanisms and Therapeutic Avenues. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, *27*(7). https://doi.org/10.31083/RCM49551

Liu, Y., Chen, Y., Ren, Q., Zhang, H., Huang, H., Luo, Z., … Xiao, X. (2025, December 1). Atrial fibrillation: from pathogenesis to novel treatment options. *Molecular Biomedicine*, Vol. 6. Springer Nature. https://doi.org/10.1186/s43556-025-00393-1

Lozano-Velasco, E., Franco, D., Aranega, A., & Daimi, H. (2020, August 2). Genetics and epigenetics of atrial fibrillation. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 21, pp. 1–30. MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms21165717

Lu, Yanjie, Zhang, Y., Wang, N., Pan, Z., Gao, X., Zhang, F., … Yang, B. (2010). MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*, *122*(23), 2378–2387. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958967

Lu, Yingli, Sun, Y., Cai, L., Yu, B., Wang, Y., Tan, X., … Wang, N. (2025, March 1). Non-traditional risk factors for atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms, and strategies. *European Heart Journal*, Vol. 46, pp. 784–804. Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae887

Luo, X., Pan, Z., Shan, H., Xiao, J., Sun, X., Wang, N., … Nattel, S. (2013). MicroRNA-26 governs profibrillatory inward-rectifier potassium current changes in atrial fibrillation. *The Journal of Clinical Investigation*, *123*. https://doi.org/10.1172/JCI62185DS1

Luo, X., Yang, B., & Nattel, S. (2015, February 17). MicroRNAs and atrial fibrillation: Mechanisms and translational potential. *Nature Reviews Cardiology*, Vol. 12, pp. 80–90. Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.178

Lv, X., Li, J., Hu, Y., Wang, S., Yang, C., Li, C., & Zhong, G. (2019). Overexpression of miR-27b-3p targeting Wnt3a regulates the signaling pathway of Wnt/β-catenin and attenuates atrial fibrosis in rats with atrial fibrillation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2019*. https://doi.org/10.1155/2019/5703764

Lv, X., Lu, P., Hu, Y., & Xu, T. (2021). Overexpression of MiR-29b-3p Inhibits Atrial Remodeling in Rats by Targeting PDGF-B Signaling Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2021*. https://doi.org/10.1155/2021/3763529

Markides, V., & Schilling, R. J. (2003). *Atrial Fibrillation: Classification, Pathophysiology, Mechanisms And Drug Treatment*. Retrieved from www.heartjnl.com

Martin, S. S., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., … Palaniappan, L. P. (2024). 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data from the American Heart Association. *Circulation*, *149*(8), E347–E913. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001209

McManus, D. D., Tanriverdi, K., Lin, H., Esa, N., Kinno, M., Mandapati, D., … Freedman, J. E. (2015). Plasma microRNAs are associated with atrial

fibrillation and change after catheter ablation (the miRhythm study). *Heart Rhythm*, *12*(1), 3–10. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.09.050

Menezes Junior, A. da S., Ferreira, L. C., Barbosa, L. J. V., Silva, D. de M. e., Saddi, V. A., & Silva, A. M. T. C. (2023, February 1). Circulating MicroRNAs as Specific Biomarkers in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Non-Coding RNA*, Vol. 9. MDPI. https://doi.org/10.3390/ncrna9010013

Yahya SMM, & H. Elsayed G. (2024, December 30). The role of MiRNA-34 family in different signaling pathways and its therapeutic options. *Gene*, Vol. 931. Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148829

Morishima, M., Iwata, E., Nakada, C., Tsukamoto, Y., Takanari, H., Miyamoto, S., … Ono, K. (2016). Atrial fibrillation-mediated upregulation of miR-30d regulates myocardial electrical remodeling of the G-protein-gated K+ Channel, IK.ACh. *Circulation Journal*, *80*(6), 1346–1355. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1276

Norby, F. L., Benjamin, E. J., Alonso, A., & Chugh, S. S. (2021, December 21). Racial and Ethnic Considerations in Patients With Atrial Fibrillation: JACC Focus Seminar 5/9. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 78, pp. 2563–2572. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.110

Polak, M., Wieczorek, J., Botor, M., Auguścik-Duma, A., Hoffmann, A., Wnuk-Wojnar, A., … Mizia-Stec, K. (2024). Principles and Limitations of miRNA Purification and Analysis in Whole Blood Collected during Ablation Procedure from Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(7). https://doi.org/10.3390/jcm13071898

Qi, X. Y., Huang, H., Ordog, B., Luo, X., Naud, P., Sun, Y., … Nattel, S. (2015). Fibroblast inward-rectifier potassium current upregulation in profibrillatory atrial Remodeling. *Circulation Research*, *116*(5), 836–845. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305326

Raitt, M. H., Kusumoto, W., Giraud, G., & Mcanulty, J. H. (2004). Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *15*(5), 507–512. https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03217.x

Raso, A., Dirkx, E., Sampaio-Pinto, V., el Azzouzi, H., Cubero, R. J., Sorensen, D. W., … De Windt, L. J. (2021). A microRNA program regulates the balance between cardiomyocyte hyperplasia and hypertrophy and stimulates cardiac regeneration. *Nature Communications*, *12*(1). https://doi.org/10.1038/s41467-021-25211-4

Ravelli, F., & Masè, M. (2021). MicroRNAs: New contributors to mechano-electric coupling and atrial fibrillation. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, *159*, 146–156. https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.09.007

Razzack, A. A., Lak, H. M., Pothuru, S., Rahman, S., Hassan, S. A., Hussain, N., … Hussein, A. A. (2022, March 1). Efficacy and Safety of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as Initial Therapy for Management of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, Vol. 23. IMR Press Limited. https://doi.org/10.31083/j.rcm2303112

Ren, F. J., Yao, Y., Cai, X. Y., & Fang, G. Y. (2021, February 23). Emerging Role of MiR-192-5p in Human Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, Vol. 12. Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.614068

Rozen, G., Hosseini, S. M., Kaadan, M. I., Biton, Y., Heist, E. K., Vangel, M., … Ruskin, J. N. (2018). Emergency department visits for atrial fibrillation in the United States: Trends in admission rates and economic burden from 2007 to 2014. *Journal of the American Heart Association*, *7*(15). https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009024

Santulli, G., Iaccarino, G., De Luca, N., Trimarco, B., & Condorelli, G. (2014). Atrial fibrillation and microRNAs. *Frontiers in Physiology*. https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00015

Sanusi, M., Vempati, R., Umashankar, D., Tarannum, S., Varma, Y., Mohammed, F., … Toquica Gahona, C. (2025, January 1). Molecular Mechanisms of Atrial Fibrillation Recurrence After Successful Catheter Ablation. *Cells*, Vol. 15. https://doi.org/10.3390/cells15010036

Sayın, B. Y., Okutucu, S., Yılmaz, M. B., Özdemir, K., Aydınlar, A., Şahin, D. Y., … Oto, A. (2019). Antithrombotic treatment patterns and stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Turkey: Inferences from GARFIELD-AF registry. *Anatolian Journal of Cardiology*, *21*(5), 272–280. https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.78178

Severs, N. J., Bruce, A. F., Dupont, E., & Rothery, S. (2008, October). Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium. *Cardiovascular Research*, Vol. 80, pp. 9–19. https://doi.org/10.1093/cvr/cvn133

Soeki, T., Matsuura, T., Bando, S., Tobiume, T., Uematsu, E., Ise, T., … Sata, M. (2016). Relationship between local production of microRNA-328 and atrial substrate remodeling in atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*, *68*(6), 472–477. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.12.007

Staerk, L., Sherer, J. A., Ko, D., Benjamin, E. J., & Helm, R. H. (2017, April 28). Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Outcomes. *Circulation Research*, Vol. 120, pp. 1501–1517. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732

Takahashi, K., Sasano, T., Sugiyama, K., Kurokawa, J., Tamura, N., Soejima, Y., … Furukawa, T. (2016). High-fat diet increases vulnerability to atrial

arrhythmia by conduction disturbance via miR-27b. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *90*, 38–46. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.11.034

Terentyev, D., Belevych, A. E., Terentyeva, R., Martin, M. M., Malana, G. E., Kuhn, D. E., … Györke, S. (2009). MiR-1 overexpression enhances ca2+ release and promotes cardiac arrhythmogenesis by targeting pp2a regulatory subunit b56α and causing camkii-dependent hyperphosphorylation of RyR2. *Circulation Research*, *104*(4), 514–521. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.181651

Tzeis, S., Gerstenfeld, E. P., Kalman, J., Saad, E. B., Sepehri Shamloo, A., Andrade, J. G., … Wan, E. Y. (2024). 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*, *26*(4). https://doi.org/10.1093/europace/euae043

Uyarel, H., Onat, A., Yüksel, H., Can, G., Ordu, S., & Dursunoğlu, D. (2008). Türk halkinda kronik atriyal fibrilasyon insidansi, prevalansi ve mortalitesine ilişkin tahminler [Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults]. In *Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol* (Vol. 36).

van den Berg, N. W. E., Kawasaki, M., Berger, W. R., Neefs, J., Meulendijks, E., Tijsen, A. J., & de Groot, J. R. (2017, June 1). MicroRNAs in Atrial Fibrillation: from Expression Signatures to Functional Implications. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, Vol. 31, pp. 345–365. Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/s10557-017-6736-z

Van Ouwerkerk, A. F., Hall, A. W., Kadow, Z. A., Lazarevic, S., Reyat, J. S., Tucker, N. R., … Christoffels, V. M. (2020, June 19). Epigenetic and Transcriptional Networks Underlying Atrial Fibrillation. *Circulation Research*, Vol. 127, pp. 34–50. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316574

Vermeer, J. R., van den Broek, J. L. P. M., & Dekker, L. R. C. (2024, December 1). Impact of lifestyle risk factors on atrial fibrillation: Mechanisms and prevention approaches – A narrative review. *International Journal of Cardiology: Cardiovascular Risk and Prevention*, Vol. 23. Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200344

Wang, J., Ye, Q., Bai, S., Chen, P., Zhao, Y., Ma, X., … Ma, Y. (2021). Inhibiting microRNA-155 attenuates atrial fibrillation by targeting CACNA1C. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *155*, 58–65. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.02.008

Weber, J. A., Baxter, D. H., Zhang, S., Huang, D. Y., Huang, K. H., Lee, M. J., … Wang, K. (2010). The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clinical*

Chemistry, *56*(11), 1733–1741. https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147405

Wei, C., Li, L., Kim, I. K., Sun, P., & Gupta, S. (2014). NF-κB mediated miR-21 regulation in cardiomyocytes apoptosis under oxidative stress. *Free Radical Research*, *48*(3), 282–291. https://doi.org/10.3109/10715762.2013.865839

Wiedmann, F., Kraft, M., Kallenberger, S., Büscher, A., Paasche, A., Blochberger, P. L., … Schmidt, C. (2022). MicroRNAs Regulate TASK-1 and Are Linked to Myocardial Dilatation in Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, *11*(7). https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023472

Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R., Allessie, M.A. (1995). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation. 1;92(7):1954-68. doi: 10.1161/01.cir.92.7.1954

Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). *Original Contributions Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study*. Retrieved from http://ahajournals.org

Wu, G., Wu, J., Lu, Q., Cheng, Y., & Mei, W. (2023). Association between cardiovascular risk factors and atrial fibrillation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, Vol. 10. Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1110424

Wu, X., Yan, X., Ma, R., Wu, Q., Pan, X., Wu, Q., … Gong, L. (2025). Ion channels and atrial fibrillation: mitophagy as a key mediator. *Frontiers in Physiology*, *16*. https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1687578

Xu, R., Guo, J., Ji, Z., Zhu, K., Sheng, Z., Zuo, P., … Zhang, R. (2026). miR-221/222-3p act as potential circulating factors in heart failure to stimulate cancer progression. *Frontiers in Oncology*, *15*. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1615422

Yang, B., Lin, H., Xiao, J., Lu, Y., Luo, X., Li, B., … Wang, Z. (2007). The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2. *Nature Medicine*, *13*(4), 486–491. https://doi.org/10.1038/nm1569

Yang, D., Wan, X., Dennis, A. T., Bektik, E., Wang, Z., Costa, M. G. S., … Fu, J. D. (2021). MicroRNA Biophysically Modulates Cardiac Action Potential by Direct Binding to Ion Channel. *Circulation*, *143*(16), 1597–1613. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050098

Yavuz, B., Ata, N., Oto, E., Katircioglu-Öztürk, D., Aytemir, K., Evranos, B., … Oto, A. (2017). Demographics, treatment and outcomes of atrial fibrillation in a developing country: the population-based TuRkish Atrial Fibrillation (TRAF) cohort. *Europace*, *19*(5), 734–740. https://doi.org/10.1093/europace/euw385

Yeung, F., Chung, E., Guess, M. G., Bell, M. L., & Leinwand, L. A. (2012). Myh7b/miR-499 gene expression is transcriptionally regulated by MRFs and Eos. *Nucleic Acids Research*, *40*(15), 7308–7318. https://doi.org/10.1093/nar/gks466

Zafeiropoulos, S., Doundoulakis, I., Bekiaridou, A., Farmakis, I. T., Papadopoulos, G. E., Coleman, K. M., … Stavrakis, S. (2024). Rhythm vs Rate Control Strategy for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *10*(7), 1395–1405. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.03.006

Zhang, L., Wang, X., & Huang, C. (2021). A narrative review of non-coding RNAs in atrial fibrillation: potential therapeutic targets and molecular mechanisms. *Annals of Translational Medicine*, *9*(18), 1486–1486. https://doi.org/10.21037/atm-21-4483

Zhang, X., Dong, S., Jia, Q., Zhang, A., Li, Y., Zhu, Y., … Zhang, J. (2019). The microRNA in ventricular remodeling: The MIR-30 family. *Bioscience Reports*, *39*(8). https://doi.org/10.1042/BSR20190788

Zhao, X., Wang, Y., & Sun, X. (2020, February 1). The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol. 160. Elsevier Ireland Ltd. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108004

Zhao, Y., Huang, Y., Li, W., Wang, Z., Zhan, S., Zhou, M., … Huang, Z. (2015). Post-transcriptional regulation of cardiac sodium channel gene SCN5A expression and function by miR-192-5p. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1852*(10), 2024–2034. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.07.016

BÖLÜM 4

Multipl Skleroz ve Optik Nöritte Mikrorna'ların Patogenetik, Biyobelirteç ve Terapötik Rolü

Hande Akalan[3]

[3] Dr. Öğr. Üyesi, Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD
ORCID: 0000-0002-5922-2498

Giriş

Multipl skleroz, genç erişkinlerde travma dışı nörolojik engelliliğin önemli nedenlerinden biridir. Dünya genelinde 2020 yılında yaklaşık 2,8 milyon kişinin MS ile yaşadığı bildirilmiştir. Bu sayı, 2013 yılında bildirilen 2,3 milyonluk değere göre belirgin bir artış göstermektedir [1]. MS; MSS'de gelişen kronik inflamasyon sonucunda demiyelinizasyon, akson hasarı ve nörodejenerasyonla karakterizedir. Hastalığın başlıca klinik tipleri relapsing-remitting MS (RRMS), sekonder progresif MS (SPMS) ve primer progresif MS'dir (PPMS). Hastaların yaklaşık %85'inde hastalık önce klinik olarak izole sendrom şeklinde başlar ve daha sonra RRMS'ye ilerler.

Optik nörit; ani görme kaybı, renk görmede bozulma, göz hareketleriyle artan ağrı ve görme alanı kusurlarıyla ortaya çıkar. Optik sinir lifleri, retinal gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur. Bu lifler göz içinde miyelinsizdir; optik sinir başından sonra oligodendrositler tarafından miyelinle kaplanır. Bu özel yapı, optik siniri inflamasyona, demiyelinizasyona ve akson hasarına duyarlı hâle getirir. Bu nedenle optik nörit, MS'deki inflamatuar, demiyelinizan ve nörodejeneratif süreçleri incelemek için önemli bir modeldir.

miRNA'lar, gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenler. Bir miRNA çok sayıda mRNA'nın translasyonunu etkileyebildiği için MS gibi karmaşık hastalıkların farklı mekanizmalarını birlikte değerlendirmeye yardımcı olabilir [2]. MS hastalarında kan, serum, plazma, BOS, periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC), farklı kan hücresi alt grupları ve beyin lezyonlarında değişen miRNA düzeyleri gösterilmiştir. MS'nin bazı hastalarda hızlı ilerlerken bazılarında uzun süre daha stabil kalmasının nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Benzer şekilde, optik nöritin neden bazı hastalarda ilk bulgu olarak ortaya çıktığı da açıklığa kavuşmamıştır. miRNA ağları; çevresel etkenler, geçirilmiş enfeksiyonlar ve epigenetik özelliklerden etkilenerek bu bireysel farklılıkların bir bölümünü açıklayabilir. Bu bölümün amacı, miRNA'ların MS ve optik nörit patogenezindeki rollerini, biyobelirteç olarak kullanım potansiyellerini ve terapötik hedef olma özelliklerini anlaşılır ve bütüncül bir çerçevede sunmaktır.

Bölüm 1: MikroRNA Biyolojisine Genel Bakış

miRNA'lar, protein kodlamayan, yaklaşık 19–25 nükleotid uzunluğunda tek zincirli RNA molekülleridir. Hedef mRNA'ların 3′ çevrilmeyen bölgelerine bağlanarak gen ekspresyonunu azaltırlar. Bu etki, translasyonun engellenmesi veya mRNA'nın yıkılması yoluyla gerçekleşir [3].

miRNA oluşumu hücre çekirdeğinde başlar. RNA polimeraz II, primer miRNA'yı (pri-miRNA) üretir. Pri-miRNA, Drosha ve DGCR8 tarafından işlenerek prekürsör miRNA'ya (pre-miRNA) dönüştürülür [2]. Daha sonra Exportin-5 aracılığıyla sitoplazmaya taşınır ve Dicer tarafından kesilerek olgun

miRNA dupleksi oluşturulur. Dupleksin bir zinciri, Argonaute proteinlerini içeren RNA-indüklü susturma kompleksine (RISC) yüklenir. miRNA'nın 2–8. nükleotidleri arasındaki "tohum dizisi", hedef mRNA'nın tanınmasında önemlidir. Bu nedenle tek bir miRNA, benzer diziler taşıyan çok sayıda geni aynı anda etkileyebilir.

Oligodendrositlerde Dicer1'in silinmesi, hücre öncüllerinin sayısı artsa bile miyelin oluşumunun bozulmasına yol açmaktadır. Bu bulgu, miRNA'ların oligodendrosit gelişimi ve miyelinizasyon için gerekli olduğunu göstermektedir. Benzer biçimde miRNA'lar, T ve B lenfositlerinin farklılaşması ile Treg hücrelerinin dengesinin korunmasında da rol oynar.

miRNA'lar kan, serum, plazma ve BOS gibi biyolojik sıvılarda kararlı yapıda kalabilir. Bazıları Argonaute proteinleriyle, bazıları ise eksozom ve mikroveziküller gibi hücre dışı veziküllerle taşınır. Bu özellik, miRNA'ların hastalık tanısı, prognozu ve tedavi yanıtının izlenmesi için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

miRNA'lar, dupleksin aktif zincirine göre "-5p" veya "-3p" ekiyle adlandırılır. Aynı ailede bulunan miRNA'lar benzer tohum dizelerine sahip olduklarından ortak hedefleri düzenleyebilir. Ayrıca kanonik biyogenez yolunun dışında mirtronlar gibi farklı oluşum yolları da bulunmaktadır. Bir mRNA'nın birden fazla miRNA için bağlanma bölgesi taşıyabilmesi, farklı miRNA'ların aynı hedef mRNA üzerinde birlikte etkide bulunarak gen ekspresyonunun düzenlenmesine katkı sağlamasına olanak tanımaktadır.

2. Multipl Sklerozun Patogenezine Genel Bakış

MS'de bağışıklık hücreleri kan-beyin bariyerini aşarak MSS'ye girer ve miyelin kılıfına, oligodendrositlere ve aksonlara zarar verir. Deneysel otoimmün ensefalomiyelit (EAE), miyelin antijenleriyle oluşturulan ve MS'nin bazı özelliklerini taklit eden deneysel bir modeldir.

MS patogenezinde CD4+ T hücre alt grupları arasındaki dengenin korunması önemli bir rol oynamaktadır. Th1 hücreleri interferon-gama (IFN-γ) üreterek makrofaj ve mikrogliaları aktive eder. Th17 hücreleri ise interlökin-17 (IL-17) salgılayarak inflamasyonu ve doku hasarını artırır. FOXP3+ Treg hücreleri bu yanıtları baskılayarak bağışıklık toleransını korur. MS'de Th1 ve Th17 yanıtlarının Treg etkisine göre baskın hâle gelmesi temel özelliklerden biridir. B hücreleri otoantikor üretimi ve antijen sunumu yoluyla; mikroglia ve astrositler ise merkezi sinir sistemindeki (MSS) inflamatuvar sürecin sürdürülmesine katkıda bulunarak hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır.

Genetik yatkınlığın yanı sıra sigara, D vitamini eksikliği, obezite ve viral enfeksiyonlar da MS riskini etkiler. Özellikle Epstein–Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, MS gelişimiyle yakından ilişkilidir. EBV'nin moleküler taklit, B hücresi dönüşümü ve sürekli bağışıklık aktivasyonu gibi mekanizmalarla hastalık

riskini artırdığı düşünülmektedir. Virüsün ürettiği miRNA'lar da konak bağışıklık sistemini etkileyebilir.

MS tanısında McDonald kriterleri kullanılır. Klinik bulgular, manyetik rezonans görüntüleme ile gösterilen alan ve zamanda yayılım bulguları ile birlikte değerlendirilir. BOS'ta oligoklonal bant veya yüksek kappa serbest hafif zincir indeksi tanıyı destekleyebilir. MS lezyonları aktif, kronik aktif ve kronik inaktif olarak sınıflandırılır. Lezyonun evresi ve hücresel yapısı, miRNA profilini de etkileyebilir.

3. Multipl Skleroz Patogenezinde MikroRNA Regülasyonu

MS'de görev alan miRNA'lar, etkiledikleri hücre tipine göre incelenebilir. T lenfositleri, B lenfositleri, glial hücreler, oligodendrositler ve viral etkenlerle ilişkili başlıca bulgular aşağıda özetlenmiştir.

3.1. T Lenfositleri ve Th17/Treg Dengesi

MS hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) ve merkezi sinir sistemi (MSS) beyaz cevher lezyonlarında miR-21, miR-142-3p, miR-146a, miR-146b, miR-155 ve miR-326 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bu miRNA'ların STAT1, STAT4 ve FOXP3 gibi transkripsiyon faktörlerinin yanı sıra IFN-γ, TNF-α, TGF-β, IL-2, IL-6 ve IL-17 gibi çeşitli sitokinlerin ekspresyonunu ve sinyal yolaklarını düzenleyebildiği gösterilmiştir [3,4]. Bu bulgular, miRNA'ların MS patogenezinde immün hücre aktivasyonu ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

miR-326, Th17 hücre farklılaşmasını baskılayan Ets-1 transkripsiyon faktörünü hedeflemektedir. Bu nedenle EAE çalışmalarında miR-326 düzeylerindeki artış, Th17 hücre yanıtının güçlenmesi ve hastalık şiddetinin artmasıyla ilişkilendirilirken, miR-326 düzeylerinin azaltılması daha hafif hastalık fenotipi ile ilişkilendirilmiştir [6]. Benzer şekilde, miR-155'in EAE sırasında CD4+ T hücrelerinde arttığı ve miR-155 eksikliğinin Th17 hücrelerinin oluşumunu ve MSS inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir. miR-155'in suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) ekspresyonunu baskılaması, Th1 ve Th17 aracılı immün yanıtların güçlenmesine katkıda bulunmaktadır [7]. Ayrıca, miR-155'i hedefleyen antagomir uygulamalarının EAE şiddetini azaltması, miR-155'in MS için preklinik düzeyde potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir [8].

miR-146a ise interlökin-1 reseptör ilişkili kinaz 1 (IRAK1) üzerinden doğal bağışıklık sinyal iletimini ve NF-κB yolunu düzenlemektedir. miR-21'in ise IFN-γ ve IL-17A üretimini etkileyerek Th1 ve Th17 hücre yanıtlarının gelişimini destekleyebildiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, Treg hücrelerinin işlevi ve farklılaşmasıyla ilişkili olarak miR-15a, miR-19a, miR-22, miR-210 ve miR-223 düzeylerinde artış; miR-15a, miR-15b, miR-181c ve miR-328 düzeylerinde ise

azalma bildirilmiştir [3]. Bu değişiklikler, MS sırasında immün yanıtın yalnızca proinflamatuvar mekanizmalar üzerinden değil, aynı zamanda düzenleyici T hücre yanıtlarındaki değişiklikler aracılığıyla da şekillendiğini göstermektedir.

Bazı miRNA'ların MS'in klinik dönemleri ve Th17/Treg dengesi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. miR-141 ve miR-200a'nın relaps döneminde artarak Th17/Treg dengesini Th17 yönünde değiştirebildiği rapor edilmiştir [12]. miR-384 ise suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) ekspresyonunu hedefleyerek EAE modelinde Th17/Treg oranının düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır [13]. miR-301a, IL-6/IL-23-STAT3 sinyal yolunu modüle ederek Th17 hücre yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynarken [10], bellek CD4+ T hücrelerinde artan miR-340'ın BMI-1 ve IL-4 ekspresyonunu baskılayarak Th2 yanıtını azaltabildiği ve Th1 yanıtını destekleyebilmektedir.[11].

Bununla birlikte, aynı miRNA'nın farklı hücre tiplerinde farklı ve hatta karşıt biyolojik sonuçlar oluşturabilmesi, miRNA biyolojisinin hücreye özgü özelliklerinin dikkate alınmasını gerektirmektedir. Bu nedenle, miRNA temelli tedavi yaklaşımlarında yalnızca hedef miRNA'nın belirlenmesi değil, aynı zamanda miRNA'nın hangi hücre tipine, hangi dokuya ve hangi hücresel bölmeye taşınacağının da dikkate alınması önemlidir. Özellikle sistemik ve hücre ayrımı yapmayan miRNA modülasyonunun, bir hücre grubunda terapötik yarar sağlarken başka bir hücre grubunda istenmeyen immünolojik sonuçlara yol açma potansiyeli bulunmaktadır. Bu bağlamda, hedef hücreye özgü taşıma sistemlerinin geliştirilmesi, miRNA temelli tedavilerin etkinliğinin artırılması ve olası off-target etkilerin azaltılması açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

3.2. B Lenfositleri ve Hümoral Bağışıklık

Anti-CD20 tedavilerinin MS aktivitesini azaltması, B lenfositlerinin hastalıkta önemli bir rol oynadığını göstermiştir. B hücreleri yalnızca otoantikor üretmez; aynı zamanda antijen sunar ve proinflamatuar sitokinler salgılar. miR-155, B hücrelerinin gelişimi ve germinal merkez yanıtlarında görev alır. Bu nedenle B hücrelerinde de bağışıklık aktivasyonunu destekleyebilir.

EBV'nin B hücrelerini enfekte etmesi ve viral miRNA'ların B hücre işlevlerini etkilemesi, EBV–B hücresi–miRNA–MS ilişkisini önemli bir hâle getirmektedir. Bununla birlikte, MS'de farklı B hücresi alt gruplarının miRNA profilleri henüz yeterince incelenmemiştir. Bu konu, özellikle anti-CD20 tedavilerinin yaygınlaşması nedeniyle öncelikli araştırma alanlarından biridir.

Monosit ve makrofajlarda miR-155 ve miR-146a, Toll-benzeri reseptör (TLR)–NF-κB ekseninin düzenlenmesinde birlikte rol oynamaktadır. miR-155 proinflamatuar yanıtı desteklerken, miR-146a çoğunlukla negatif geri bildirim mekanizması aracılığıyla inflamatuvar yanıtın sınırlandırılmasına rol almaktadır.

Her iki miRNA'nın düzeylerinin birlikte artması, bu düzenleyici dengenin proinflamatuar yanıt lehine değişmiş olabileceğini düşündürmektedir.

3.3. Glial Hücreler ve Nöroinflamasyon

MS lezyonlarında miRNA değişiklikleri yalnızca periferik bağışıklık hücrelerinde görülmez; MSS'deki mikroglia ve astrositler de etkilenir. Aktif lezyonlarda astrositlerde miR-155 artar. Bu artış, fagositozda rol oynayan CD47'nin düzenlenmesiyle ilişkilidir [9]. CD47'deki değişiklikler, mikroglia ve makrofajların miyelin artıklarını temizleme kapasitesini etkileyebilir.

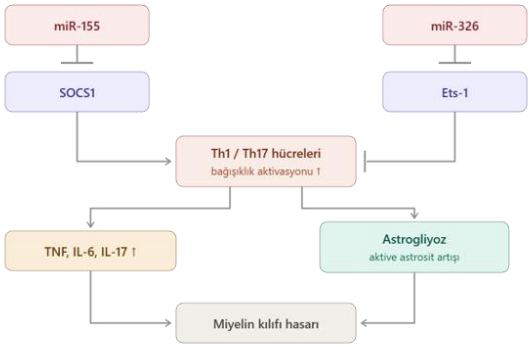
EAE modellerinde miR-155 düzeylerindeki artışın, aktif lezyonlar ve belirgin astrosit aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [14]. Mikroglialarda miR-155, proinflamatuar ve nöroinflamatuar hücresel özelliklerin gelişmesine katkıda bulunabilir. Astrositler ise yalnızca destekleyici hücreler olmayıp inflamatuar sinyallerin üretiminde rol almakta ve glial skar oluşumu aracılığıyla remiyelinizasyon sürecini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu doğrultuda, glial hücrelerdeki miRNA değişikliklerinin hem nöroinflamatuar süreçlerin düzenlenmesini hem de miyelin onarımını etkileyebileceği düşünülmektedir.

3.4. Oligodendrositler, Miyelinizasyon ve Remiyelinizasyon

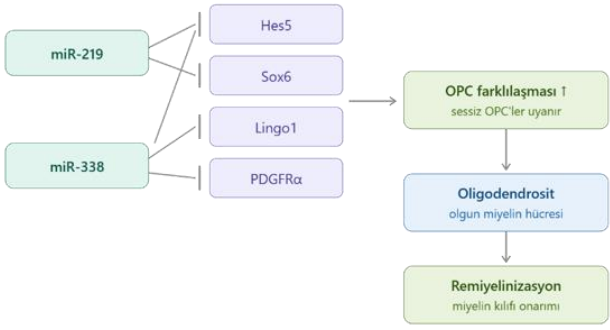
MS'nin kronik dönemlerinde miyelin onarımı azalır. Oligodendrosit hattında Dicer1'in silinmesi, oligodendrosit öncül hücrelerinin (OPC) sayısı artsa bile miyelinizasyonun bozulmasına yol açar. Bu bulgu, miRNA'ların oligodendrosit olgunlaşması için gerekli olduğunu gösterir [16]. miR-219 ve miR-338, oligodendrosit farklılaşmasının düzenlenmesinde öne çıkan miRNA'lar arasında yer almaktadır. Bu miRNA'ların ekspresyonunun artırılması oligodendrosit gelişimini desteklerken, inhibisyonları OPC'lerin olgunlaşmasını bozmakta ve farklılaşma sürecini olumsuz etkilemektedir [17]. miR-219; Lingo1, Etv5, FoxJ3, ZFP238, Sox6 ve Hes5 gibi oligodendrosit farklılaşmasını baskılayan genleri hedefleyerek bu süreci desteklemektedir. Ayrıca PDGFRα ekspresyonunu baskılayarak OPC proliferasyonunun sınırlandırılmasına etki etmektedir. miR-338 ise özellikle Sox6 ve Hes5 üzerinden benzer şekilde oligodendrosit farklılaşmasını desteklemektedir. Her iki miRNA'nın birlikte kaybının, daha belirgin ve ağır miyelin bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir [18].

Kronik MS lezyonlarında miR-219 ve miR-338 düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. miR-219 mimetiklerinin deneysel demiyelinizasyon ve EAE modellerinde miyelin onarımını hızlandırdığı gösterilmiştir [18]. miR-219'u aşırı eksprese eden OPC'lerin naklinin ise kronik demiyelinizasyon modelinde remiyelinizasyonu desteklediği ve işlevsel iyileşmeye katkı sağladığı gösterilmiştir [19]. Bunun yanı sıra, eksozomlar aracılığıyla miR-219 ve miR-338 taşınmasının OPC farklılaşmasını ve miyelin proteinlerinin üretimini artırdığı bildirilmiştir [20].

miRNA'lar, miyelin lipidlerinin metabolizması ve düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Örneğin miR-32, SLC45A3 genini hedefleyerek oligodendrositlerde miyelin lipid metabolizmasını etkileyebilmektedir [21]. Yaşlanma ile birlikte OPC'lerin göç ve farklılaşma kapasitelerinde azalma meydana gelmektedir. Bununla birlikte, yaşlanmaya bağlı bu değişikliklerin ortaya çıkmasında miRNA düzeylerindeki ve aktivitesindeki değişimlerin rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.



Tablo 1. miR-155 (SOCS1 baskılanması aracılığıyla Th1/Th17 aktivasyonu) ve miR-326 (Ets-1 hedeflemesi) üzerinden gelişen nöroinflamatuvar süreç



Tablo 2. miR-219 ve miR-338 ekspresyonunun Lingo1, Hes5 ve Sox6 gibi inhibitör faktörleri susturarak OPC'lerin matür oligodendrositlere dönüşümünü ve miyelin kılıf oluşumunu tetiklemesi.

3.5. Epstein–Barr Virüsü (EBV) Kaynaklı miRNA'lar

EBV'nin MS ile güçlü ilişkisi, virüsün ürettiği miRNA'lara yönelik ilgiyi artırmıştır. Yakın tarihli bir çalışmada, MS hastalarının periferik kanında EBV kaynaklı BART17-5p, BART10-5p, BHRF1-3 ve BART5-3p düzeyleri yüksek bulunmuştur [15]. BART8-5p ile CREB1 arasında negatif ilişki saptanması, viral miRNA'ların konak hücre sinyallerini doğrudan etkileyebileceğini düşündürmektedir. CXCL3, MALT1, IFNB1, IL6, IL2 ve FOXP3 gibi bağışıklıkla ilişkili genlerdeki değişiklikler de EBV miRNA'larının konak bağışıklık yanıtını etkileyebileceğini göstermektedir [15].

4. Optik Nörit Patogenezinde MikroRNA Dinamikleri

Optik nörit, MS'nin sık görülen klinik başlangıç bulgularından biridir; bildirilen oranlar çalışılan popülasyona ve tanı ölçütlerine göre değişmektedir. Optik sinirde göz içindeki miyelinsiz bölüm ile lamina kribroza sonrasındaki miyelinli bölümün birleşmesi, bu yapıyı inflamasyona ve aksonal hasara duyarlı hâle getirir.

4.1. Optik Nörit ve MS İlişkisi

MOG ile indüklenen EAE modeli; optik sinir inflamasyonu, demiyelinizasyon ve retinal gangliyon hücresi (RGC) kaybı gibi optik nöritin temel özelliklerini yansıtan bir modeldir. EAE modellerinde RGC ölümünde kaspaz aracılı apoptozun rol oynadığı gösterilmiştir [23]. Bu nedenle görsel iyileşme, demiyelinizasyonun yanı sıra aksonal hasar ve RGC kaybının kümülatif etkisinden etkilenmektedir.

Optik sinir; RGC aksonlarının yanı sıra oligodendrositler, mikroglialar ve astrositler gibi farklı hücre tiplerini içermektedir. Bu nedenle optik nörit, yalnızca miyelin kaybıyla sınırlı bir süreç olarak değil, nöronal, glial ve immün hücrelerin etkileşimiyle şekillenen kompleks bir nöroinflamatuar süreç olarak değerlendirilmelidir. Klinik değerlendirmede görme keskinliği, renkli görme, görme alanı, görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve optik koherens tomografi (OCT) gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır. OCT, retina sinir lifi tabakası (RNFL) ve gangliyon hücre tabakasındaki incelmenin değerlendirilmesine olanak sağlayarak RGC kaybının ve aksonal hasarın izlenmesinde önemli bir araçtır.

4.2. Retina ve Optik Sinire Özgü Bulgular

Akut optik nörit hastalarının periferik kanında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında 722 farklı eksprese olan gen tanımlanmıştır [22]. Çalışma doğrudan miRNA ekspresyonunu değerlendirmemiş olmakla birlikte, optik nörit sırasında periferik gen ekspresyonunda geniş çaplı değişikliklerin meydana geldiğini göstermektedir.

Optik nörite özgü retina miRNA çalışmalarının sayısı oldukça sınırlıdır. Fotooksidatif retina hasarı modelinde miR-155'in baskılanmasının retina hücrelerini koruduğu ve inflamatuvar yanıtı azalttığı gösterilmiştir. Bu modelde mononükleer fagositlerin başlıca miR-155 kaynağı olduğu ve miR-155'in eksozomlar aracılığıyla fotoreseptör hücrelere taşınabildiği bildirilmiştir [24]. Her ne kadar bu bulgular doğrudan bir optik nörit modelinden elde edilmemiş olsa da miR-155'in retina inflamasyonundaki olası rolüne ilişkin önemli ipuçları sunmaktadır.

AQP4 ve MOG antikoru pozitif optik nörit olgularında, histon düzenleyici genlerdeki değişiklikler ile görme kaybı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [25]. Histon modifikasyonları ile miRNA aracılı gen düzenlenmesi arasındaki olası etkileşim, optik nörit patogenezinin daha iyi anlaşılması açısından gelecekte araştırılması gereken önemli bir konudur. RGC ölümünde apoptoz, oksidatif stres ve mitokondriyal işlev bozukluğu gibi mekanizmalar rol oynamaktadır. miR-21, miR-124 ve miR-29 ailesi üyelerinin bu süreçleri düzenleyebileceği öne sürülmekle birlikte, söz konusu miRNA'ların MS'ye bağlı optik nöritteki rollerinin doğrudan ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. 3. Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSD) ve MOG Antikoru İlişkili Hastalık (MOGAD)'da Ayırıcı miRNA Profilleri

Optik nörit, MS'nin yanı sıra nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) ve MOG antikoru ilişkili hastalıkta (MOGAD) da görülebilmektedir. Bu hastalıkların klinik özelliklerinin birbirine benzerlik göstermesi ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir. Bununla birlikte, tedavi yaklaşımlarının farklı olması ve MS tedavisinde kullanılan bazı ilaçların NMOSD'de hastalık aktivitesini artırabilmesi nedeniyle erken ve doğru tanı büyük önem taşımaktadır.

AQP4 antikoru pozitif NMOSD, klinik izole sendrom (CIS)/relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) ve sağlıklı kontrollerden elde edilen kan ve serum örneklerinde farklı miRNA ekspresyon profilleri tanımlanmıştır [26]. Rituksimab tedavisi sonrasında bazı miRNA düzeylerinin sağlıklı kontrol düzeylerine yaklaşması, bu moleküllerin tedavi yanıtının izlenmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir [27]. Eksozomal miRNA çalışmalarında ise hsa-miR-122-3p ve hsa-miR-200a-5p'nin NMOSD'yi MS'den ayırt etmede potansiyel tanısal değer taşıyabileceği bildirilmiştir [28]. Bu bulgular, kan ve eksozom temelli miRNA profillerinin MS ve NMOSD başta olmak üzere demiyelinizan hastalıkların ayırıcı tanısına katkı sağlayabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, özellikle MOGAD açısından miRNA temelli biyobelirteçlerin klinik değerinin ortaya konulabilmesi ve bu panellerin rutin klinik kullanıma girebilmesi için geniş örneklemli, çok merkezli ve bağımsız çalışmalarla doğrulanmaları gerekmektedir.

5. Biyobelirteç Potansiyeli: Kan, Serum ve BOS miRNA'ları

miRNA'ların biyolojik sıvılarda görece yüksek kararlılık göstermeleri ve minimal invaziv yöntemlerle ölçülebilmeleri, bu molekülleri MS için umut verici biyobelirteç adayları hâline getirmektedir. MSS'ye daha yakın olması nedeniyle BOS değerli bir biyolojik örnek olmakla birlikte, kan ve serum örneklerinin kolay ve minimal invaziv yöntemlerle elde edilebilmesi, klinik uygulama açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Tedavi almamış relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) hastalarında BOS ve serum eksozomlarında değerlendirilen 18 miRNA'nın 17'sinin sağlıklı kontrollere kıyasla farklı ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu miRNA'ların bir kısmı hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar süreçlerde rol oynarken, miR-150-5p ve miR-342-3p gibi bazı miRNA'ların daha belirgin antiinflamatuar özellikler taşıdığı gösterilmiştir [29]. Bu bulgular, eksozomal miRNA profillerinin MS ile ilişkili immünolojik değişikliklerin yansıtılmasında potansiyel bir biyobelirteç kaynağı olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi açısından, relaps ve remisyon dönemlerini ayırt etmeye yönelik bir çalışmada miR-122-5p, miR-196b-5p, miR-301a-3p ve miR-532-5p düzeylerinin relaps döneminde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Özellikle miR-122-5p ve miR-196b-5p'nin birlikte değerlendirilmesinin, relaps ve remisyon dönemlerini ayırt etmedeki performansı artırdığı gösterilmiştir [30].

6. Hastalık Modifiye Edici Tedavilerin miRNA Ekspresyonuna Etkisi

miRNA düzeyleri yalnızca hastalığın kendisinden değil, uygulanan tedavilerden de etkilenebilmektedir. Bu durum, miRNA'ların yalnızca hastalık patogenezinin değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda tedavi mekanizmalarının anlaşılması ve tedaviye yanıtın izlenmesinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir.

IFN-β tedavisi başlanan klinik izole sendrom (CIS) ve relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) hastalarında, tedaviye yanıtla ilişkili genlerin ekspresyonundaki artışa, özellikle miR-29 ailesi olmak üzere bazı miRNA'ların düzeylerinde azalma eşlik etmiştir [34]. Benzer şekilde, glatiramer asetat tedavisi alan hastalarda miR-146a ve miR-142-3p düzeylerinin tedavi almayan hastalara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, glatiramer asetatın MS'de bozulmuş olan miRNA düzenlenmesini kısmen normalleştirebileceğini düşündürmektedir [35].

IFN-β tedavisine yanıt veren hastalarda miR-504 düzeylerinin arttığı; miR-145, miR-20a-5p ve miR-29b düzeylerindeki değişikliklerin de tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [36]. Özellikle miR-145 ve miR-20a-5p'nin IFN-β tedavisinin MAPK sinyal yolu üzerindeki etkilerine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür [37]. Bu bulgular, tedaviye bağlı miRNA değişikliklerinin yalnızca

birer biyolojik yanıt göstergesi olmadığını, aynı zamanda tedavi etkinliğinin altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılmasına da katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, mevcut çalışmaların önemli bir bölümünün küçük örneklemli ve tek merkezli olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle, miRNA profillerinin tedavi seçimi ve tedavi yanıtının izlenmesinde klinik olarak kullanılabilirliğinin ortaya konulması için daha geniş örneklemli, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, birden fazla miRNA'nın birlikte değerlendirilmesi, farklı biyolojik süreçleri aynı anda yansıtabilmesi nedeniyle hastalık aktivitesinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tek bir miRNA'ya kıyasla daha yüksek tanısal veya öngörücü performans sağlayabilir.

miRNA'ların prognostik biyobelirteç olarak kullanım potansiyeli de giderek daha fazla araştırılmaktadır. Uzun dönem hastalık seyri açısından, serum miR-34a-5p ve miR-376a-3p düzeylerinin RRMS'den sekonder progresif MS'ye (SPMS) ilerleyen hastalarda arttığı bildirilmiştir [31]. Bunun yanı sıra, hastalığın erken döneminde ölçülen miR-320b ve miR-25-3p düzeylerinin, yaklaşık 10 yıllık takip sonrasında belirlenen hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [32]. miR-24-3p ve miR-484 ise özellikle nörodejeneratif süreçlerin değerlendirilmesinde potansiyel biyobelirteç adayları olarak öne sürülmüştür [33]. Bu bulgular, miRNA'ların yalnızca mevcut hastalık aktivitesinin belirlenmesinde değil, gelecekteki hastalık seyrinin ve progresyon riskinin öngörülmesinde de kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Bununla birlikte, bir biyobelirtecin klinik kullanım değerinin belirlenmesinde yalnızca istatistiksel anlamlılık yeterli değildir. Bir biyobelirtecin klinik performansının değerlendirilmesinde duyarlılık, özgüllük, alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic, ROC) eğrisi ve eğri altında kalan alan (area under the curve, AUC) gibi tanısal performans ölçütlerinin yanı sıra, farklı hasta gruplarında tekrarlanabilirlik, analitik ve preanalitik standardizasyon, maliyet ve klinik uygulanabilirlik gibi faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir. Ayrıca, tek bir miRNA yerine birden fazla miRNA'nın birlikte değerlendirilmesi, farklı hücresel ve moleküler süreçleri yansıtarak tanısal, prognostik veya öngörücü performansın artırılmasına katkı sağlayabilir.

Bu doğrultuda, gelecekte makine öğrenmesi ve diğer yapay zekâ yaklaşımlarıyla desteklenen çoklu miRNA panellerinin geliştirilmesi; MS tanısının desteklenmesi, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, tedavi yanıtının öngörülmesi ve uzun dönem prognozun belirlenmesi açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Bununla birlikte, bu tür modellerin klinik kullanıma aktarılabilmesi için yeterli örneklem büyüklüğüne sahip, bağımsız doğrulama kohortları içeren ve aşırı uyum (overfitting) riskini azaltacak uygun metodolojik yaklaşımlarla tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle çoklu miRNA panellerinde model performansının yalnızca aynı veri setindeki başarısı

üzerinden değerlendirilmemesi, bağımsız kohortlarda doğrulanması büyük önem taşımaktadır.

Son olarak, miRNA temelli biyobelirteçlerin MS tanısında ve prognoz değerlendirmesinde, BOS'ta oligoklonal bant ve kappa serbest hafif zincir indeksi gibi klinik uygulamada hâlihazırda kullanılan biyobelirteçlerin yerine geçmesinden ziyade, mevcut tanısal ve prognostik yaklaşımları tamamlayıcı araçlar olarak değerlendirilmesi daha uygun görünmektedir. Bu yaklaşım, miRNA'ların hastalığın farklı biyolojik ve klinik boyutlarını yansıtan tamamlayıcı moleküler göstergeler olarak klinik değerinin araştırılmasına olanak sağlayabilir.

7. Terapötik Hedef Olarak miRNA'lar

miRNA'ların baskılanmasına yönelik çeşitli moleküler yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında antisens oligonükleotidler, küçük molekül inhibitörleri, kilitli nükleik asitler (locked nucleic acids, LNA), anti-miRNA oligonükleotidleri, aptamerler ve antagomirler yer almaktadır. Bu yaklaşımların temel amacı, hedef miRNA'nın fonksiyonunu engelleyerek ilgili hedef mRNA'lar üzerindeki baskılayıcı etkisini azaltmaktır. Özellikle miR-155 ve miR-326 gibi proinflamatuar immün yanıtlarla ilişkili miRNA'ların baskılanması, MS'nin tedavisine yönelik potansiyel bir strateji olarak ilgi görmektedir [2].

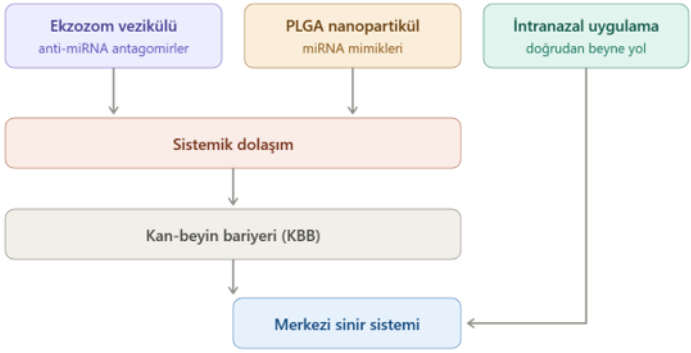
Buna karşılık, miRNA mimetikleri ve agomirler, endojen miRNA'ların biyolojik etkilerini taklit ederek hedef genlerin düzenlenmesini sağlamayı amaçlamaktadır. EAE modellerinde miR-155 antagomirlerinin hastalık şiddetini azalttığı, miR-219 mimetiklerinin ise demiyelinizasyon modellerinde remiyelinizasyon ve miyelin onarımını destekleyebildiği bildirilmiştir [8,18]. Bu bulgular, miRNA'ların yalnızca inflamatuvar yanıtın baskılanması amacıyla değil, aynı zamanda nörorejeneratif süreçlerin desteklenmesi için de terapötik olarak hedeflenebileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, miRNA temelli tedavilerin etkinliği büyük ölçüde uygun taşıma sistemlerinin geliştirilmesine bağlıdır. miRNA'lar intranazal uygulama yoluyla veya polilaktik-ko-glikolik asit (poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA) nanopartikülleri ve eksozomlar gibi taşıyıcı sistemler aracılığıyla hedef dokulara ulaştırılabilir. Özellikle eksozomlar, doğal biyolojik yapıları, hücreler arası iletişimdeki fizyolojik rolleri ve kan-beyin bariyerini geçebilme potansiyelleri nedeniyle miRNA taşınması açısından umut verici araçlar olarak değerlendirilmektedir [20]. Ayrıca, bu taşıma sistemlerinin hedefleme etkinliği, biyodağılımı, üretim standardizasyonu ve güvenliği konusunda henüz çözülmesi gereken önemli sorunlar bulunmaktadır.

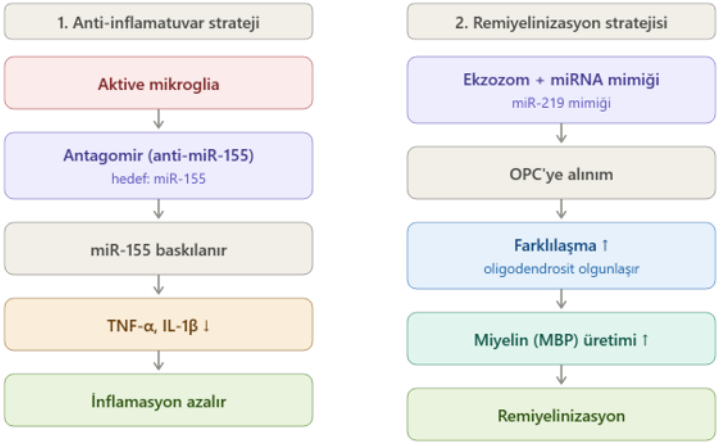
miRNA temelli tedavilerin klinik uygulamaya aktarılmasının önünde çeşitli biyolojik ve teknik engeller bulunmaktadır. Bunların başında hedef hücrelere

yeterli miktarda ulaşma, kan-beyin bariyerini aşma, hücre ve doku özgüllüğünün sağlanması, hedef dışı (off-target) etkilerin önlenmesi ve uzun dönem güvenliğin ortaya konulması gelmektedir. Tek bir miRNA'nın çok sayıda hedef mRNA ve biyolojik yolak üzerinde etkili olabilmesi, terapötik açıdan önemli bir avantaj sağlarken aynı zamanda öngörülemeyen biyolojik sonuçlar ve yan etkiler açısından potansiyel bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle, miRNA temelli tedavilerde yalnızca hedef miRNA'nın belirlenmesi değil, hedef hücre, doz, taşıma yöntemi ve tedavi süresinin de dikkatle optimize edilmesi gerekmektedir. Günümüzde MS tedavisi için klinik kullanıma onaylanmış bir miRNA temelli tedavi bulunmamaktadır ve mevcut araştırmaların önemli bir bölümü hücre kültürü ve EAE gibi preklinik modellerle sınırlıdır.

Hastalığın farklı evrelerinde ortaya çıkan biyolojik süreçlerin farklılık göstermesi, miRNA temelli tedavilerin hastalık evresine göre uyarlanabileceğini düşündürmektedir. Erken ve ağırlıklı olarak inflamatuvar dönemde miR-155 veya miR-326 gibi proinflamatuar yanıtları destekleyen miRNA'ların baskılanması, immün aktivitenin azaltılmasına yönelik potansiyel bir yaklaşım olabilir. Buna karşılık, kronik ve progresif dönemde inflamasyonun yanı sıra nörodejenerasyon ve yetersiz remiyelinizasyon ön plana çıktığından, miR-219 gibi miyelin oluşumu ve oligodendrosit farklılaşmasıyla ilişkili miRNA'ların desteklenmesi farklı bir terapötik strateji sunabilir. Bu yaklaşım, MS'nin farklı klinik evrelerinde hastalığın baskın patolojik mekanizmalarını hedefleyen daha kişiselleştirilmiş miRNA tedavilerinin geliştirilmesine zemin hazırlayabilir. Ancak bu tür evreye özgü stratejilerin klinik uygulamaya aktarılabilmesi için etkinlik, dozlama, hedefleme, güvenlik ve uzun dönem sonuçlarını değerlendiren kapsamlı preklinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



Tablo 3. Taşıyıcı Sistemler: Doğal eksozom vezikülleri, PLGA nanopartikülleri ve intranazal geçiş yolları



Tablo 4. Moleküler Ajanlar: İnflamatuvar fazda aşırı eksprese edilen miRNA'ları susturmaya yönelik antagomirler / anti-miR'ler (örneğin anti-miR-155) ve kronik onarım fazında miyelinizasyonu teşvik eden miRNA mimetikleri (örneğin miR-219 mimetikleri)

8. Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifleri

MS ve optik nöritte miRNA'ları araştıran çalışmaların önemli bir bölümü küçük örneklemli araştırmalardan oluşmaktadır. Ayrıca çalışmalar arasında kullanılan biyolojik örnek türü, miRNA izolasyon ve ölçüm yöntemleri, normalizasyon stratejileri ve deneysel protokoller açısından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Bu metodolojik heterojenlik, elde edilen sonuçların çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırılmasını ve bulguların genellenebilirliğinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Örneğin, aynı miRNA'nın plazmada artış gösterirken PBMC'lerde değişmemesi veya azalması, farklı hücre ve biyolojik kompartımanlardaki ekspresyon dinamiklerini yansıtabileceği gibi, örnekleme ve analitik yöntemlerdeki farklılıklardan da kaynaklanabilir.

Preanalitik değişkenler de miRNA ölçümlerinin güvenilirliğini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Örneklerin alınma zamanı, hemoliz, tekrarlayan dondurma-çözme döngüleri, saklama süresi ve depolama sıcaklığı gibi faktörler miRNA düzeylerinde değişikliğe yol açabilir. Bu nedenle, gelecekteki çalışmaların karşılaştırılabilirliğini ve tekrarlanabilirliğini artırmak amacıyla örnekleme, işleme, izolasyon, ölçüm ve normalizasyon aşamalarını kapsayan standartlaştırılmış protokollerin geliştirilmesi ve uygulanması gerekmektedir.

Bir diğer önemli sınırlılık, mevcut çalışmaların önemli bir kısmında miRNA değişiklikleri ile klinik veya moleküler özellikler arasındaki ilişkilerin korelasyonel düzeyde kalmasıdır. Bir miRNA ile hedef gen veya sinyal yolağı arasındaki ilişkinin gösterilmesi, tek başına nedensel bir mekanizmanın varlığını kanıtlamamaktadır. Bu nedenle miRNA'ların hastalık patogenezindeki doğrudan rollerinin ortaya konulabilmesi için hücre kültürü, organoid ve uygun hayvan

modellerinde gerçekleştirilecek fonksiyonel çalışmaların yanı sıra, insan örneklerinde bağımsız doğrulama çalışmalarına ihtiyaç vardır. Özellikle EAE modellerinden elde edilen sonuçların insan MS'sine aktarılmasında dikkatli olunmalı; EAE'nin insan MS'sinin özellikle kronik nörodejeneratif ve progresif özelliklerini tam olarak yansıtmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Optik nörit açısından değerlendirildiğinde, retina, optik sinir, kan ve BOS gibi farklı biyolojik örneklerde miRNA profillerini inceleyen çalışmaların sayısı hâlen sınırlıdır. Bu nedenle optik nörite özgü miRNA değişikliklerinin belirlenmesi, hastalık aktivitesinin ve görsel fonksiyon kaybının öngörülmesi ve MS ile ilişkili optik nöritin diğer optik nöropatilerden ayrıştırılması amacıyla doğrudan optik nörit kohortlarında yürütülecek, prospektif, yeterli örneklem büyüklüğüne sahip ve uzun dönem takip içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Gelecekte miRNA'ların yalnızca tek başına değerlendirilmesi yerine, lncRNA ve circRNA gibi diğer kodlamayan RNA türleriyle birlikte incelenmesi ve elde edilen verilerin transkriptomik, proteomik ve epigenomik verilerle bütünleştirilmesi, MS ve optik nöritin moleküler mekanizmalarının daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına katkı sağlayabilir [5]. Bu çok katmanlı yaklaşım, miRNA'ların tek tek etkilerinden ziyade birbirleriyle etkileşim hâlindeki düzenleyici ağların ortaya çıkarılmasına olanak sağlayabilir.

Tek hücreli RNA dizileme ve mekânsal transkriptomik gibi ileri teknolojiler, hastalık dokusundaki farklı hücre tiplerinin ve mikroçevrelerin moleküler özelliklerinin ayrı ayrı incelenmesine olanak sağlayarak miRNA araştırmalarına yeni bir boyut kazandırabilir. Özellikle immün hücreler, oligodendrositler, astrositler, mikroglia ve retinal hücreler arasındaki hücreye özgü moleküler farklılıkların ortaya konulması, aynı miRNA'nın farklı hücre tiplerinde neden farklı biyolojik sonuçlar oluşturabildiğinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Son olarak, miRNA araştırmalarının laboratuvar bulgularından klinik uygulamaya aktarılması multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Tıbbi biyoloji, nöroloji, oftalmoloji, moleküler biyoloji, biyoinformatik ve klinik farmakoloji alanları arasındaki iş birliği; biyobelirteç adaylarının doğrulanması, çoklu miRNA panellerinin geliştirilmesi, tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve elde edilen bulguların klinik karar süreçlerine uyarlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, standardize edilmiş yöntemler, büyük ve bağımsız hasta kohortları, fonksiyonel doğrulama çalışmaları ve çoklu-omik yaklaşımların birlikte kullanılması, miRNA'ların MS ve optik nöritte güvenilir biyobelirteçler ve gelecekteki terapötik hedefler olarak klinik değerinin ortaya konulmasında temel rol oynayacaktır.

9. Sonuç

miRNA'lar, MS ve optik nörit patogenezinin farklı aşamalarında rol oynayan önemli post-transkripsiyonel düzenleyiciler arasında yer almaktadır. T lenfositlerin farklılaşması, Th17/Treg dengesi, glial hücre aktivasyonu, oligodendrosit gelişimi ve farklılaşması, remiyelinizasyon süreçleri, EBV ile konak arasındaki etkileşim ve retina ile optik sinir hasarı gibi çok sayıda biyolojik süreç üzerinde etkili olabilmektedirler. Bu bağlamda miR-326, miR-155, miR-146a ve miR-21 daha çok immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesiyle; miR-219 ve miR-338 ise oligodendrosit biyolojisi, miyelin oluşumu ve remiyelinizasyon süreçleriyle ilişkilendirilmektedir.

Kan, serum, BOS ve eksozomlar gibi farklı biyolojik örneklerde saptanan miRNA profilleri; MS tanısının desteklenmesi, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, MS'nin NMOSD ve MOGAD gibi diğer demiyelinizan hastalıklardan ayrımının desteklenmesi, progresyon riskinin öngörülmesi ve tedavi yanıtının izlenmesi açısından umut verici biyobelirteç adaylarıdır. Bununla birlikte, mevcut kanıtların önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. Özellikle optik nörite özgü insan çalışmalarının sayısının sınırlı olması, örnekleme ve analitik yöntemlerdeki heterojenlik, farklı biyolojik kompartımanlarda elde edilen sonuçların birbirleriyle tam olarak örtüşmemesi ve miRNA değişikliklerinin nedensel rolünün henüz yeterince ortaya konulamamış olması, klinik uygulamaya geçişin önündeki başlıca engellerdir.

Gelecekte standardize örnekleme ve analiz protokollerinin geliştirilmesi, geniş örneklemli ve uzun dönem takip içeren çok merkezli kohort çalışmalarının gerçekleştirilmesi ve miRNA'ların biyolojik etkilerinin işlevsel modellerle doğrulanması, bu alandaki bilgi birikimini önemli ölçüde güçlendirecektir. Bunun yanı sıra, çoklu miRNA panellerinin diğer omik verilerle bütünleştirilmesi ve yapay zekâ temelli analitik yaklaşımların kullanılması, hastalığın heterojen biyolojik yapısının daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Bu çalışmalar tamamlandıkça, miRNA'ların yalnızca MS ve optik nörit patofizyolojisinin anlaşılmasındaki rolünün değil, aynı zamanda biyobelirteç ve potansiyel terapötik hedef olarak klinik değerinin de daha net biçimde ortaya konulması beklenmektedir. Böylece miRNA temelli yaklaşımlar, gelecekte MS ve optik nöritte daha erken tanı, hastalık aktivitesinin ve prognozun daha doğru öngörülmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilecek tamamlayıcı araçlar hâline gelebilir.

Kaynakça

[1] Maciak K, Dziedzic A, Miller E, Saluk-Bijak J. miR-155 as an Important Regulator of Multiple Sclerosis Pathogenesis. A Review. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4332.

[2] Zabalza A, Pappolla A, Comabella M, Montalban X, Malhotra S. miRNA-based therapeutic potential in multiple sclerosis. Front Immunol. 2024;15:1441733.

[3] Expression, regulation and function of microRNAs in multiple sclerosis. Int J Med Sci. 2014;11(8):810-818.

[4] Wang L, Liang Y. MicroRNAs as T Lymphocyte Regulators in Multiple Sclerosis. Front Mol Neurosci. 2022;15:865529.

[5] Multiple Sclerosis: Roles of miRNA, lncRNA, and circRNA and Their Implications in Cellular Pathways. Int J Mol Sci. 2024;25(4):2255.

[6] Du C, Liu C, Kang J, et al. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. Nat Immunol. 2009;10(12):1252-1259.

[7] O'Connell RM ve ark. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development in experimental autoimmune encephalomyelitis (Frontiers in Genetics, 2012 derlemesinde aktarıldığı şekliyle).

[8] Murugaiyan G ve ark. miR-155 antagomirinin deneysel otoimmün ensefalomiyelitte hastalık şiddetini azalttığına dair bulgular (Frontiers in Genetics, 2012 derlemesi ve eLife, 2020;9:e56916 içinde aktarıldığı şekliyle).

[9] Junker A, Krumbholz M, Eisele S, ve ark. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47. Brain. 2009;132(Pt 12):3342-3352.

[10] Mycko MP ve ark. miR-301a regulates Th17-mediated immune responses via IL-6/23-STAT3 pathway in experimental autoimmune encephalomyelitis (Frontiers in Genetics, 2012 derlemesinde aktarıldığı şekliyle).

[11] Guerau-de-Arellano M ve ark. miR-340 expression in memory CD4+ T cells and its role in Th1/Th2 balance in multiple sclerosis (ScienceDirect, Review MicroRNA in multiple sclerosis içinde aktarıldığı şekliyle).

[12] miR-141 and miR-200a, Revelation of New Possible Players in Modulation of Th17/Treg Differentiation and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. PLoS One. 2015.

[13] MiR-384 Regulates the Th17/Treg Ratio during Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Pathogenesis. Front Immunol. 2017.

[14] miRNA profile is altered in a modified EAE mouse model of multiple sclerosis featuring cortical lesions. eLife. 2020;9:e56916.

[15] Epstein-Barr Virus miRNAs in Multiple Sclerosis: Unveiling their role in Immune Regulation and Potential for Diagnostic and Therapeutic Innovation. Atatürk Üniversitesi Nöroloji ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalları, 2025 (PMC12616341).

[16] Dugas JC, Cuellar TL, Scholze A, ve ark. Dicer1 and miR-219 are required for normal oligodendrocyte differentiation and myelination. Neuron. 2010;65(5):597-611.

[17] Zhao X, He X, Han X, ve ark. MicroRNA-mediated control of oligodendrocyte differentiation. Neuron. 2010;65(5):612-626.

[18] Wang H ve ark. miR-219 Cooperates with miR-338 in Myelination and Promotes Myelin Repair in the CNS. Dev Cell. 2017;40(6):566-582.

[19]. Transplanted miR-219-overexpressing oligodendrocyte precursor cells promoted remyelination and improved functional recovery in a chronic demyelinated model. Sci Rep. 2017;7:41407.

[20] Bu Shen Yi Sui Capsules Promote Remyelination by Regulating MicroRNA-219 and MicroRNA-338 in Exosomes to Promote Oligodendrocyte Precursor Cell Differentiation. 2022 (PMC9020954).

[21] The therapeutic potential of microRNAs to ameliorate spinal cord injury by regulating oligodendrocyte progenitor cells and remyelination. Front Cell Neurosci. 2024;18:1404463.

[22] Genome-Wide Expression Profile in People with Optic Neuritis Associated with Multiple Sclerosis. Biomedicines. 2023;11(8):2209.

[23] Caspases in retinal ganglion cell death and axon regeneration. Cell Death Discov. 2017;3:17032.

[24] Role of miR-155 and miR-146a in the degenerating retina following photo-oxidative damage. Mol Neurobiol. 2020. DOI:10.1007/s12035-020-02158-z.

[25] WGCNA-driven identification of histone modification genes as potential biomarkers in AQP4-Associated optic neuritis. 2024 (PMC11374599).

[26] Next-generation sequencing identifies altered whole blood microRNAs in neuromyelitis optica spectrum disorder which may permit discrimination from multiple sclerosis. J Neuroinflammation. 2015;12:196.

[27] Circulating microRNAs as biomarkers for rituximab therapy, in neuromyelitis optica (NMO). J Neuroinflammation. 2016;13:179.

[28] Different Exosomal microRNA Profile in Aquaporin-4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2020 (PMC7274160).

[29] Mohammadinasr M, Montazersaheb S, Molavi O, Kahroba H, Talebi M, Ayromlou H, Hejazi MS. Multiplex Analysis of Cerebrospinal Fluid and Serum Exosomes MicroRNAs of Untreated Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) and Proposing Noninvasive Diagnostic Biomarkers. Neuromolecular Med. 2023.

[30] Selmaj I ve ark. Serum eksozomal miRNA'ların RRMS relaps ve remisyon dönemlerini ayırt edici değeri, 2017 (Neural Regeneration Research derlemesi içinde aktarıldığı şekliyle).

[31] Exosomal microRNAs as Early Transition Biomarkers from Recurrent-Remissive to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. 2025 (PMC12028311).

[32] Gonzalez-Martinez A, Bose G, Lokhande H, Saxena S, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Weiner HL, Chitnis T. Early miR-320b and miR-25-3p miRNA levels correlate with multiple sclerosis severity at 10 years: A cohort study. J Neuroinflammation. 2023;20:136.

[33] Al-Temaimi R, Alroughani R. miR-24-3p and miR-484 are potential biomarkers for neurodegeneration in multiple sclerosis. Heliyon. 2024;10:e32685.

[34] MicroRNA Expression Changes during Interferon-Beta Treatment in the Peripheral Blood of Multiple Sclerosis Patients. Int J Mol Sci. 2013;14(8):16087-16110.

[35] Waschbisch A, Atiya M, Linker RA, Potapov S, Schwab S, Derfuss T. Glatiramer Acetate Treatment Normalizes Deregulated microRNA Expression in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. PLoS One. 2011;6(9):e24604.

[36] Tahmasebivand M, Mousavi SR, Khorrami M, Ayromlou H, Rikhtegar R, Saberi L, ve ark. miR-504 Expression Level is Increased in Multiple Sclerosis Patients Responder to Interferon-Beta. J Neuroimmunol. 2020;342:577212.

[37] Ehtesham N, Khorvash F, Kheirollahi M. miR-145 and miR-20a-5p Potentially Mediate Pleiotropic Effects of Interferon-Beta Through Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway in Multiple Sclerosis Patients. J Mol Neurosci. 2017;61(1):16-24.

BÖLÜM 5

ER-Phagy: The Selective Autophagy Mechanism In Maintaining Endoplasmic Reticulum Homeostasis

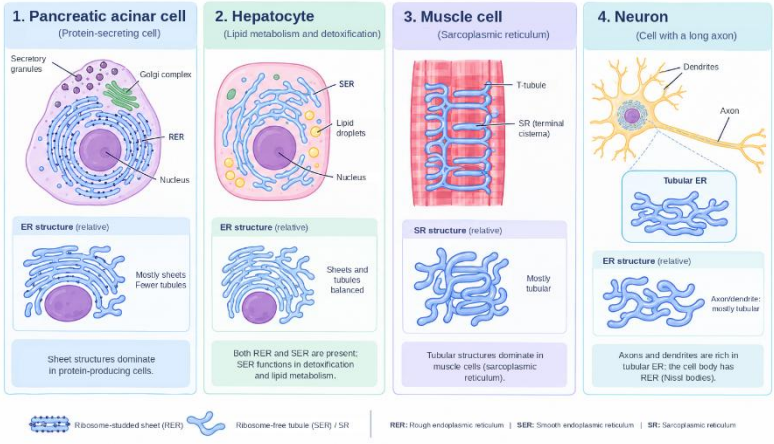
Tuğçe Karadağ [1]
Sacide Pehlivan [2]

[1] M.Sc., Istanbul University, Faculty of Medicine, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biology, ORCID ID: 0009-0004-3472-4506
[2] Prof. Dr., Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology. ORCID ID: 0000-0003-1272-5845

1.Introduction

The endoplasmic reticulum (ER) is the largest organelle in eukaryotic cells and is a dynamic structure involved in fundamental cellular processes such as protein folding and maturation, lipid synthesis, and calcium homeostasis. Approximately one-third of the mammalian proteome is directed to the ER—the hub where post-translational modification, protein folding, and assembly occur—before proteins are transported to various cellular organelles and the plasma membrane or secreted extracellularly via the secretory pathway. Although the ER, which plays a crucial role in maintaining cellular homeostasis, is composed of sheets and tubules in all cells, it is known that the ratio of sheets to tubules varies depending on the cell type and, consequently, the cell's function (Figure 1). This diversity demonstrates that ER organization adapts to cellular functions. Given the ER's critical role in cellular functions, exposure to various stressors—such as hypoxia, nutrient deprivation, and oxidative stress—can overwhelm protein folding and quality control capacities, leading to the development of ER stress. Under these conditions, the cell activates interconnected quality control mechanisms—such as the unfolded protein response (UPR), ER-associated protein degradation (ERAD), and endoplasmic reticulum-phagy (ER-phagy)—to preserve the ER's functional integrity and restore disrupted homeostasis. ER-phagy, also known as reticulophagy, facilitates the selective autophagic degradation of the ER, thereby contributing to the removal of damaged, dysfunctional, or excess ER components. To date, various ER-phagy receptors—either integral to the ER membrane or soluble—have been identified in mammalian cells, and research continues to elucidate their functions in maintaining ER homeostasis and their roles in regulating ER-phagy pathways.

Figure 1. ER Structure Varies by cell type. The sheet-to-tubule ratio differs by the cell type and reflects the cell's function.



Increasing evidence indicates that the disruption of ER proteostasis and the inadequate clearance of damaged ER components play a role in the pathogenesis of various diseases, such as obesity, diabetes, neurodegenerative disorders, and

cancer. Furthermore, the ability of ER-phagy to selectively remove damaged ER regions and misfolded or dysfunctional proteins makes this mechanism a potential therapeutic target. Therefore, targeting ER-phagy pathways and their regulatory molecular components could contribute to restoring ER homeostasis and developing novel therapeutic approaches for treating diseases associated with ER dysfunction.

2.Endoplasmic Reticulum Homeostasis and the Development of ER Stress

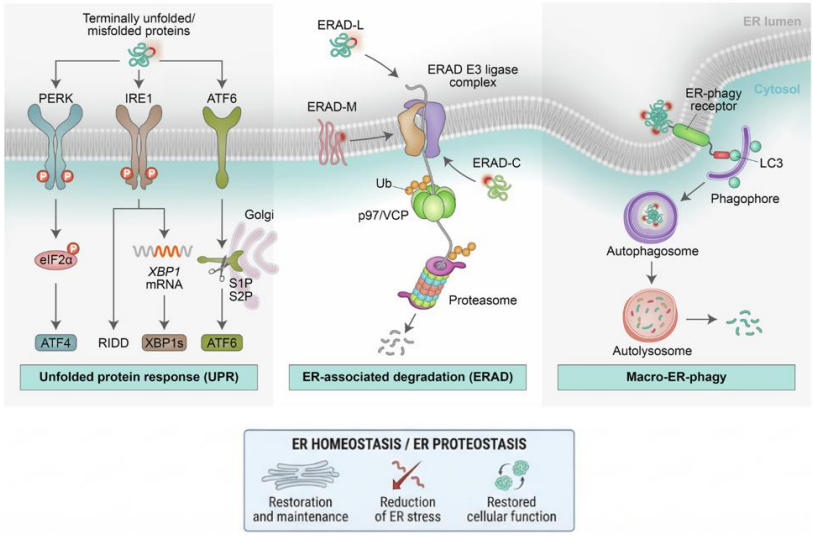
The ER is a dynamic organelle that actively regulates its structure, size, and functional capacity in response to cellular requirements and environmental conditions (Schwarz, 2016). In addition to undergoing continuous renewal to maintain its function and integrity—much like other intracellular components (Chino, 2020)—the half-lives of ER membrane proteins and lipids are estimated to be approximately 3–5 days (Omura, 1967). The ER plays a role in numerous fundamental biological processes, including protein synthesis, folding, and maturation, as well as lipid biosynthesis, calcium homeostasis, and the regulation of cellular stress responses (Ma, 2024). Therefore, maintaining ER homeostasis and the organelle's functional integrity is of great importance for the continuity of cellular functions and cell survival.

ER stress refers to a state of cellular stress that arises when the ER's protein folding and quality control capacities fail to meet cellular demands. A wide range of stressors—such as genetic mutations, nutrient deprivation, oxidative stress, hypoxia, disruptions in calcium homeostasis, glucose deficiency, alterations in lipid and cholesterol metabolism, and infections—can overwhelm the ER's proteostatic capacity, leading to the accumulation of misfolded or unfolded proteins within the ER lumen (Ma, 2024). Literature indicates that, in response to the accumulation of misfolded proteins in the ER lumen caused by proteotoxic stress, the ER expands its membrane surface area to enhance its protein folding capacity (Gubas, 2022; Palma, 2025). These conditions trigger the activation of cellular quality control responses aimed at restoring ER homeostasis.

3. Key Control Mechanisms in Maintaining ER Homeostasis

Various mechanisms exist to maintain cellular homeostasis in response to ER stress. The primary mechanisms are identified as the unfolded protein response (UPR), ER-associated protein degradation (ERAD), and selective ER autophagy (ER-phagy) (Molinari, 2021; Senft, 2015). It is known that under conditions of prolonged or severe ER stress, the failure of these adaptive responses leads to cellular damage and the triggering of apoptotic processes (Senft, 2015). (Figure 2)

Figure 2. Various mechanisms for maintaining cellular homeostasis in response to ER stress (Jeon, 2026)



UPR is one of the primary adaptive response mechanisms to ER stress and contributes to the restoration of proteostasis by increasing protein folding capacity, reorganizing the protein synthesis load, and strengthening ER quality control systems (Jeon, 2026; Reggiori, 2022). On the other hand, ER-associated protein degradation (ERAD) and ER-phagy mechanisms play key roles in the removal of misfolded proteins and protein aggregates accumulating in the ER (Wu, 2025).

While ERAD facilitates the recognition and transport of defective proteins from the ER lumen or membrane to the cytosol for degradation via the ubiquitin-proteasome system, growing evidence indicates that lysosomal degradation mediated by ER-phagy also plays a role in clearing misfolded proteins and protein aggregates that are either unrecognized by ERAD or too large to be transported from the ER to the cytosol for ERAD processing (Jeon, 2026). Consequently, the UPR, ERAD, and ER-phagy form a complementary quality control network that regulates distinct stages of ER proteostasis, thereby contributing to the maintenance of the ER's structural and functional integrity (Jeon, 2026; Reggiori, 2022).

4. Definition and Cellular Significance of ER-Phagy

Cells employ a highly selective autophagy mechanism known as ER-phagy to organize ER membrane subdomains and/or to facilitate the removal of misfolded proteins from the ER lumen that cannot be cleared via ERAD-associated degradation (Chen, 2026; Chino, 2019). This mechanism is known to operate not only under stress conditions but also under normal physiological conditions,

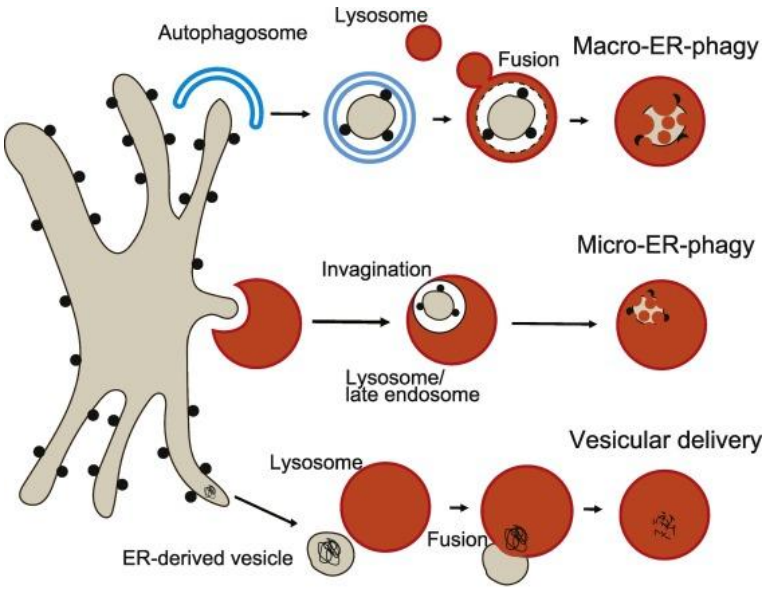
thereby contributing to the maintenance of ER size and homeostasis (Chino, 2019; Gubas, 2022).

4.1 Molecular Mechanism of ER-Phagy

Like other intracellular components, the ER undergoes continuous turnover to maintain its function and integrity (Chino, 2020). ER-phagy, one of these turnover mechanisms, is defined as a process involving the recognition and capture of specific ER regions by ER-resident receptor and adaptor proteins, followed by the remodeling of the ER membrane. ER-phagy is classified into three main categories: macro-ER-phagy, micro-ER-phagy, and the vesicular transport pathway (Chino, 2020; Reggiori, 2022). In macro-ER-phagy, ER fragments are engulfed by double-membrane-bound autophagosomes (Ferro-Novick, 2021), whereas in micro-ER-phagy, ER subdomains are directly engulfed by lysosomes and/or endosomes (Chino, 2023). Recent studies also indicate that ER-derived vesicles can fuse directly with lysosomes, constituting a distinct type of ER-phagy known as the vesicular transport pathway (Chino, 2023; Fregno, 2018). The three ER-phagy mechanisms mentioned are schematically illustrated in Figure 2.

While pleiotropic signals such as nutrient scarcity and general stressors activate ER-phagy as part of a general autophagic adaptation, ER-centric signals—including misfolded protein accumulation, recovery from ER stress, ribosome stalling, and infections—trigger highly selective ER-phagy responses that target only specific ER subdomains. By providing catabolic control over ER content and membrane architecture, ER-phagy contributes to the maintenance of ER homeostasis alongside the anabolic UPR, which increases ER capacity (Reggiori, 2022) (Figure 3).

Figure 3 Classification of ER-phagy (Chino, 2020)



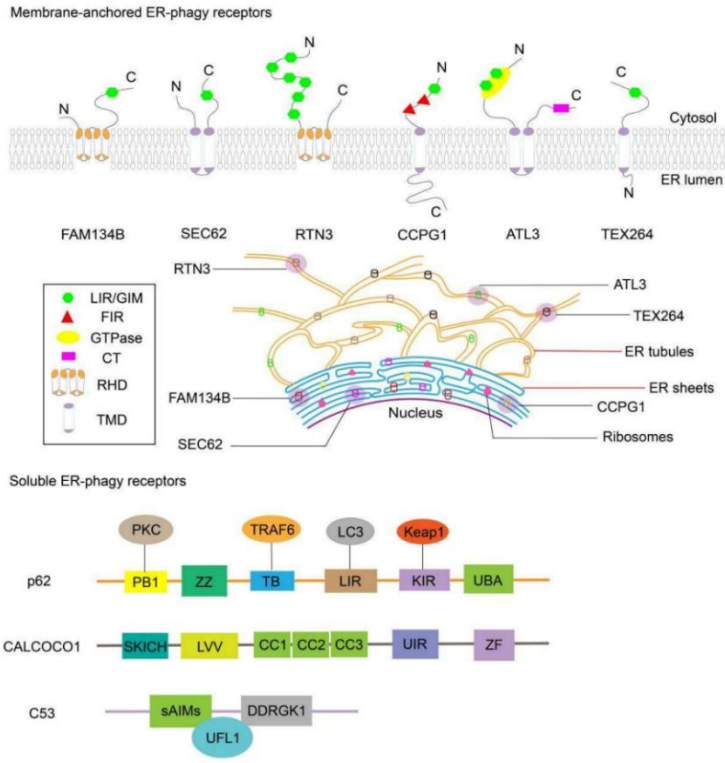
At the molecular level, ER-phagy is mediated by ER-resident (and some soluble) receptors containing LIR motifs and membrane-remodeling modules, the clustering and activity of which are regulated by UPR signaling and extensive post-translational modifications. These receptors activate autophagy machinery or ESCRT components to remodel and deliver specific ER regions to lysosomes, thereby maintaining ER size, proteostasis, and stress resistance (Stolz, 2019).

4.2 ER-Phage Receptors

In general, ER-phagy receptors are classified into two groups: (a) receptors containing a reticulon homology domain (RHD) (such as mammalian FAM134 proteins and RTN3) and (b) receptors lacking an RHD (such as mammalian Sec62, TEX264, or C53) (Hübner, 2020). To date, six mammalian ER-resident proteins have been identified that function as receptors for selective ER-phagy: FAM134B, RTN3L, CCPG1, ATL3, and TEX264 (Chino, 2019). However, these receptors are localized to different sub-regions of the ER and are activated under distinct physiological conditions (Hübner, 2020). For instance, FAM134B is involved in the degradation of ER sheets, RTN3L in the removal of tubular ER, SEC62 in the restoration of the ER to its normal state following stress (recovER-phagy), and CCPG1 in the induction of selective ER-phagy during ER stress. Additionally, the ATL3 and TEX264 receptors specifically contribute to maintaining tubular ER homeostasis (Hübner, 2020; Zhou, 2022). Apart from these, cytosolic soluble ER-phagy receptors, namely p62, CALCOCO1, and C53 have also been identified, distinct from the classical ER membrane-resident receptors (Zhou, 2022). The structures of these receptors are presented in Figure 4.

ER-phagy receptors anchored in the ER membrane interact with LC3/GABARAP proteins on autophagosome membranes via the LC3-interacting region (LIR) and/or GABARAP-interacting motif (GIM) located in their cytoplasmic domains, thereby facilitating the sequestration of selective ER membrane fragments into the autophagosome (Chino, 2019; Gubas, 2022). (Figure 4)

Figure 4 Schematic overview of the mammalian ER-phagy receptors (Zhou, 2022)



RETREG1/Reticulophagy Regulator 1 (FAM134) protein family is evolutionarily conserved and localized to the ER. It comprises three proteins: FAM134A (RETREG2), FAM134B (RETREG1), and FAM134C (RETREG3) (Yang, 2026). FAM134B is the first ER-phagy receptor identified in mammals and remains the most extensively studied receptor to date (Yang, 2026). Through its RHD, FAM134B facilitates ER membrane curvature, while its LIR motif enables binding to LC3/GABARAP proteins, thereby targeting the curved membrane fragments to autophagosomes and mediating ER-phagy (Chen, 2025). It is well established that overexpression of FAM134 family members under starvation or ER stress conditions markedly enhances ER-phagy flux, whereas loss of these paralogs results in abnormal ER expansion, accumulation of misfolded proteins, and exacerbation of ER stress (Khaminets, 2015).

Cell Cycle Progression 1 (CCPG1) is a single type II transmembrane ER protein composed of 757 amino acids and is expressed in various isoforms (Smith, 2018). It possesses two FIP200-interacting regions within its cytoplasmic N-terminal domain—spanning amino acids 18–29 and 101–110—that contribute to the initiation of autophagy by interacting with FIP200 (Reggiori, 2022; Smith, 2018). Additionally, it features a long luminal domain of approximately 518 amino acids at its C-terminus. This characteristic distinguishes CCPG1 from most other ER-phagy receptors (Smith, 2018). Furthermore, CCPG1 lacks an RHD in its structure; consequently, it cannot induce ER membrane curvature on its own. Therefore, it is thought to require proteins involved in membrane shaping, such as RTN and ATL, to fragment the ER membrane (Reggiori, 2022). CCPG1 is induced by ER stress, and its transcription is known to increase in cells exposed to ER stress agents such as thapsigargin, tunicamycin, or dithiothreitol (Smith, 2018). In addition, XBP1 is a key component of the signaling pathway regulating CCPG1 expression; thus, active XBP1—generated through IRE1 activation during ER stress—upregulates the expression of the transcription factor MIST1 (BHLHA15). Subsequently, MIST1 binds to the promoter region of the CCPG1 gene, thereby increasing CCPG1 transcription and, consequently, its expression (Smith, 2018).

Preprotein translocation factor (SEC62) has been identified as an ER-phagy receptor that regulates ER turnover following the resolution of transient ER stress. SEC62-mediated catabolic processes restore pre-stress ER volume and composition and are collectively termed "recovER-phagy" (Fumagalli, 2016). The SEC62-mediated ER-phagy pathway plays a crucial role in alleviating ER stress. SEC62 functions as a protein that coordinates both the transport of proteins into the ER and post-stress recovery-associated ER turnover through distinct molecular mechanisms (Yang, 2026).

Reticulons (RTNs) are a family of ER-resident proteins containing RHDs, with four subtypes—RTN1 through RTN4—having been identified. Among these, RTN3 exists in long (RTN3L) and short (RTN3S) isoforms, and the oligomerization of the long isoform is known to promote ER fragmentation. RTN3L interacts with LC3 via its LIR motif, facilitating the delivery of fragmented ER to lysosomes (Grumati, 2017). Similar to FAM134B, RTN3 is topologically restricted to the outer ER membrane and possesses an RHD domain. However, unlike FAM134B, which is found in ER cisternae, RTN3 localizes to ER tubules (Jeon, 2026). The RTN3L isoform is known to function as a macro-ER-phagy receptor under conditions of nutrient deprivation (Grumati, 2017).

Testis-expressed protein 264 (TEX264) is a single-pass ER transmembrane protein that anchors to the ER via an N-terminal transmembrane region and contains a cytosolic GyrI-like domain and an intrinsically disordered region (IDR) at the C-terminus. Independently identified as a novel ER-phagy receptor,

TEX264 localizes to both ER sheets and tubules and plays a role in delivering these membranes to the lysosome (Yang, 2026). Among ER-phagy receptor proteins, TEX264 is known to play a dominant role in mediating the autophagic degradation of the ER under both basal conditions and nutrient starvation (Jeon, 2026).

In mammals, three closely related Atlastin GTPase (ATL) proteins (ATL1–3) regulate ER fusion, and it is known that their deficiency leads to alterations in ER morphology (Hübner, 2020). ATL proteins are thought to remodel the ER to facilitate its fragmentation during autophagosome formation (Hübner, 2020; Yang, 2026). ATL3 is a dynamin-related GTPase belonging to the Atlastin protein family that plays a role in maintaining and regulating ER structure. Located in the ER membrane, this protein specifically mediates the fusion of ER tubules with one another and the formation of the tubular ER network (Hübner, 2020). ATL3 is enriched at the three-way junctions of the tubular ER and binds specifically to GABARAP proteins via two N-terminal GABARAP-interaction motifs (GIMs). Its GTPase (GTP) domain facilitates trans-dimerization, which contributes to the degradation of the tubular ER. While mutations in either of the GIMs affect ATL3 binding to GABARAPs, mutations in the GTPase structural domain do not affect this interaction or the ER-phagy function of ATL3 (Chen, 2019).

In addition to ER-phagy receptors embedded in the ER membrane, soluble ER-phagy receptors—such as calcium-binding and coiled-coil domain-containing protein 1 (CALCOCO1), CDK5RAP3/CDK5 regulatory subunit-associated protein 3 (C53), and SQSTM1/sequestosome 1 (p62)—have also been identified. These are known to maintain ER homeostasis under various stress conditions. During nutrient deprivation, CALCOCO1 is recruited to the ER membrane by binding to VAPA/VAPB proteins and promotes starvation-induced macro-ER-phagy through interactions with GABARAP/LC3 proteins. In contrast, C53 is activated independently of starvation, specifically during proteotoxic ER stress caused by the clogging of translocons with newly synthesized proteins. It facilitates the selective removal of damaged ER regions through a complex formed with UFL1 and DDRGK1 and via the UFMylation system (Reggiori, 2022; Yang, 2026).

5. The Role of ER-Phagy in Disease

ER-phagy is a fundamental and significant biological process that plays a crucial role in maintaining ER homeostasis. Consequently, it is believed that defects in the ER-phagy mechanism may contribute to the development of various diseases. However, given that research in the field of ER-phagy is still in its infancy and new ER-phagy receptors are continuously being identified, the number of studies in the literature directly linking ER-phagy to diseases remains quite limited (Yang, 2021).

Two independent studies have revealed that distinct missense mutations in the ATL3 gene (p.Tyr192Cys and p.Pro338Arg) are associated with the autosomal dominant hereditary sensory neuropathy type 1 (HSN1) phenotype (Kornak, 2014). In the first study, Kornak et al., demonstrated that the p.Tyr192Cys mutation contributes to the disease via a dominant-negative mechanism by disrupting the structure of the ER tubular network, whereas the second study by Fischer et al., showed that mild upper motor neuron involvement could also be included in the clinical spectrum of ATL3 mutations (Fischer, 2014). The most direct evidence linking ER-phagy to nervous system diseases was presented by Chen et al., their study demonstrated that HSAN I-associated ATL3 mutations (Y192C, P338R) significantly disrupt the ATL3–GABARAP interaction, thereby inhibiting ER-phagy; similarly, it was shown that the HSP-associated ATL1 mutation (Y196C) weakens the ATL1–GABARAP interaction through the same mechanism (Chen, 2019).

FAM134B, one of the earliest identified ER-phagy receptors in mammals, has been shown to play a role in adipocyte differentiation (Yang, 2021). It has been reported in mouse models that the overexpression of FAM134B in adipocytes is associated with an increase in white adipose tissue (WAT) and obesity, and furthermore, leads to the development of hyperglycemia and severe insulin resistance (Cai, 2019).

In a separate study conducted by Rani et al., it was demonstrated that under hyperglycemic conditions, Sec62 is overexpressed, the expression of the ER-phagy receptor FAM134B is reduced, and RTN3—which is responsible for the degradation of ER tubules—is increased. These findings suggest that ER-phagy is activated under hyperglycemia and that an altered UPR response likely contributes to this process (Rani, 2022). Furthermore, RTN3 is considered potentially significant in the context of Alzheimer's disease, given its demonstrated interaction with β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1). BACE1 initiates the formation of β-amyloid peptides from the amyloid precursor protein and is one of the major proteins found in Alzheimer's plaques (Hübner, 2020). RTN3 is highly expressed in the brain and suppresses BACE1 activity by inhibiting BACE1's access to APP and its axonal transport. While RTN3 deficiency increases BACE1 levels, its overexpression reduces Aβ production. Although RTN3 variants have been identified in early- and late-onset Alzheimer's disease patients within a Han Chinese cohort, the pathogenicity of these mutations remains unclear (Hill, 2023).

Sepsis is a life-threatening syndrome that can lead to multiple organ failure as a result of a dysregulated and excessive host immune response to infection. Myocardial injury has been reported to develop in approximately 40% of patients with sepsis (Chen, 2025). A study demonstrated that increased FAM134B expression and ER-phagy during sepsis significantly reduced myocardial injury

in septic mice. The attenuation of this protective effect in mice with genetic deletion of FAM134B supports the protective role of FAM134B-mediated ER-phagy against myocardial injury. Similarly, enhancing ER-phagy via rapamycin treatment also reduced myocardial injury in septic mice (Li, 2021).

Eukaryotic cells employ the ER-phagy mechanism to selectively eliminate damaged ER membrane subdomains and abnormal proteins accumulating in the ER lumen, thereby maintaining ER function and intracellular homeostasis. ER-phagy is a fundamental cellular mechanism that is tightly regulated; the literature indicates that both its insufficient and excessive activation play a role in the development of neurodegenerative diseases, cancer, metabolic disorders, and infections.

Consequently, the precise modulation of ER-phagy positions this mechanism as a promising avenue for therapeutic intervention and disease prevention. Therefore, there is an increasing need for detailed research in this field. A deeper understanding of these processes could pave the way for targeted therapeutic approaches in conditions where ER remodeling is impaired.

REFERENCES