



FİZYOLOJİ ALANINDA GELİŞMELER

EDİTÖR
DOÇ. DR. BÜLENT IŞIK

Fizyoloji Alanında Gelişmeler

Editör

Doç.Dr. Bülent Işık

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Bülent Işık

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2024

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6933-07-5

©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.platanuskita.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	5
<i>Beyin-Bağırsak Eksenini: Nörofizyolojik İletişimde Yeni Perspektifler</i>	
Ayşe Özkan	
BÖLÜM 2	21
<i>Pestisitlerin Sağliğına Etkileri</i>	
Dilek Kuzay Aksoy	
BÖLÜM 3	31
<i>Karaciğerin Metabolik İşlevleri</i>	
Ecem Ersungur & Gökhan Cesur	
BÖLÜM 4	43
<i>Endokrin Bir Organ Olarak Epikardiyal Adipoz Doku ve Omentin</i>	
Özden Kutlay	
BÖLÜM 5	55
<i>Hematopoietik Sitokinler</i>	
Elif Merve Betül Yanılmaz	



BÖLÜM 1

Beyin-Bağırsak Eksenini: Nörofizyolojik İletişimde Yeni Perspektifler

Ayşe Özkan¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi, İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0001-8186-4852

1. Giriş: Beyin-Bağırsak Eksenidir?

- Beyin ve bağırsak arasındaki çift yönlü iletişim

Beyin ve bağırsak, birbiriyle beyin-bağırsak eksenini olarak adlandırılan iki yönlü iletişim şekli ile bağlıdır. Bu eksen, beyin ve bağırsağın anatomik bağlantısına ek olarak metabolik, endokrin ve sinirsel bazı araçlarla kesintisiz şekilde etkileşim sağlanmaktadır. Gastrointestinal sistemde bulunan sinirler, sempatik ve parasempatik sinir sistemi ile üst merkezi sistem bölgelerini birbirine bağlarken, beyinde ortaya çıkan herhangi bir değişiklik de gastrointestinal sisteme yansımaktadır (Carabotti, Scirocco, Maselli, & Severi, 2015). Enterik sinir sisteminin nöronal bağlantısına ek olarak mikrobiyotanın beyin bilişsel fonksiyonları düzenleyici etkisi, beyin-bağırsak ekseninin iki yönlü etkileşiminin sürekli düzenlendiğini göstermektedir (Mayer, Savidge, & Shulman, 2014).

- Tarihçe ve kavramın evrimi

Beyin-bağırsak iletişimine dair yapılan ilk çalışmalar 1600'lü yıllarda dışkı ve tükürük örneklerinde bakteri gözlemlenmesine dayanmaktadır (Van Leeuwenhoek & Palm, 1989). İlerleyen yıllarda, yaşamsal dokuların sinirlerinin ve kan dolaşımının kesilmesinden sonra bağırsak gibi organların işlevlerini bir süre daha sürdürdüğünün gözlemlenmesi bu organda içsel bir yaşamsal kuvvet olduğunu düşündürmüştür (Barthez, 1858). 1765'te İskoç bir araştırmacının bağırsaklarda nöronlara benzeyen hücrelerin bulunduğunu öne sürmesi ile gastrointestinal sistem sinirsel ağı araştırmaları önem kazanmıştır (Whytt, 1765). 19. Yüzyılda da psikolojik bazı bozuklukların temelinde gastrointestinal sistem fonksiyon bozuklukları olabileceği üzerinde durulmuştur ("Dr. Baillie's Posthumous Works," 1826).

Bilim insanlarının bağırsak mikrobiyotasına olan ilgisi 1800'lü yılların ortalarında midede bulunan zararlı bir bakterinin bulunması ile başlamıştır (Goodsir & Wilson, 1842). Sonraları birçok Avrupa ülkesinden araştırmacıların odak noktası haline gelen mikrobiyota, her bir patolojik gastrointestinal hastalıkta bağlantı kurulmaya çalışılan bir konu olmuştur (Farré-Maduell & Casals-Pascual, 2019). Mideye özgü hastalıkların patolojisinin anlaşılması ile birçok bilim insanı midenin diğer tüm organlardan bağımsız bir şekilde fonksiyonel düzenlemeye gittiğini iddia etmiştir (Einhorn, 1911). 20.yüzyılın başlarında bir grup araştırmacı gastrointestinal sorunların kişinin duygudurumu ile ilişkili olduğunu ve stresin birçok problemi tetiklediğini öne sürmüştür (Alexander, 1934). Özellikle ikinci dünya savaşı sonrasında hayatta kalan askerlerin stresle bağlantılı olarak ülser ve gastritten muzdarip olması, bu iddiayı destekler nitelikte gözlemsel bulgulardandır (Miller, 2010).

19.yy ortalarında mide ve bağırsaklarda ortalama 500 farklı mikroorganizma olduğu ve bunların bazılarının hastalıkları kötüleştirdiği üzerinde durulmuştur (Jandhyala et al., 2015). Hatta ilerleyen yıllarda sezaryenle doğan bebeklerin vajinadaki mikrobiyotaya temas etmemesinden dolayı mikroorganizma nakli yapıldığı bilinmektedir (Dominguez-Bello et al., 2016). Ledenberg tarafından ortaya atılan “mikrobiyota” terimi tüm araştırmacılar tarafından kabul görmüş ve ileri bilimsel konsorsiyumlar ile üzerine detaylı çalışmalar planlanmıştır (MetaHIT., [(accessed on 2 November 2020)].). 2007 yılında başlatılan mikrobiyotanın bileşimlerinin ve etkilerinin araştırıldığı projede gastrointestinal sistemdeki birçok bakteri tanımlanmış ve genom dizileri ortaya konmuştur (Chaplin, Rebrikov, & Boldyreva, 2017).

2. Beyin-Bağırsak Eksenini ve Sinir Sisteminin Rolü

- Enterik sinir sistemi: Bağırsakların “ikinci beyni”

Beyinden sonra en fazla nöron sayısına sahip olan enterik sinir sistemi, gastrointestinal sisteme özgü sinirsel, hormonal ve immünolojik düzenlemeleri yapmaktadır (Lake, 1999). Periferik sinir sistemi ile direkt etkileşimde bulunarak üst beyin merkezleri gibi davranmaktadır. Gastrointestinal sistemin idari şefi gibi düşünülen enterik sinir sistemi, bağışıklık sistemi hücreleri, endokrin fonksiyon gösteren hücreler ve merkezi sinir sistemi ile etkileşim kurarak fizyolojik süreçleri yönetmektedir (J. H. Li et al., 2020). İkinci beyni oluşturan nöronlar intestinal sistemin duvarına gömülü halde bulunmaktadır ve miyenterik plexus ve submukozal plexusun nöronal dalları ile direkt ilişki kurmaktadır. Ana görevi motilite, endokrin ve ekzokrin salgının kontrolü ve dokuya özgü immün hücrelerin aktivitesinin sağlanması olan enterik sinir sistemi, otonom sinir sistemi aracılığıyla merkezi sinir sistemine uyarı gönderilmesi veya beyinden komut alınmasını sağlamaktadır (Bonaz, Bazin, & Pellissier, 2018).

- Vagus siniri: Ana iletişim yolu

Tüm gastrointestinal sistem organlarını inerve eden vagus siniri 4:1 oranında afferent ve efferent liflerden oluşmaktadır (Netter, 2014). Tüm içi boşluklu organlarda sonlanan otonom sinir lifleri epitel tabakasını geçmediği için mikrobiyota ile direkt temas içinde değildir. Mikrobiyotadan gelen sinyaller gastrointestinal sistem özel hücreleri aracılığıyla veya mikroorganizmaların oluşturdukları sinyallerin (metabolit vb.) difüzyonu yoluyla otonom sinir sistemine iletilmektedir. Özellikle enterokromafin hücreler gibi salgı ve sekresyon ile gastrointestinal fonksiyonları düzenleyen hücreler salgıladıkları serotonin ile vagal liflerin üzerindeki reseptörlere bağlanarak onları uyarmaktadır (5-HT₃ reseptörü) (Y. Li, Hao, Zhu, & Owyang, 2000). Bununla birlikte mikrobiyotanın metabolitlerinden

biri olan kısa zincirli yağ asitleri, farklı mekanizmalar aracılığıyla vagal afferentler üzerine etki edebilmektedir. Mekanik ve kimyasal uyarıları algılayan vagal sinir sonlanmaları gastrointestinal sistem villuslarında veya intestinal bezlerin çevrelerinde sonlanabilmektedir. Bu da hem hormonal hem endokrin hem de sinirsel düzenlemede vagal liflerin direkt etkisi olduğunu göstermektedir (Raybould, 2010). Örneğin yapılan pre-klinik bir çalışmada hayvanlara *Campylobacter jejuni* uygulandığında, beyinde özellikle nükleus traktus solitariusta (NTS) nöronal aktivitenin arttığı saptanmıştır (Gaykema, Goehler, & Lyte, 2004). Bununla birlikte vagal sinirin merkezi uyarımı gastrointestinal sistem myenterik nöronlarını uyararak dokudaki M2 makrofajlarını aktive etmektedir ve anti-inflamatuvar özellik göstermektedir (Yuan & Tache, 2017). İntestinal sistem hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların tahrip olduğu ve bağırsak bariyerinin bozulduğu patolojik bir durumda da vagal uyarının okludin, zonula okludens-1 gibi sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir (Costantini et al., 2012). Dolayısıyla vagal uyarı mikrobiyota üzerinde direkt etki göstermemesine rağmen bağırsak bariyerini korumada ve bağışıklık yanıtta önemli rol oynamaktadır.

3. Mikrobiyota-Beyin İletişimi: Yeni Keşifler

- Bağırsak mikrobiyotasının beyin üzerindeki etkisi

Yüzey alanı oldukça büyük olan gastrointestinal sistem organları sayıca çok yüksek miktarda mikroorganizma içermektedir. Kan-beyin bariyeri ile korunan beyin ihtiyaç duyduğu besinler ve moleküller dışında diğer hücreler ve bileşikler ile etkileşime girmemektedir. Ancak bağırsak mikrobiyotası ürettiği metabolitler ve ara ürünler aracılığı ile üst merkeze çeşitli sinyaller gönderebilmektedir. Yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının bulunmadığı (germ free) farelerde erken gelişim döneminde myelin protein ekspresyonunda azalma, hipokampal nörogeneks eksikliği ve sinaptik plastisite ile ilgili genlerin ifadesinde azalma saptanmıştır (Kim & Shim, 2023). Bununla birlikte antibiyotikle tedavi edilerek mikrobiyota değişikliği sağlandığında beyin lokal bağışıklık hücresi mikroglianin gelişimi etkilenmektedir (Erny et al., 2015). Bağırsak mikrobiyotasının serbest bıraktığı serbest zincirli kısa yağ asidi zincirlerinin bu bozukluğu onarması beyin gelişimi ve sağlığı üzerinde bağırsak mikrobiyotasının oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

- Mikrobiyal metabolitler ve nörotransmitter üretimi

Çeşitli nörotransmitterlerin sentezinde prekürsör olarak görev alan tirozin, triptofan gibi amino asitler bağırsak mikroorganizmalarında bulunan dekarboksi-

laz enzimi aracılığı ile gastrointestinal sistemde nörotransmitterlere dönüştürülebilmektedir. Germ free farelerde beynin amigdala ve hipokampus bölgesinde dopamin, serotonin gibi nörotransmitterlerin eksik olması bu veriyi desteklemektedir (Neufeld, Kang, Bienenstock, & Foster, 2011). Ayrıca strese maruz kalan bu farelerde stres ve kaygı yönetiminde meydana gelen bozuklukların beyindeki nörotransmitter eksikliğine bağlı olduğu iddia edilmektedir (CrumeYrolle-Arias et al., 2014). Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının ortaya çıkardığı çeşitli metabolitler gastrointestinal sistem endokrin ve ekzokrin hücrelerini etkileyerek vagal uyarı ile üst merkezlere sinyal gönderebilmektedir (Kaelberer, Rupprecht, Liu, Weng, & Bohorquez, 2020).

Beyinde en yaygın bulunan nörotransmitter olan glutamat kan beyin bariyerini geçemediğinden dolayı çeşitli fonksiyonların yürütülmesi için beyindeki nöronlar tarafından üretilmek zorundadır. Glutamat öncüllerinin diyetle alınmasını takiben beyinde nöronlar ve astrositler aracılığı ile üretilebilen bu nörotransmitter, gastrointestinal sistemde enteroendokrin hücreler tarafından da sentezlenebilir. Vagal uyarı ile beyne sinyallerin aktarılmasına ek olarak mikroorganizmaların metabolitleri de bariyerdan geçip beyinde GABA, glutamat gibi nörotransmitterlerin üretimini sağlayabilir (Kaelberer et al., 2018). Özellikle mikrobiyotadaki *Lactobacillus plantarum* tarafından üretilen asetilkolin de kan beyin bariyerinden geçemediği için sentezlenmesinde öncülünün bariyerdan taşınmasına gereksinim duyulmaktadır. Periferdeki ara ürün olan kolin kılcal endoteliler ile beyne taşınarak asetilkolin sentezine katılabilmektedir (Inazu, 2019).

Gram negatif bakterilerin dış zarının önemli bir bileşeni olan lipopolisakkarit (LPS), sistemik inflamasyon tetikleyen bir moleküldür. Germ-free farelerde LPS uygulaması sonrası kan beyin bariyeri geçirgenliğinin azaldığına dair bulgular vardır (Braniste et al., 2014). Ayrıca gastrointestinal sistemde sindirilemeyen liflerin fermentasyonunu yapan mikrobiyota, oluşturdukları asetat, bütirat gibi moleküller ile beyin fonksiyonunu düzenler ve duygudurum değişikliklerine neden olmaktadır (Bach Knudsen, 2015).

- Mikrobiyotanın sinir sistemi hastalıklarındaki rolü

Bağırsak mikrobiyotasının gelişimi doğumdan sonraki birkaç yıl boyunca devam eder ve bu beyin gelişimi ile korele şekilde düzenlenmektedir. Bu süreç içerisinde bağırsaklık sisteminin olgunlaşması da devam etmektedir (Jena et al., 2020). Yapılan bazı çalışmalarda da mikrobiyotanın gebelik sürecinde oluştuğu, doğumda *Lactobacillus*, *Staphylococcus* gibi bakteri türlerinin bulunması ile doğrulanmıştır. Bağırsak mikrobiyotası, kan-beyin bariyeri oluşumu dahil olmak

üzere, nörogenez, myelinizasyon gibi birçok sürece katkıda bulunmaktadır (Madan et al., 2012).

Beyin genelinde amiloid-beta (A β) birikimi görülen ve yaşa bağlı yetişkin demansının en yüksek oranını oluşturan Alzheimer Hastalığında mikrobiyota kompozisyonunun değiştiği saptanmıştır. Firmicutes, Antinobacteria gibi türlerin daha dominant hale geldiği Alzheimer hastalığında bilişsel bozuklukların bu mikrobiyota değişimi ile tetiklenebileceği iddia edilmiştir. Germ-free hayvanlara bu artan türleri içeren dışkı nakli yapıldığında amiloid beta biriminin tetiklendiği, Alzheimer Hastalığına benzer şekilde patoloji sergilendiği keşfedildi. Ayrıca LPS tabakasının Alzheimer Hastalığında mikrogliaları tetiklediği ve nöron kaybını arttırdığı gösterilmiştir. Beyin omurilik sıvısında artan LPS'nin bilişsel bozulmayı, inflamasyonu ve kaygıyı tetiklediği de yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca bakterilerin bir metaboliti olarak ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitlerinin A β birikimini azalttığı rapor edilmiştir (Ho et al., 2018).

Substantia nigra pars kompakta bölgesindeki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile karakterize edilen Parkinson Hastalığında, tremor, bradikinezi gibi semptomlar görülmekle birlikte hücresel düzeyde α -sinüklein denilen inklüzyonların hücre sitoplazmalarında birikimi görülmektedir. Yapılan yakın zamanlı Braak adlı araştırmacının öne sürdüğü hipotezde ise, bu yanlış katlanmış α -sinükleinlerin öncelikle gastrointestinal sistemde var olduğu ve daha sonra üst beyin merkezlerine taşındığı ile ilgiliydi (Braak et al., 2003). α -sinükleini overeksprese eden farelere Parkinson Hastalarından verilen fekal içerik sonrası motor bozukluklar ortaya çıktığı, ayrıca Parkinson Hastası kişilerin mikrobiyotasında Clostridium coccoides türünün azalma gösterdiği de rapor edilmiştir (Sampson et al., 2016). Ayrıca bakteriyel LPS tabakasının farelere uygulanması Parkinson Hastalığına benzer patofizyoloji gelişmesine neden olmaktadır (Deng, Corrigan, Zhai, Zhou, & Bobrovskaya, 2020). Ayrıca mikrobiyotadaki bakteriler tarafından geliştirilen amiloidlerin in vitro'da α -sinüklein birikimini uyardığı gösterilmiştir (Sampson et al., 2020).

- Önleyici yaklaşımlar ve tedavi seçenekleri

Gastrointestinal sistemde yaşayan bakterilerin karbonhidratları parçalaması sonucu oluşan hidrojen molekülü, hücre zarından çift yönlü taşınarak oksidatif stresi azaltma reaksiyonlarına katılmaktadır. Parkinson Hastalarının dahil edildiği bir çalışmada bu hastaların intestinal sisteminde daha düşük miktarda hidrojen molekülü bulunduğu tespit edilmiştir (Suzuki et al., 2018). Ayrıca hidrojenli su içirilen Parkinson Hastalığı oluşturulmuş farelerde semptomların düzeldiği,

dopaminerjik nöron sağ kalımın arttığı görülmüştür (K. Fujita et al., 2009). Hayvan çalışmalarında nöroprotektif etkiler gösteren hidrojen molekülünün hidrojenli su terapisi yoluyla kullanımı Parkinson hastalığı ile ilişkili oksidatif stresin azaltılmasında potansiyel bir tedavi olarak düşünülebilir.

Çeşitli mikrobiyota bakteri tarafından üretilen trimetilamin-n-oksit (TMAO) beyin omurilik sıvısına ve kan beyin bariyerine geçme yeteneğine sahip bir metabolittir (Del Rio et al., 2017). Alzheimer hastalığı bulunan kişilerin beyin omurilik sıvısında artış gösteren TMAO, A β birikimini de uyarmaktadır. Özellikle hipokampal hücreler üzerinde dejenerasyon yaparak uzaysal hafızayı bozan TMAO, kolin içerikli diyetle beslenen kişilerin intestinal sisteminde daha fazla bulunmaktadır (D. Li et al., 2018). TMAO'nun kan-beyin bariyerini geçerek hipokampal dejenerasyon ve A β birikimini artırdığına dair bulgular, önleyici ve tedavi edici stratejiler geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Kolin ve karnosin içeriği yüksek besinler TMAO üretimini artırabileceğinden dolayı bu besinlerin tüketimini sınırlamak önerilebilir. Ayrıca TMAO üretimini baskılayıcı etkileri olan faydalı bakterilerin (*Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri) kullanımı desteklenebilir.

4. İmmün Sistem ve İnflamasyonun Eksende Oynadığı Rol

- Beyin-bağırsak eksen ve immünolojik iletişim

Beyin-bağırsak ekseninde önemli bir görev alan mikrobiyota, doğuştan gelen bağışıklık sistemi ile iç içedir. İmmün sistem sinyalleri ile başta inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBS) olmak üzere çeşitli nöroinflamatuvar hastalıkları düzenleyen mikrobiyota, beyin endemik bağışıklık sistemi hücresi olan mikroglia'nın da aktivasyonunu düzenlemektedir (H. J. Li et al., 2023). İmmün sistem hücrelerinin birçoğunun mezenter lenf düğümlerinde bulunduğu düşünüldüğünde yaygın olarak bulunan makrofajların nötrofiller ile bağırsak ve sinir sistemi arasında etkileşimi sağladığı düşünülmektedir (Jarret et al., 2020). Gastrointestinal bakteri kompozisyonu mikroglia ve astrositlerin aktivasyonunda direkt görev almaktadır (M. F. Sun et al., 2018). Germ-free farelerde immün sistem hücrelerinin hemen hepsinin sayısının azaldığı ve sitokin salınımının düştüğü saptanmıştır (Y. Fujita et al., 2020). Bağışıklık sistemin tanıyıcı belirteçleri olan toll benzeri reseptörler (TLR), bağırsak mikrobiyotasındaki antijenik belirteçleri de tanıyarak olası sinyalleri enterik sinir sistemine taşımaktadır. Bu bağışıklık sistemi reseptörlerinin bağırsakta baskılanması farelerde davranış değişikliklerine neden olmaktadır (Yarandi et al., 2020).

Bağırsak mikrobiyotasının, bağışıklık sistemi ve sinir sistemi arasındaki bu derin etkileşim ağı, hem sağlık hem de hastalık durumlarında önemli bir rol oynamaktadır. Mikrobiyotanın bileşimi ve işlevindeki değişikliklerin, mikrogliya ve astrosit aktivasyonu yoluyla nöroinflamatuvar hastalıkları tetikleyebileceği veya hafifletebileceği görülmektedir. Germ-free hayvan çalışmalarında gözlemlenen bağışıklık sistemi zayıflığı, mikrobiyotanın bağışıklık hücrelerinin gelişimindeki vazgeçilmez rolünü vurgularken, TLR'ler gibi bağışıklık reseptörlerinin bağırsak-sinir sistemi eksenindeki düzenleyici işlevi, davranışsal ve nörolojik sonuçların mikrobiyota tarafından şekillendirilebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasını hedef alan yeni tedavi stratejilerinin hem bağırsak hem de beyin sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini heyecan verici bir araştırma alanı haline getirmektedir.

- Kronik inflamasyonun nörolojik bozukluklara etkisi

Kronik inflamasyon ve enfeksiyon durumunda tüm hormonlar ile sinir sistemi ve mikrobiyota aktif olarak süreçlere dahil olmaktadır. Mikrobiyotadaki değişimler bağırsaktan beyne sinyal göndermesine ve Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi nöroinflamatuvar temelli birçok nörodejeneratif hastalığın tetiklenmesine yol açabilir (Haneishi et al., 2023). Özellikle Parkinson hastalığında yanlış katlanmış proteinlerin birikimine neden olan bozulmuş mikroflora, lokal inflamasyonu tetiklemektedir (Caputi & Giron, 2018). MS ve Parkinson hastalığında görülen motilite azalmasının Enterobacteriaceae sınıfından bakterilerce bol olan bağırsak florasından kaynaklı olduğu düşüncesi oldukça dominanttır (Zhao et al., 2021).

5. Yeni Tedavi Yöntemleri ve Uygulamalar

- Probiyotikler, prebiyotikler ve psikobiyotikler

Bifidobacterium ve Lactobacillus, yaygın olarak bulunan probiyotiklerdir ve yoğurt gibi günlük gıdalar, bu canlı mikroorganizmaların yüksek miktarını içerir. Çeşitli çalışmalar, Bifidobacterium ve Lactobacillus içeren probiyotiklerin Alzheimer hastalarının bilişsel bozukluklarını iyileştirebileceğini ve Parkinson hastalığı fare modellerinde motor disfonksiyonunu azaltabileceğini göstermiştir (Nomi et al., 2021). Sun ve diğerleri, Clostridium butyricum'un Parkinson hastalığı oluşturulmuş farelerde bağırsak-beyin eksenini yoluyla nöroprotektif etkisi olabileceğini bulmuştur. Benzer şekilde, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus reuteri ve Lactobacillus fermentum, Parkinson hastalarında motor disfonksiyonu iyileştirebilir (J. Sun et al., 2021).

Depresyonla ilgili çalışmalarda, depresyonun *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* bolluğunu azalttığı, ancak sağlıklı dışkılarından izole edilen bu bakterilerin uygulanmasının farelerde depresyon belirtilerini hafifletebildiği bulunmuştur (Jang, Lee, & Kim, 2019). İlginç bir şekilde, *Eubacterium*, *Ruminococcaceae*, *Erysipelothrix* ve *Spirillaceae*'nin otizmlı bireyler için faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, üç aylık *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium longum* uygulaması, otizmin şiddetini azaltabilir (Shaaban et al., 2018).

Genel olarak, probiyotiklerin inflamatuvar hastalıkların tedavisinde büyük bir potansiyeli olduğu görülmektedir. Ancak, probiyotiklerin bileşimi, stabilitesi ve doğruluğu konusunda farklılıklar vardır ve doz, süre ve tür konularında bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ayrıca, probiyotikler genellikle bağırsakta kalıcı olmaz ve etkilerini sürdürebilmek için günlük olarak alınmaları gerekmektedir.

Prebiyotikler, "konak mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlık yararı sağlayan substratlar" olarak tanımlanır. İnulin, frukto-oligosakkaritler, galakto-oligosakkaritler ve dirençli nişastadan oluşur. Meyve, sebze, tahıl ve süt gibi gıdalar prebiyotik açısından zengindir. Bağırsakta emilemeseler de belirli bağırsak mikrobiyotası tarafından kullanılarak konak sağlığına yararlı yönde etkide bulunurlar (Bamigbade, Subhash, Kamal-Eldin, Nystrom, & Ayyash, 2022).

Prebiyotikler, probiyotiklere benzer şekilde bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek merkezi sinir sistemi aktivitelerini düzenleyebilir ve inflamatuvar tepkileri azaltabilir. Örneğin, papain ve pepsin kombinasyonunun otizm belirtilerini hafifletebildiği bulunmuştur (Song, Zhang, Teng, Wang, & Zhu, 2022). Ayrıca, polimannuronik asidin Parkinson hastalığı fare modellerinde motor fonksiyonu iyileştirdiği, inflamasyonu azalttığı ve bağırsak ile kan-beyin bariyeri bütünlüğünü koruduğu rapor edilmiştir (Dong et al., 2020).

Sonuç olarak, prebiyotikler inflamasyonu hafifletmede potansiyel taşısa da bu etkilerin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. Sonuç ve İleriye Dönük Perspektifler

- Beyin-bağırsak eksenini araştırmalarının mevcut durumu

Beyin-bağırsak eksenini üzerine yapılan araştırmalar, disiplinler arası bir yaklaşımla hızla ilerlemektedir. Moleküler biyoloji, nöroloji, gastroenteroloji, psikiyatri ve immünoloji gibi alanların katkılarıyla eksenin mekanizmaları giderek daha ayrıntılı şekilde anlaşılmaktadır. Vagus siniri, enterik sinir sistemi ve bağır-

sak mikrobiyotasının beyinle iletişimi gibi biyolojik süreçlerin keşfi, beyin-bağırsak eksenini anlamada önemli kilometre taşlarıdır. Özellikle bağırsak mikrobiyotasının beyin üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, kısa zincirli yağ asitlerinin (örneğin bütirat) nöroinflamasyon ve nöroplastisite üzerindeki etkilerine dikkat çekmektedir. Germ-free fare modelleri ve fekal transplantasyon gibi teknikler, eksenin işleyişini anlamak için kullanılan güçlü araçlardır.

Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının yanı sıra, depresyon, anksiyete bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu ve multipl skleroz gibi rahatsızlıklarla bağırsak mikrobiyotası arasında bağlantılar keşfedilmiştir. Özellikle, disbiyoz (mikrobiyotanın dengesizliği) ile artmış inflamasyon ve sinir sistemi bozuklukları arasındaki ilişki, tedavi hedefleri açısından umut vadetmektedir. Ek olarak yeni nesil DNA dizileme teknikleri gibi araştırma yöntemlerindeki ilerlemeler ile bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve metabolik aktiviteleri daha ayrıntılı şekilde analiz edilmektedir. Nörogörüntüleme yöntemleri, mikrobiyota değişikliklerinin beyin fonksiyonları üzerindeki etkilerini görselleştirmek için kullanılmaktadır.

- Klinik uygulamalara entegrasyonun önündeki engeller

Beyin-bağırsak eksenini, bireyden bireye değişen karmaşık bir yapıya sahiptir. Mikrobiyota kompozisyonu, genetik yapı, çevresel faktörler ve yaşam tarzı farklılıkları klinik uygulamaları zorlaştırmaktadır. Bu da hastalıkların heterojen olmasının prelinik uygulamalar dahil olmak üzere klinik uygulamaların önüne set çekmektedir. Ayrıca beyin-bağırsak eksenini ile ilişkili hastalıkları erken teşhis etmek için kullanılan güvenilir biyobelirteçlerin olmaması, tedavi yaklaşımlarını sınırlamaktadır. Mikrobiyotaya yönelik tedavilerin etkilerinin uzun vadeli güvenilirliği ve etkinliği üzerine yapılan çalışmaların sınırlı olması, klinik uygulamaları yavaşlatmaktadır. Fekal transplantasyon gibi yenilikçi tedavi yöntemlerinde, prosedürlerin standardize edilmemesi ve uzun vadeli etkilerinin yeterince bilinmemesi de uygulamaları zorlaştırmaktadır. Ek olarak, mikrobiyota müdahaleleri ile ilgili etik ve yasal düzenlemelerin yetersizliği, bu tedavi yöntemlerinin yaygınlaşmasının önünde bir engel oluşturmaktadır.

- Gelecek vaat eden tedavi yaklaşımları

Mikrobiyota tabanlı tedaviler: Disbiyoz tedavisinde başarı göstermiş bir yöntem olan fekal transplantasyon, özellikle *Clostridium difficile* enfeksiyonlarında etkili bulunmuştur. Bunun nörolojik bozukluklarda da uygulanabilirliği üzerine çalışmalar sürmektedir. Ayrıca spesifik bakteri türlerinin probiyotik olarak kullanımı, bağırsak mikrobiyotasını düzenlemeye yönelik umut vadetmektedir. Örneğin, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin nöroprotektif etkileri araştırılmaktadır.

Farmakolojik müdahaleler: Mikrobiyota tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) veya serotonin gibi metabolitleri hedef alan ilaçların geliştirilmesi gündemdedir. Mikrobiyota bileşimlerini değiştirmek için antibiyotikler veya mikrobiyota modölatörleri kullanılabilir.

Diyet ve beslenme yaklaşımları: Liften zengin, fermente gıdalara dayalı diyetlerin bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyerek nörolojik ve psikiyatrik bozuklukları azaltabileceği düşünülmektedir. Kolin ve karnosin içeriği yüksek gıdaların sınırlandırılması gibi spesifik diyet önerileri üzerinde çalışılmaktadır.

Genetik ve epigenetik yaklaşımlar: Mikrobiyotanın bireyselleştirilmiş genetik yapıya göre düzenlenmesi, hastalığa özel tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir.

Biyoteknolojik inovasyonlar: Mikrobiyotanın yapay olarak yeniden düzenlenmesi için genetik olarak modifiye edilmiş bakteriler kullanılabilir. Ayrıca mikro-RNA veya diğer gen düzenleme araçları ile bağırsak mikrobiyotasının etkileri spesifik olarak değiştirilebilir.

Beyin-bağırsak eksenini araştırmaları, yeni tedavi yaklaşımlarını ve mekanistik anlayışları beraberinde getirmektedir. Ancak bu yeniliklerin klinik uygulamalara dönüştürülmesi için daha fazla disiplinler arası iş birliği, uzun vadeli çalışmalar ve düzenleyici çerçevelerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Alexander, F. (1934). The influence of psychologic factors upon gastro-intestinal disturbances: A symposium: I. general principles, objectives, and preliminary results. *The Psychoanalytic Quarterly*, 3(4), 501-539.
- Bach Knudsen, K. E. (2015). Microbial degradation of whole-grain complex carbohydrates and impact on short-chain fatty acids and health. *Adv Nutr*, 6(2), 206-213. doi:10.3945/an.114.007450
- Bamigbade, G. B., Subhash, A. J., Kamal-Eldin, A., Nystrom, L., & Ayyash, M. (2022). An Updated Review on Prebiotics: Insights on Potentials of Food Seeds Waste as Source of Potential Prebiotics. *Molecules*, 27(18). doi:10.3390/molecules27185947
- Barthez, P.-J. (1858). *Nouveaux éléments de la science de l'homme* (Vol. 1): Germer Baillière.
- Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*, 12, 49. doi:10.3389/fnins.2018.00049
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211. doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9
- Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Toth, M., . . . Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*, 6(263), 263ra158. doi:10.1126/scitranslmed.3009759
- Caputi, V., & Giron, M. C. (2018). Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, 19(6). doi:10.3390/ijms19061689
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*, 28(2), 203-209. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830558>
- Chaplin, A., Rebrikov, D., & Boldyreva, M. (2017). The human microbiome. *Bulletin of Russian State Medical University*(2), 5-13.
- Costantini, T. W., Krzyzaniak, M., Cheadle, G. A., Putnam, J. G., Hageny, A. M., Lopez, N., . . . Coimbra, R. (2012). Targeting alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the enteric nervous system: a cholinergic agonist prevents gut barrier failure after severe burn injury. *Am J Pathol*, 181(2), 478-486. doi:10.1016/j.ajpath.2012.04.005
- Crumevolle-Arias, M., Jaglin, M., Bruneau, A., Vancassel, S., Cardona, A., Dauge, V., . . . Rabot, S. (2014). Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 207-217. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.01.014

- Del Rio, D., Zimetti, F., Caffarra, P., Tassotti, M., Bernini, F., Brighenti, F., . . . Zanotti, I. (2017). The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine-N-Oxide Is Present in Human Cerebrospinal Fluid. *Nutrients*, 9(10). doi:10.3390/nu9101053
- Deng, I., Corrigan, F., Zhai, G., Zhou, X. F., & Bobrovskaya, L. (2020). Lipopolysaccharide animal models of Parkinson's disease: Recent progress and relevance to clinical disease. *Brain Behav Immun Health*, 4, 100060. doi:10.1016/j.bbih.2020.100060
- Dominguez-Bello, M. G., De Jesus-Laboy, K. M., Shen, N., Cox, L. M., Amir, A., Gonzalez, A., . . . Clemente, J. C. (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*, 22(3), 250-253. doi:10.1038/nm.4039
- Dong, X. L., Wang, X., Liu, F., Liu, X., Du, Z. R., Li, R. W., . . . Tang, Q. J. (2020). Polymannuronic acid prevents dopaminergic neuronal loss via brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease model. *Int J Biol Macromol*, 164, 994-1005. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.07.180
- Dr. Baillie's Posthumous Works. (1826). *Med Chir Rev*, 4(8), 364-379. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29917774>
- Einhorn, M. (1911). *Diseases of the Stomach*: W. Wood.
- Erny, D., Hrabé de Angelis, A. L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., . . . Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*, 18(7), 965-977. doi:10.1038/nn.4030
- Farré-Maduell, E., & Casals-Pascual, C. (2019). The origins of gut microbiome research in Europe: From Escherich to Nissle. *Human Microbiome Journal*, 14, 100065.
- Fujita, K., Seike, T., Yutsudo, N., Ohno, M., Yamada, H., Yamaguchi, H., . . . Noda, M. (2009). Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One*, 4(9), e7247. doi:10.1371/journal.pone.0007247
- Fujita, Y., Fujita, A., Ishima, T., Hirai, A., Suzuki, S., Suganuma, H., & Hashimoto, K. (2020). Dietary intake of glucoraphanin during pregnancy and lactation prevents the behavioral abnormalities in the offspring after maternal immune activation. *Neuropsychopharmacol Rep*, 40(3), 268-274. doi:10.1002/npr2.12112
- Gaykema, R. P., Goehler, L. E., & Lyte, M. (2004). Brain response to cecal infection with *Campylobacter jejuni*: analysis with Fos immunohistochemistry. *Brain Behav Immun*, 18(3), 238-245. doi:10.1016/j.bbi.2003.08.002
- Goodsir, J., & Wilson, G. (1842). History of a Case in Which a Fluid Periodically Ejected from the Stomach Contained Vegetable Organisms of an Undescribed Form. *Edinb Med Surg J*, 57(151), 430-443. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30330668>

- Haneishi, Y., Furuya, Y., Hasegawa, M., Picarelli, A., Rossi, M., & Miyamoto, J. (2023). Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*, 24(4). doi:10.3390/ijms24043817
- Ho, L., Ono, K., Tsuji, M., Mazzola, P., Singh, R., & Pasinetti, G. M. (2018). Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Rev Neurother*, 18(1), 83-90. doi:10.1080/14737175.2018.1400909
- Inazu, M. (2019). Functional Expression of Choline Transporters in the Blood-Brain Barrier. *Nutrients*, 11(10). doi:10.3390/nu11102265
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*, 21(29), 8787-8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787
- Jang, H. M., Lee, K. E., & Kim, D. H. (2019). The Preventive and Curative Effects of *Lactobacillus reuteri* NK33 and *Bifidobacterium adolescentis* NK98 on Immobilization Stress-Induced Anxiety/Depression and Colitis in Mice. *Nutrients*, 11(4). doi:10.3390/nu11040819
- Jarret, A., Jackson, R., Duizer, C., Healy, M. E., Zhao, J., Rone, J. M., . . . Flavell, R. A. (2020). Enteric Nervous System-Derived IL-18 Orchestrates Mucosal Barrier Immunity. *Cell*, 180(1), 50-63 e12. doi:10.1016/j.cell.2019.12.016
- Jena, A., Montoya, C. A., Mullaney, J. A., Dilger, R. N., Young, W., McNabb, W. C., & Roy, N. C. (2020). Gut-Brain Axis in the Early Postnatal Years of Life: A Developmental Perspective. *Front Integr Neurosci*, 14, 44. doi:10.3389/fnint.2020.00044
- Kaelberer, M. M., Buchanan, K. L., Klein, M. E., Barth, B. B., Montoya, M. M., Shen, X., & Bohorquez, D. V. (2018). A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*, 361(6408). doi:10.1126/science.aat5236
- Kaelberer, M. M., Rupprecht, L. E., Liu, W. W., Weng, P., & Bohorquez, D. V. (2020). Neuropod Cells: The Emerging Biology of Gut-Brain Sensory Transduction. *Annu Rev Neurosci*, 43, 337-353. doi:10.1146/annurev-neuro-091619-022657
- Kim, G. H., & Shim, J. O. (2023). Gut microbiota affects brain development and behavior. *Clin Exp Pediatr*, 66(7), 274-280. doi:10.3345/cep.2021.01550
- Lake, A. M. (1999). Chronic abdominal pain in childhood: diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 59(7), 1823-1830. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208702>
- Li, D., Ke, Y., Zhan, R., Liu, C., Zhao, M., Zeng, A., . . . Hong, H. (2018). Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice. *Aging Cell*, 17(4), e12768. doi:10.1111/acer.12768
- Li, H. J., Li, D. Q., Zhang, Y. L., Ding, X. F., Gao, H. T., Zhu, Y., . . . Yu, Y. (2023). Modulation of gut microbiota alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in

- rats by inhibiting M1 polarization of microglia. *Front Pharmacol*, 14, 1123387. doi:10.3389/fphar.2023.1123387
- Li, J. H., Duan, R., Li, L., Wood, J. D., Wang, X. Y., Shu, Y., & Wang, G. D. (2020). [Unique characteristics of "the second brain" - The enteric nervous system]. *Sheng Li Xue Bao*, 72(3), 382-390. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32572435>
- Li, Y., Hao, Y., Zhu, J., & Owyang, C. (2000). Serotonin released from intestinal enterochromaffin cells mediates luminal non-cholecystokinin-stimulated pancreatic secretion in rats. *Gastroenterology*, 118(6), 1197-1207. doi:10.1016/s0016-5085(00)70373-8
- Madan, J. C., Salari, R. C., Saxena, D., Davidson, L., O'Toole, G. A., Moore, J. H., . . . Hibberd, P. L. (2012). Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97(6), F456-462. doi:10.1136/fetalneonatal-2011-301373
- Mayer, E. A., Savidge, T., & Shulman, R. J. (2014). Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 146(6), 1500-1512. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.037
- MetaHIT. ([accessed on 2 November 2020]). Available online: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/metahit/>.
- Miller, I. (2010). The mind and stomach at war: stress and abdominal illness in Britain c.1939-1945. *Med Hist*, 54(1), 95-110. doi:10.1017/s0025727300004336
- Naomi, R., Embong, H., Othman, F., Ghazi, H. F., Maruthey, N., & Bahari, H. (2021). Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Nutrients*, 14(1). doi:10.3390/nu14010020
- Netter, F. H. (2014). *Atlas of human anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference. com Access with full downloadable image Bank: Elsevier health sciences.*
- Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2011). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*, 23(3), 255-264, e119. doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x
- Raybould, H. E. (2010). Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Auton Neurosci*, 153(1-2), 41-46. doi:10.1016/j.autneu.2009.07.007
- Sampson, T. R., Challis, C., Jain, N., Moiseyenko, A., Ladinsky, M. S., Shastri, G. G., . . . Mazmanian, S. K. (2020). A gut bacterial amyloid promotes alpha-synuclein aggregation and motor impairment in mice. *Elife*, 9. doi:10.7554/eLife.53111
- Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., . . . Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480 e1412. doi:10.1016/j.cell.2016.11.018

- Shaaban, S. Y., El Gendy, Y. G., Mehanna, N. S., El-Senousy, W. M., El-Feki, H. S. A., Saad, K., & El-Asheer, O. M. (2018). The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci*, 21(9), 676-681. doi:10.1080/1028415X.2017.1347746
- Song, W., Zhang, M., Teng, L., Wang, Y., & Zhu, L. (2022). Prebiotics and probiotics for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Med Microbiol*, 71(4). doi:10.1099/jmm.0.001510
- Sun, J., Li, H., Jin, Y., Yu, J., Mao, S., Su, K. P., . . . Liu, J. (2021). Probiotic *Clostridium butyricum* ameliorated motor deficits in a mouse model of Parkinson's disease via gut microbiota-GLP-1 pathway. *Brain Behav Immun*, 91, 703-715. doi:10.1016/j.bbi.2020.10.014
- Sun, M. F., Zhu, Y. L., Zhou, Z. L., Jia, X. B., Xu, Y. D., Yang, Q., . . . Shen, Y. Q. (2018). Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF-alpha signaling pathway. *Brain Behav Immun*, 70, 48-60. doi:10.1016/j.bbi.2018.02.005
- Suzuki, A., Ito, M., Hamaguchi, T., Mori, H., Takeda, Y., Baba, R., . . . Ohno, K. (2018). Quantification of hydrogen production by intestinal bacteria that are specifically dysregulated in Parkinson's disease. *PLoS One*, 13(12), e0208313. doi:10.1371/journal.pone.0208313
- Van Leeuwenhoek, A., & Palm, L. (1989). *Collected Letters of Antoni Van Leeuwenhoek*: CRC Press.
- Whytt, R. (1765). Observations on the nature, causes, and cure of those disorders which have been commonly called nervous hypochondriac, or hysteric, to which are prefixed some remarks on the sympathy of the nerves: T. Becket&P. du Hondt.
- Yarandi, S. S., Kulkarni, S., Saha, M., Sylvia, K. E., Sears, C. L., & Pasricha, P. J. (2020). Intestinal Bacteria Maintain Adult Enteric Nervous System and Nitrergic Neurons via Toll-like Receptor 2-induced Neurogenesis in Mice. *Gastroenterology*, 159(1), 200-213 e208. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.050
- Yuan, P. Q., & Tache, Y. (2017). Abdominal surgery induced gastric ileus and activation of M1-like macrophages in the gastric myenteric plexus: prevention by central vagal activation in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 313(4), G320-G329. doi:10.1152/ajpgi.00121.2017
- Zhao, Z., Ning, J., Bao, X. Q., Shang, M., Ma, J., Li, G., & Zhang, D. (2021). Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. *Microbiome*, 9(1), 226. doi:10.1186/s40168-021-01107-9



BÖLÜM 2

Pestisitlerin Sağlığa Etkileri

Dilek Kuzay Aksoy¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-1460-9883

Giriş

Pestisit kullanımı tarım alanlarında ürün verimliliğini önemli ölçüde artırması açısından önemlidir. Ancak pestisitler, çevreyi kirleterek insan ve hayvan zehirlenmesine neden olmaktadır. İnsanlar pestisitlere, çevrede kirlenmiş gıdaları yutma yoluyla, mesleki maruziyet nedeniyle, dermal temas ve solunum yoluyla maruz kalırlar.

Organofosforlu insektisitlerin kullanımlarının kısıtlanması ve piretroidlerin genel tüketici pazarından kolayca ulaşılabilmesi nedeniyle piretroidlere maruziyet artmıştır. Piretroidler satılan en önemli pestisit sınıflarından biridir. Piretroidler, piretrinlerin sentetik türevleridir. Piretrinler *Chrysanthemum cinerariaefolium* çiçeklerinden elde edilen doğal maddenin toksik bileşenleridir. Piretroid insektisitler çevrede daha az kalıcıdır, memeliler ve kuşlar için toksiktir (Saoudia vd., 2017; Ahlam vd., 2022).

Bu bileşikler böcek ve memeli nöronlarındaki voltaj kapılı sodyum kanallarının kinetiğini değiştirir. Kanal inaktivasyonunu ve açılma süresini değiştirerek nöronal aktivitede dengesizliğe ve oksidatif strese neden olur. Bu değişiklikler beyin gelişimini etkiler.

Piretroidler, yapılarına, voltaj kapılı sodyum kanallarının üzerindeki etkilere ve klinik etkilerine göre tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılır;

Tip I piretrinler: α -siyano grubu içermez, voltaj kapılı sodyum kanallarının uzun süreli açılmasını sağlar ve periferik sinirlerde tekrarlayan nöronal deşarjlar üretir, bu da klinik olarak titreme (T sendromu) olarak kendini gösterir.

Tip II piretrinler: α -siyano grubu içerir, tekrarlayan deşarj olmaksızın sinir zarının kalıcı depolarizasyonuna yol açan, voltaj kapılı sodyum kanallarının inaktivasyonunda daha uzun bir gecikmeye neden olur. Koreoatetoz ve tükürük sendromuna neden olarak merkezi sinir sistemi fizyolojisini bozabilir.

Aslında, tip I sendromu periferik sinirleri, tip II merkezi sinir sistemini etkiler. Tip I piretroidler, tip II'ye kıyasla memeliler için daha az toksiktir. Bazı piretroidler hem tükürük sendromuna hem de titremeye neden olabilir ve tip I/II olarak sınıflandırılır (Souza vd., 2022).

Deltametrin

Deltametrin (DM) tip II piretroid olarak sınıflandırılır. Tarımda mahsulleri artırmak için yaygın olarak kullanılan pestisitler arasındadır.

DM, voltaj kapılı sodyum kanalları üzerindeki etkisine ek olarak kalsiyum ve potasyum kanalları, glutamat reseptörlerinin, γ -amino bütirik asit alt tip A reseptörlerini (GABA-A) ve nikotinik asetilkolin reseptörlerini de etkileyerek konvülsiyona yol açar.

Piretroidler arasında, DM hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sistemi etkileri en güçlü olanıdır ve yaygın kullanılması nedeniyle, DM maruziyeti artmıştır.

İnsanlarda akut maruziyet gastrointestinal, kardiyovasküler, solunum, hematolojik, üreme, üriner ve sinir sistemlerinde sorunlara neden olabilir ve hatta ölüme yol açabilir (Souza vd., 2022).

Beyin, pestisitlerden en çok zehirlenen organdır. Çalışmalar, deltametrinin Parkinson, Alzheimer hastalığı, gelişimsel eksiklikler ve öğrenme güçlükleri gibi nörodejeneratif bozukluk riskini artırdığını göstermiştir (Nieradko-Iwanicka vd., 2015; Mani, Asha ve Sadiq, 2014; ve Mani ve Sadiq, 2014).

Ayrıca karaciğer ve böbrek de pestisitlerden oldukça etkilenir. Karaciğerin DM metabolizmasının ana yeri olması ve böbreğin bir atılım organı olması nedeniyle daha fazla metabolit konsantrasyonu biriktirdiği bulunmuştur (Abdel-Daim, Abuzead ve Halawa, 2013; Abdel-Daim, Abdelkhalek ve Hassan, 2015; Abdelkhalek, Ghazy ve Abdel-Daim, 2015).

Piretroidlerin nörotoksik etkisinin temel mekanizmasının nöron zarının iyon kanalları üzerindeki etkisi olduğu düşünülmektedir ancak nörotoksikliğin altında yatan başka etkileri de olabilir.

Deltametrin'in Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

Oksidatif stresin indüksiyonu, deltametrin toksisitesinin ana mekanizmalarından biridir.

Reaktif oksijen türleri (ROS) sürekli olarak oluşur ve bunların oluşumu pestisitler gibi mesleki kimyasallara maruz kalma ile artar. Oksidatif stres, ROS ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıdır. Artan miktarda ROS proteinlere, lipitlere, DNA'ya ve metabolizmaya zarar verebilir ve bu da ateroskleroz, hipertansiyon, nörodejenerasyon ve kanser gibi birçok patolojiye neden olur. Çalışmalar, memelilerde piretroidlerin beyin, karaciğer, böbrek ve eritrositlerde hızlı bir şekilde metabolize edildiğini ve oksidatif strese neden olarak hasar verdiğini göstermiştir. (Sankar, Telang ve Manimaran, 2012; Saoudia vd., 2017)

Normal koşullar altında ROS, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler

tarafından nötralize edilir. ROS üretimi antioksidan kapasitesini aştığında, enzimatik antioksidan moleküller, yani CAT, SOD, GR, GPx ve glutatyon-s-transferaz ve indirgenmiş glutatyon ve toplam tiyol gibi enzimatik olmayan antioksidan moleküllerin DM maruziyetinden önemli ölçüde etkilendiği gösterilmiştir (Saoudia vd., 2017).

Bu bağlamda, insanlar ve çiftçiler doğrudan veya dolaylı olarak pestisitler ile sürekli temas halindedir ve bu da potansiyel insan sağlığı sorunlarını artırır.

Deltametrin'in Tirozin Hidroksilaz Enzimine Ve Dopamin Sentezine Etkisi

Tirozin hidroksilaz, Dopamin sentezi için gerekli bir enzimdir. Literatürdeki çalışmalar DM'nin Tirozin hidroksilaz enzimini ve Dopamin miktarını etkilediğini bildirmektedir. Yaşamın erken döneminde piretroid maruziyetinin, epigenetik değişikliklere neden olduğunu ve beyin striatumunda dopamin seviyelerini düşürdüğü belirlenmiştir (Mekircha vd., 2023).

Başka bir çalışmada ise, DM'nin haftada bir kez olmak üzere toplam üç hafta boyunca intranazal uygulanmasının yeni nesne tanıma görevi ve bağlamsal koşullu korku paradigmalarında hafıza eksikliklerine yol açabileceği gösterilmiştir. Hem substantia nigra pars compacta'da (SNpc) hem de ventral tegmental alanda (VTA) tirozin hidroksilaz enzimi immünoreaktivitesinde azalma olduğu görülmüştür (Souza ve ark., 2018).

Ayrıca, DM'nin MSS üzerindeki doğrudan etkilerini inceleyen bir çalışmada, intraserebroventriküler (i.c.v.) uygulama yolu değerlendirilmiştir. DM'nin i.c.v. infüzyonunun SNpc ve VTA'da TH immünoreaktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Araştırmacılar buna bağlı olarak lokomotor aktivitenin arttığını ve hafıza bozukluğunun indüklendiğini bildirmişlerdir (Souza ve ark., 2020).

Bu tür TH analiz çalışmaları, DM'nin dopaminerjik yol üzerinde bir etkiye sahip olduğunu doğrulamaktadır.

Deltametrin'in Glutamaterjik Etkisi

AMPA ve NMDA, Glutamat reseptörleridir. Özellikle NMDA reseptörleri öğrenme ve hafıza oluşumu için önemlidir. NMDA reseptörlerinin 3 alt birimi vardır: NR2A, NR2B ve NR2C. NR2A aktivasyonu uzun süreli depresyon (LTD)'u ve NR2B aktivasyonu uzun dönem potansiyalizasyon (LTP)'u destekler (Yashiro ve Philpot, 2008). Çalışmalarda DM maruziyeti ile daha yüksek NMDA-NR2A seviyelerinin görülmesi DM'nin LTD'yi desteklediği bildirilmiştir. (Pitzer, Williams ve Vorhees, 2021).

Deltametrin'in JAK2/STAT3 Sinyal Yolu Üzerine Etkisi

JAK/STAT yolu, hücre zarından çekirdeğe hızla sinyaller taşıyan ve inflammatuar serebral yanıtı düzenleyen baskın bir yoldur. Normal koşullar altında, JAK'lar sitoplazmada inaktif bir formda bulunur. Sitokin, interferon ve interlökin, tip I/II sitokin reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma, JAK proteinlerinin aktivasyonuna yol açar. Aktifleştirilmiş JAK, STAT için yerleştirme noktaları oluşturarak STAT proteinini fosforile edebilir. Fosforile edilmiş STAT proteinleri sitoplazmadan çekirdeğe taşınır. Çekirdekte, aktifleştirilmiş STAT'lar DNA dizilerine bağlanarak hedef genleri düzenler. JAK-STAT yolunun düzensizliği, bir dizi nörodegeneratif hastalık, kanser, iskemi, epilepsi, anjiyogenez ve beyin iltihabı ile bağlantılıdır.

DM'nin sıçanlarda proinflammatuar sitokinler olan IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Bu faktörler, bölgesel inflammatuar reaksiyonu başlatmak için JAK/STAT3 yolunu aktive ederler. Araştırmacılar DM maruziyetine bağlı artan JAK-STAT ekspresyonundaki artışın beyin nörodejenerasyonuna neden olduğunu göstermiştir (Khalifa vd., 2022).

Deltametrin'in Monoamin Oksidaz (MAO) Üzerine Etkisi

MAO, presinaptik nöronların mitokondriyal zarında bulunur. MAO, amino grubunun oksidatif olarak uzaklaştırılması yoluyla amin nörotransmitterleri dopamin, noradrenalin ve serotoninin katabolizmasından sorumludur ve hücre dışı konsantrasyonlarını düzenler. Çalışmalar, DM uygulamasının MAO seviyesinde önemli bir yükselmeye yol açtığını bildirmişlerdir. Yüksek MAO aktivitesinin, biyojenik aminleri azalttığını ve hidrojen peroksit seviyesini artırarak oksidatif strese neden olduğunu bildirmişlerdir. Artan oksidatif stres hücre zarı yıkımına ve ölümüne yol açmaktadır. MAO enzim aktivitesindeki artış ve nörotransmitter azalması, lokomotor aktiviteyi ve agresif davranışların artmasına ayrıca öğrenme eksikliklerine neden olmuştur (Khalifa vd., 2022).

Deltametrin'in Asetilkolin Esteraz (AChE) Aktivitesi Üzerine Etkisi

AChE, kolinerjik yollarda nörotransmitter asetilkolinin (ACh) kolin ve asetata hızlı hidrolitik metabolizmasından sorumlu ana enzimdir. AChE aktivitesinin ölçümü, çevre bilimleri ve toksikolojinin sinir sistemi üzerindeki etkileri için en yaygın kullanılan biyobelirteçlerden biridir. ACh üretimindeki azalma veya bozunmadaki artış hafıza bozukluklarına, konsantrasyon eksikliğine ve unutkanlığa neden olmaktadır. Çalışmalar DM'ye maruz kalan sıçanlarda AChE aktivitesinde önemli bir artış olduğunu bildirmektedir. Bu artış, öğrenme verimliliğinde azalma

ve bozulmuş hafıza gibi nörodavranışsal bir değişime neden olmuştur (Khalifa vd., 2022).

Deltametrin'in Erken Yaş Maruziyetindeki Etkileri

Çocuklar çevreleriyle yetişkinlerden daha fazla temas halindedir. Ayrıca yetişkinlere göre daha fazla el-ağız davranışı gösterirler. Bu yüzden pestisitlere daha duyarlıdırlar. Ayrıca çocukları pestisitlere karşı daha duyarlı yapan bazı yapısal farklılıklar da bulunmaktadır. Örneğin kan beyin bariyeri daha az olgundur ve metabolize edici enzimleri yeterince olgunlaşmamıştır, bu yüzden yetişkinlerden daha yavaş temizlenme oranlarına sahiptir. Çocuklar ayrıca zararlı bileşikleri hapsedecek daha az vücut yağına sahiptir. Plazma proteinlerinin de daha az olması nedeniyle zararlı bileşikler daha az bağlanır ve dolaşımda daha fazla serbest formda bileşik dolaşır. Yetişkin çağıdaki beyin ile karşılaştırdığımız zaman çocuklarda devam eden beyin gelişimi, çoğalma, göç, sinaptogenez, gliogenez, apoptoz ve miyelinleşme süreçleri beyin bozulmasına daha yatkın süreçlerdir. Bu aşamalardan herhangi birinde toksik maddeler tarafından bozulma meydana gelmesi gelişimsel süreçleri etkilemektedir. Bu hassasiyet organogenez sırasında başlar; fetal dönemden doğuma kadar uzanır; ve doğum sonrası çocukluk, ergenlik ve beyin tam olarak geliştiğinde insanlarda erken yetişkinliğe kadar devam eder (Mekircha vd., 2023).

Pestisit maruziyeti ile nöronal hasar arasındaki bağlantı hakkındaki endişeler artmaktadır. Epidemiyolojik kanıtlar, piretroidlere maruz kalmanın redoks sisteminin bozulması ve nörodejenerasyonun gelişmesi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (Graaf vd., 2022; Mohammadi vd., 2019).

Çeşitli beyin bölgelerindeki Lewy cisimciklerinde fibriller α -sinüklein proteininin anormal büyümesine neden olabilir. Ayrıca, bazı piretroidler kan-beyin bariyerini geçebilir ve mitokondriyal disfonksiyona ve oksidatif hasara ve ayrıca α -sinüklein agregasyonuna neden olabilir (Pitzer, Williams ve Vorhees, 2021).

Gelişen sinir sisteminin çevresel kimyasallara karşı hassasiyeti öncelikle maruziyet süresiyle doğru orantılı olarak artar. Eğer organın gelişimi sırasında maruziyet varsa bu hassasiyet hızlanır. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar bu sonucu desteklemektedir (Pitzer, Williams ve Vorhees, 2021). Sıçanlarda, sinirsel gelişim gebeliğin ikinci haftasından itibaren başlar ve doğum sonrası 21. güne kadar devam eder. Bu nedenle, bu dönem zararlı çevresel maruziyete karşı duyarlı dönemdir. Literatürden elde edilen kanıtlar, sıçanlarda erken yaşam piretroid maruziyetinin hipokampus üzerinde uzun vadeli olumsuz etkilere neden olduğunu göstermektedir. Örneğin, uzun vadeli hafıza depolaması ve sinapsların gelişiminin bozulmasına neden olur (Mekircha vd., 2023; Nasuti vd., 2014)).

Çocukluk çağında piretroid maruziyeti ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu ve büyüme geriliği dahil olmak üzere nöro-gelişimsel bozukluklar arasında ilişki olduğunu bildiren epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır (Pitzer, Williams ve Vorhees, 2021). İnsanlardaki kanıtlarına rağmen, potansiyel mekanizmaları belirlemek için klinik öncesi gelişim modellerinde uzun vadeli pestisit etkileri üzerine çok az çalışma vardır (Aziz vd., 2001; Pitzer, Williams ve Vorhees, 2021). Pestisit zehirlenme mekanizması hakkında çok şey bilinmesine rağmen, uzun vadeli etkilerin olası mekanizmaları hakkında çok az şey bilinmektedir.

Çocuklarda pestisit maruziyeti ile otizm spektrum bozukluğu ve büyüme geriliği arasında bir ilişki olup olmadığını incelemek için Çocukluk Otizmi Genetik ve Çevre Riskleri projesi planlanmıştır. Kaliforniya'nın bölgesel pestisit kullanım veritabanından belirlenen pestisit uygulama yerleri ile katılımcılarının hamilelik sırasında maruz kalan ve maruz kalmayan kadınların yaşadığı yerleşim yerlerine yakınlığı incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda gebe kalma öncesi ve üçüncü trimesterde pestisit maruziyeti ile otizm spektrum bozukluğu yaygınlığının artması arasında bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca araştırmacılar üçüncü trimester pestisit maruziyeti ile büyüme geriliği yaygınlığı arasında bir ilişki olduğunu da belirlemişlerdir.

Deltametrin'in Beyin Ve Davranış Üzerindeki Etkileri

Çevre koruma ajansı pestisitlerin insan maruziyetini çocuklarda 3,0 µg/kg/gün ve yetişkinlerde 0,6 µg/kg/gün olduğunu bildirmektedir (EPA, 2015).

DM için akut diyet maruziyeti 10 µg/kg/gün referans doz olarak kabul edilmektedir. Bu dozlar, davranışsal ve bilişsel bozukluklar bulan hayvan çalışmalarında kullanılanlardan daha düşüktür, ancak sıçanlar DM'yi insanlardan çok daha hızlı metabolize eder ve temizler, bu nedenle uygulanan doz karşılaştırmaları anlamlı değildir. Bu nedenle hayvan çalışmalarında kullanılan doz ile insanlar üzerindeki etkiyi karşılaştırmak mümkün değildir. Çalışmalar yetişkin kemirgenlerin pestisit maruziyetinin, nörotoksositeye yol açmayan dozlarda lokomotor aktiviteyi değiştirdiği ve çeşitli davranış bozukluklarına neden olduğunu göstermişlerdir. Bilişsel etkilere ilişkin veriler daha sınırlıdır. DM'ye maruz kalan yetişkin farelerin Morris su labirentinde su altında kalmış bir platformu bulma süresi gecikmiştir (Hossain vd., 2015). Bebeklik döneminde DM'ye maruz kalan fareler yetişkin dönemde test edildiklerinde lokomotor aktivitede artış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (Eriksson ve Fredriksson, 1991). Doğumdan itibaren 6 hafta boyunca DM'ye maruz kalan farelerin lokomotor aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (Richardson vd., 2015). Ancak, sadece gebelik sırasında DM'ye

maruz bırakılan sıçanlardan doğan yavruların yetişkinlikte lokomotor aktivitesinde azalma olduğu görüldü (Johri vd., 2006). Bu nedenle DM'nin lokomotor aktivite üzerindeki etkisi, maruz kalma yaşına, doza ve test yapıldığı yaşa bağlı olduğu ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak Deltametrin'in insanlarda maruziyetinin gastrointestinal, kardiyovasküler, solunum, hematolojik, üreme, üriner ve sinir sistemlerini olumsuz etkilediği ve hatta ölüme yol açabildiği bilinmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar Deltametrin'in bilişsellik ve davranış üzerinde de olumsuz etkiler gösterdiğini desteklemektedir. Bu davranışların hangi mekanizmayla değiştiği henüz kesinlik kazanmamış olsa da dopaminerjik ve glutamaterjik yolların dahil olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abdel-Daim MM, Abuzead SM, Halawa SM. (2013). Protective role of *Spirulina platensis* against acute deltamethrin-induced toxicity in rats, *PLoS One*, 8: 72991.
- Abdel-Daim MM, Abdelkhalek NK, Hassan AM. (2015). Antagonistic activity of dietary allicin against deltamethrin-induced oxidative damage in freshwater Nile tilapia; *Oreochromis niloticus*, *Ecotoxicol. Environ*, 111: 146152.
- Abdelkhalek NK, Ghazy EW, Abdel-Daim MM. (2015). Pharmacodynamic interaction of *Spirulina platensis* and deltamethrin in freshwater fish Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*: impact on lipid peroxidation and oxidative stress, *Environ. Sci. Pollut. Res*, 22: 3023–3031.
- Aziz MH, Agrawal AK, Adhami VM, Shukla Y, Seth PK. (2001). Neurodevelopmental consequences of gestational exposure (GD14-GD20) to low dose deltamethrin in rats. *Neurosci, Lett*300(3): 161–165.
- EPA, 2015. Deltamethrin: Human Health Risk Assessment for the Proposed Use of Deltamethrin as a Mosquito Adulticide Over Agricultural Crops. DP No. D417556, in: Prevention, O.o.C.S.a.P (Ed.). Washington, DC.
- Eriksson P, Fredriksson A. (1991). Neurotoxic effects of two different pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on immature and adult mice: changes in behavioral and muscarinic receptor variables. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 108(1): 78–85.
- Graaf L, Boulanger M, Bureau M, Bouvier G, Meryet-Figuire M, Tual S, Baldi I. (2022). Occupational pesticide exposure, cancer and chronic neurological disorders: A systematic review of epidemiological studies in greenspace workers. *Environ. Res*, 203: 111822.
- Hossain MM, DiCicco-Bloom E, Richardson JR. (2015). Hippocampal ER stress and learning deficits following repeated pyrethroid exposure. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 143(1): 220–228.
- Johri A, Yadav S, Singh RL, Dhawan A, Ali M, Parmar D. (2006). Long lasting effects of prenatal exposure to deltamethrin on cerebral and hepatic cytochrome P450s and behavioral activity in rat offspring. *Eur. J. Pharmacol*, 544(1–3): 58–68.
- Khalifa AG, Moselhy WA, Mohammed HM, Khalil F, Shaban M, El-Nahass S, Al-Muzafar HM, Amin KA, and Abdou KA. (2022). Deltamethrin and Its Nanoformulations Induce Behavioral Alteration and Toxicity in Rat Brain through Oxidative Stress and JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Toxics*, 10: 303.
- Mani VM, Sadiq AMM. (2014). Naringin modulates the impairment of memory, anxiety, locomotor, and emotionality behaviors in rats exposed to deltamethrin; a possible mechanism association with oxidative stress acetylcholinesterase and ATPase, *Biomed. Prevent Nutr*, 4: 527–533.
- Mani VM, Asha S, Sadiq AMM. (2014). Pyrethroid deltamethrin-induced developmental neurodegenerative cerebral injury and ameliorating effect of dietary glycoside naringin in male wistar rats, *Biomed. Aging Pathol*, 4: 1–8.

- Mekircha F, Fedeli D, Nasuti C, Kecies H, Gabbianelli R and Bordoni L. (2023). Early-Life Exposure to Commercial Formulation Containing Deltamethrin and Cypermethrin Insecticides Impacts Redox System and Induces Unexpected Regional Effects in Rat Offspring Brain. *Antioxidants*, 12: 1047.
- Mohammadi H, Ghassemi-Barghi N, Malakshah O, Ashari S. (2019). Pyrethroid exposure and neurotoxicity: A mechanistic approach. *Arh. Hig. Rada Toksikol*, 70: 74–89.
- Nasuti C, Fattoretti P, Carloni M, Fedeli D, Ubaldi M, Ciccocioppo R, Gabbianelli R. (2014). Neonatal exposure to permethrin pesticide causes lifelong fear and spatial learning deficits and alters hippocampal morphology of synapses. *J. Neurodev. Disord*, 6: 1–11.
- Nieradko-Iwanicka B, Borzecki A. (2015). Subacute poisoning of mice with deltamethrin produces memory impairment reduced locomotor activity, liver damage and changes in blood morphology in the mechanism of oxidative stress, *Pharmacol. Rep*, 67: 535–541.
- Pitzer EM, Williams MT, Vorhees CV. (2021). Effects of Pyrethroids on Brain Development and Behavior: Deltamethrin. *Neurotoxicol Teratol*, 87: 106983.
- Rice D, Barone S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: Evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect*, 108: 511–533.
- Richardson JR, Taylor MM, Shalat SL, Guillot TS, Caudle WM, Hossain MM, Mathews TA, Jones SR, Cory-Slechta DA, Miller GW. (2015). Developmental pesticide exposure reproduces features of attention deficit hyperactivity disorder. *Faseb*, 29(5): 1960–1972.
- Sankar P, Telang AG, Manimaran A. (2012). Protective effect of curcumin on cypermethrin-induced oxidative stress in Wistar rats, *Exp. Toxicol. Pathol*, 64: 487–493.
- Saoudia M, Badraouib R, Bouhajjac H, Ncira M, Rahmounib F, Gratiid M, Jamoussid K, Feki AE. (2017). Deltamethrin induced oxidative stress in kidney and brain of rats: Protective effect of *Artemisia campestris* essential oil. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94: 955–963.
- Souza MF, Medeiros KA, Lins LC, Bispo JM, Gois AM, Santos ER, Almeida-Souza TH, Melo JE, Franco HS, Silva RS, Pereira-Filho EA, Freire MAM, Santos JR. (2022). Motor, memory, and anxiety-like behavioral impairments associated with brain-derived neurotrophic factor and dopaminergic imbalance after inhalational exposure to deltamethrin. *Brain Research Bulletin*, 181: 55–64.
- Yashiro K, Philpot BD. (2008). Regulation of NMDA receptor subunit expression and its implications for LTD, LTP, and metaplasticity. *Neuropharmacology*, 55(7): 1081–1094.



BÖLÜM 3

Karaciğerin Metabolik İşlevleri

Ecem Ersungur¹ & Gökhan Cesur²

¹ Öğr. Gör., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Söke Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Evde Hasta Bakım Programı, Orcid: 0000-0002-3240-7177

² Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-6943-7521

Giriş

İnsan vücudundaki en büyük organ olan karaciğer, insanlarda yaklaşık 1,5 kilogram olup, vücut ağırlığının %2'sini oluşturur. Bu hayati organın işlevsel birimi "karaciğer lobülü" olarak geliştirilmiş silindirik yapılara sahiptir, her bir lobül birkaç milimetre uzunluğunda ve 0,8-2 mm'dir (Deepak vd., 2015). Karaciğer lobülleri, hepatik venler, vena kavaya boşalan bir santral ven ve etrafındaki yapılardan oluşur. Lobül, santral venden etrafa doğru uzanan hepatik hücresel plaklardan yapıldır. Bu karmaşık yapı tek bir organ olmasına rağmen birbirine bağlı birçok hayati işlevi yerine getirir. Bu özellikler arasında kanın filtrasyonu ve özellikleri, antioksidanlar, protein, yağ, hormon ve yabancı kimyasalların metabolize edilmesi, safra üretimi, vitamin ve demir oluşumu ile pıhtılaşmanın yapısal olarak yer alması sağlanır. Tüm bu işlevlerde görülen sorun, hastalık anormalliklerinde birçok fonksiyonun aynı anda birden fazla olması, bu organın vücut için ne kadar kritik bir role sahip olduğu göstermektedir (Karıncaoğlu, 2009).

Karaciğer, yüksek metabolizma hızına sahip hücrelerden oluşan ve kimyasal açıdan oldukça aktif bir organ olarak önemli bir işlev üstlenir. Bu hücreler, çeşitli metabolik sistemlerin bir araya geldiği bir ortam oluşturarak substrat ve enerji paylaşımında bulunurlar. Karaciğer, vücutta birçok önemli maddeyi sentezleyip işler; bu maddeler, vücudun diğer bölgelerine taşınarak çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynar (Pratt, 2016).

Karaciğerde gerçekleşen metabolik işlevler, sindirim, detoksifikasyon, enerji depolama ve hormonal denge gibi birçok önemli süreci içerir. Örneğin, karaciğer glikozun depolanması ve serbest bırakılmasında kritik bir rol oynar; bu, kan şekerinin düzenlenmesine yardımcı olur. Ayrıca, yağ asitlerinin metabolizması ve kolesterol sentezi gibi lipidlerle ilgili işlemler de burada gerçekleştirilir (Erbaş, 1996).

Bunların yanı sıra, karaciğer çeşitli toksinlerin ve atık ürünlerin detoksifikasyonunda da önemli bir görev üstlenir. Alkol, ilaçlar ve diğer zararlı maddelerin metabolize edilmesi, karaciğerin bu konudaki işlevlerinin başında gelir. Karaciğerin, protein sentezi gibi önemli işlevleri de bulunmaktadır; örneğin, albümin ve koagülasyon faktörleri gibi plazma proteinlerinin sentezi bu organ aracılığıyla gerçekleşir.

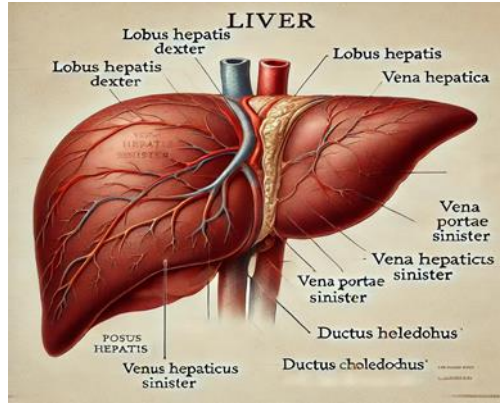
Bu nedenle, karaciğerdeki metabolik reaksiyonlar, biyokimya biliminin kapsamlı bir şekilde incelenmesine neden olmuştur. Karaciğerin işlevlerini anlamak, hem sağlıklı bir vücut için gerekli olan temel süreçleri kavramamıza yardımcı olur hem de çeşitli hastalıkların, özellikle karaciğerle ilgili bozuklukların anlaşıl-

masına ışık tutar. Bu bağlamda, karaciğerdeki spesifik metabolik işlevlerin detaylı bir şekilde incelenmesi, fizyolojik aktivitelerin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır (Kleiner,2005).

2. Genel Bilgiler

2.1.Karaciğer

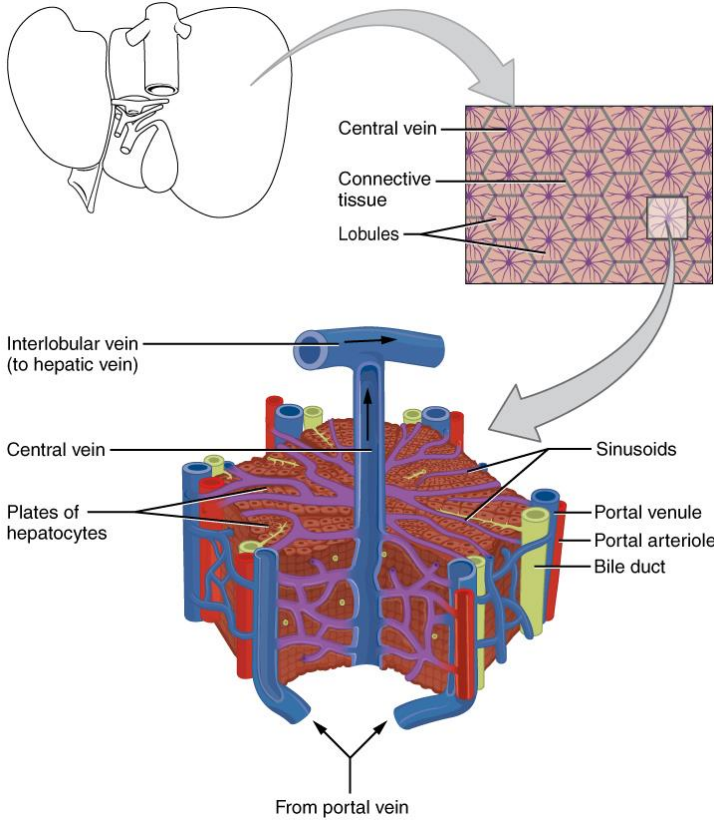
Yetişkinlerde 1500 gram ağırlığındadır. Karın boşluğunun üst tarafında, diaphragmanın altında yer alır. Lobus hepaticus dexter, lobus hepaticus sinister, lobus quadratus ve lobus caudatus olmak üzere 4 lobdan oluşur (Couinaud, 1999).



Resim 1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, fonksiyonel birim olan lobüllerden meydana gelir (Resim 2). Her biri beş veya altı köşeli bu lobüllerin çapı yaklaşık 1 mm olup, insan karaciğerinde sayıları 100.000'e ulaşabilir (Kuran, 1983). Hepatosit adı verilen karaciğer hücreleri, lobülün merkezinde yer alan bir merkezi venin (vena centralis) etrafında düzenlenmiştir. Her lobülün köşesinde, portal alan olarak adlandırılan, portal ven, hepatik arter, safra kanalı ve sinir dallarından oluşan bir kompleks bulunur. Hepatositler, lobül boyunca radyal olarak dizilir ve aralarında sinüzoid adı verilen ince kan kanalları bulunur. Bu sinüzoidler, portal ven ve hepatik arterden gelen kanı taşır. Kan, portal alandaki damarlar aracılığıyla sinüzoidlere akar ve merkez vene ulaşır, oradan da hepatik ven aracılığıyla lobülden çıkar. Sinüzoidlerin duvarları endotel hücreleri ile kaplıdır. Ayrıca, bu yapının içinde yıldız şeklindeki retikuloendotelial fagositik hücreler, yani Kupffer hücreleri bulunur. Kupffer hücreleri, makrofaj özellikleriyle mikroorganizmaları, hücre enkazlarını ve hasarlı kan hücrelerini temizleyerek vücudun savunma sistemine katkıda bulunur (Townsend vd., 2001) . Karaciğerin "kapısı" olarak bilinen porta hepatis, kaudat ve kuadrat lobları arasında yer alır. Bu bölgeden karaciğere kan damarları,

sinirler ve lenf damarları girip çıkar. Hepatik arter, aortadan çıkan celiac arterin bir dalı olup, karaciğere oksijen açısından zengin kanın %20-30'unu sağlar. Portal ven ise, gastrointestinal sistemden topladığı venöz kanı karaciğere getirir. Karaciğere gelen kanın büyük kısmı (%70-80) bu damar aracılığıyla gelir ve bu kan, bağırsaklardan emilen besinleri taşır (Norton vd., 2000). Karaciğerden toplanan kan, hepatic ven aracılığıyla inferior vena kavaya boşaltılır (Blachier vd., 2013).



Resim 2. Karaciğer lobüller yapısı (Markus Karlsson, 2019).

2.2.Karaciğerin Görevleri

Karaciğer birçok farklı işlevi bulunan ve canlılık için oldukça önemli fonksiyonları yerine getiren tek bir organdır. İşlevleri birbiri ile bağlantılıdır. Karaciğerin fizyolojik işlevlerine bakacak olursak ilk olarak metabolizmada rol oynar (Piñeiro-Carrero ve Piñeiro, 2004). Karaciğer, vücudun enerji gereksinimlerini

karşlamak için glikojen sentezi, glikojen depolaması ve glukoneogenez gibi metabolik süreçleri yürütürken, aynı zamanda yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasını dengelemektedir. İkinci olarak detoksifikasyonda rol oynar. Detoksifikasyon görevi ile kan ve diğer vücut sıvılarındaki toksinleri ve zararlı maddeleri temizler. Bu süreçte, toksinlerin daha az zararlı bileşenlere dönüştürülmesi veya vücuttan atılması sağlanır. Üçüncü olarak safra düzenleme ve vücut sıvılarını koruma gibi önemli işlevlere sahiptir. Bunların dışında kandaki kolesterol düzeyini düzenleme rolüne sahiptir (Pugh vd.,1973). Depolama görevi vardır. A, D, E, K ve B12 gibi vitaminleri, minarel, glikojen gibi besin maddelerinin depolanmasını sağlar. Bağışıklık sisteminde önemli rol oynar (Pratt, 2016). Tüm bu işlevlerinin birbiri ile bağlantılarını sağlayan bir organ olduğu için vücutta görülen anormalliklerde işlevler eşzamanlı bozulur (Kamath vd., 2001).

2.2.1.Karaciğerin Metabolik İşlevleri

Karaciğerin metabolik işlevleri, organizmanın enerji dengesi, besin metabolizması ve detoksifikasyon süreçlerinin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Örneğin vücutta dolaşan kanın kompozisyonunu ayarlama gibi önemli bir fonksiyonu vardır. Sindirim kanalının absorpsiyon yüzeylerinden alınan kanın tümü hepatik portal sistemle karaciğere gelir. Karaciğer hücreleri bu kanı hepatik venlerle sistemik dolaşıma aktarmadan önce absorbe edilmiş besinlerin fazlasını alırlar, depolarlar ve toksinleri uzaklaştırırlar (Berne vd., 2008; Giannini vd., 2005). Depolanan maddeler gerektiği zaman tekrar kana verilir. Yani vücudun diğer bölgelerine taşınacak birçok madde sentez edilir ve işlenir. Bu bağlamda karaciğer, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının temel regülatörü olarak işlev görür (Solhi vd., 2021; Karagül vd., 2000).

2.2.1.1.Karbonhidrat Metabolizması

Karbonhidrat metabolizmasında karaciğer, kan şekeri dengesinin korunmasında önemli bir organ olarak görev alır. Hepatositler, insülin ve glukagon hormonlarına yanıt vererek glukoz homeostazisini düzenler (Stockmann vd., 2009). Hücrelerin metabolizmasındaki metabolizmanın sürdürülebilmesi için glikoneoz, glikojenoliz ve glukoneogenez gibi mekanizmalar devreye girer (şekil1).

- **Glikoneoz:** Fazla glukoz, hepatositlerde glikojen şeklinde depolanır. Bu süreçte, insülinin içeriği tetiklenir ve kan glukozunun aşırı artışı engeller.
- **Glikojenoliz:** Depolanan glikojenin yıkılarak, hücrede glukoz oluşmasına glikojenoliz denir. Glikojen depoları glukozla dönüştürülür ve glukoz daha sonra enerji oluşturmak için kullanılır. Bu süreç, özellikle

açlık durumlarında veya egzersiz sırasında, glukagon hormonunun değişimi gerçekleşir.

Karbonhidratlar				
Niřasta	Glikoz	Sindirim	Maltoz	Glikoz
Sukroz	Glikoz ve fruktoz		Laktoz	Glikoz ve galaktoz
Monosakkaritler				
Solunum		CO ₂ +H ₂ O+Enerji		
Glikojenez		Glikojen		
Lipojeniz		Yağ		

Şekil 1. Gıdalardan alınan monosakkaritlerin enerji üretimi, glikojen deposu ve yağ üretiminde kullanımı

A. Büyük Miktarlarda Glikojen Depolama

Karaciğer, kandaki fazla glukozu glikojen olarak depolayarak glukoz dengesini sağlar. Yemek sonrası insülinin etkisiyle kanda yükselen glukoz, karaciğerde glikojen haline getirilir ve bu işlem, kan şekerinin aşırı artmasını engeller. Glikojen depolanması, karaciğerin gerektiğinde bu glikojeni glukozla dönüştürerek vücuda enerji sağlamasını mümkün kılar. Özellikle açlık veya artan enerji ihtiyacı (örneğin egzersiz sırasında) durumlarında, glikojen glukozla çevrilip kana verilir. Vücuttaki tüm hücrelerin glikojen depolama yeteneği vardır. Özellikle karaciğer hücreleri ağırlığının %5-8'i kadar glikojen depolayabilir. Monosakkaritlerin glikojen gibi fazla molekül ağırlığına sahip bir moleküle dönüşümü hücre içi sıvıda ozmotik basınçta önemli bir değişim oluşturmadığı için yüksek miktarda karbonhidrat depolanabilmektedir (Guyton ve Hall 2011).

B. Galaktoz ve Fruktozu Glikoza Çevirme

Karaciğer, sindirim sonrası absorbe edilen galaktoz ve fruktoz gibi monosakkaritleri glukozla dönüştürerek enerji metabolizmasına kazandırır. Özellikle fruktoz, fosforilasyon ve izomerizasyon süreçleriyle glukozla çevrilir. Bu sayede yalnızca glukoz değil, diyetle bulunan diğer şekerler de enerji kaynağı olarak kullanılabilir hale gelir (Murray vd., 2003; Guyton ve Hall 2011).

C. Glikoneogenez

Glikoneogenez, karaciğerin açlık durumunda veya enerji ihtiyacının karşılanamadığı koşullarda, glukoz dışı kaynaklardan (örneğin laktat, amino asitler ve gliserol) glukoz sentezlemesini sağlayan önemli bir metabolik süreçtir. Bu süreç, kanda glikozun açlık dönemlerinde bile normal düzeylerde kalmasına katkı sağlar ve özellikle beyin gibi glukozla bağımlı dokuların ihtiyaçlarını karşılar.

D. Karbonhidrat Metabolizmasının Ara Ürünlerinden Önemli Kimyasal Maddelerin Üretimi

Karaciğer, karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerini kullanarak çeşitli önemli biyomoleküllerin sentezini gerçekleştirir. Örneğin, pentoz fosfat yolu üzerinden riboz-5-fosfat gibi nükleotid sentezinde kritik rol oynayan bileşikler üretilir. Ayrıca, NADPH üretimi de bu süreçte yer alır ve yağ asidi ile steroid sentezi gibi anabolik reaksiyonlar için gereklidir. Karaciğer, bu ara ürünleri kullanarak hücresel enerji dengesini korur ve diğer dokuların işlevleri için gerekli biyomolekülleri sağlar.

E. Karaciğerin Glikoz Tamponlama İşlevi

Karaciğerin temel görevlerinden biri, kan şekerini düzenlemektir. Bu süreç, "glikoz tamponlama" olarak bilinir. Yemek sonrasında kan şekerinin hızla yükselmesiyle, sağlıklı bir karaciğer fazla glikozu kandan alır ve glikojen şeklinde depolayarak ani kan şekeri artışlarını önler. Kan glukoz düzeyleri düşmeye başladığında ise, karaciğer glikojeni parçalayarak tekrar glukozu serbest bırakır. Bu sayede kan şekeri seviyeleri dengede tutulur. Ancak karaciğerin bu işlevi bozulduğunda, yemek sonrası kan glukoz düzeyleri hızla yükselir ve normalin çok üstüne çıkabilir; bu da metabolik sorunlara neden olabilir (Berne vd., 2008).

2.2.1.2.Lipid Metabolizması

Vücudun tüm hücrelerinde yağ metabolizma işlevi yürütülse de bazı fonksiyonları karaciğer yapmaktadır. Karaciğerin yağ metabolizmasında birçok işlevi vardır. Bunlardan ilki fazla miktarda kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezidir. İkinci görevi karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi yapmaktır. Son olarak vücut işlevleri için enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonudur (Denli vd., 2013).

A.Kolesterol, Fosfolipit ve Lipoprotein Sentezi

Karaciğer büyük miktarda kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezler. Kolesterol, hücre zarlarının temel bileşenidir ve steroid hormonlarının, safra asitlerinin ve D vitamininin üretiminde kullanılır. Sentezlenen kolesterolün yaklaşık

%80'i safra tuzlarına dönüştürülerek safraya salgılanır; geri kalanı ise lipoproteinler aracılığıyla kan yoluyla tüm doku hücrelerine taşınır. Fosfolipitler, hücre zarlarının ve lipoproteinlerin temel bileşenleridir. Fosfolipitler de benzer şekilde sentezlenir ve lipoproteinler içinde diğer dokulara taşınır. Kolesterol ve fosfolipitler, hücre zarları, hücre içi yapılar ve hücresel işlevler için gerekli olan kimyasal maddelerin yapısında kullanılır. Karaciğer, lipoproteinleri (VLDL, LDL, HDL) sentezler. Bu lipoproteinler, lipidlerin (yağ asitleri ve kolesterol) kan dolaşımında taşınmasını sağlar. Lipoproteinler, lipidleri dokulara taşırken, aynı zamanda kolesterol ve fosfolipitlerin vücutta dağıtılmasını sağlar (Hull, 2011).

B.Karbonhidrat ve Proteinlerden Yağ Sentezi

Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşir ve bu yağlar, lipoproteinler aracılığıyla yağ dokusuna taşınarak depolanır. Karaciğer, fazla glukozu ve diğer karbonhidratları yağ asitlerine dönüştürür. Bu süreç, glikojen depo edilmesinden sonra glukozun yağ asidi ve lipoproteine dönüştürülmesiyle gerçekleşir. Bu yağlar, vücutta enerji olarak depolanır. Karaciğer, proteinleri amino asitlere ayırdıktan sonra, fazla amino asitleri yağ asitlerine dönüştürür. Amino asitlerin deaminasyonu sonucu açığa çıkan karbon iskeletleri, yağ asidi sentezine yönlendirilir. Karaciğerde sentezlenen yağlar, lipoproteinler aracılığıyla dolaşıma geçer ve adipositlere (yağ hücrelerine) taşınarak depolanır. Bu yağlar, enerji ihtiyacı arttığında serbest bırakılır.

C.Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

Karaciğer, enerji sağlamak amacıyla yağ asitlerini okside eder. İlk olarak, nötral yağlar (trigliseritler), önce gliserol ve serbest yağ asitlerine ayrılır. Bu ayrışma, lipoliz adı verilen bir süreçle gerçekleşir. Yağ asitleri daha sonra beta oksidasyon yoluyla iki karbonlu asetil gruplarına dönüştürülür ve asetil koenzim A (asetil-CoA) oluşturur. Asetil-CoA, sitrik asit döngüsüne girerek okside edilir ve bu süreçte büyük miktarda enerji üretilir. Beta oksidasyon her hücrede gerçekleşse de karaciğer hücrelerinde bu işlem özellikle hızlıdır. Karaciğer, üretilen asetil-CoA'nın tamamını kullanamaz; bunun yerine, iki asetil-CoA molekülünün birleşmesiyle oluşan asetoasetik asit, hücre dışı sıvılara geçerek tüm vücutta taşınır ve dokular tarafından tekrar asetil-CoA'ya dönüştürülür. Bu nedenle, karaciğer yağ metabolizmasında kritik bir rol oynar (Karagül vd., 2000).

2.2.1.3. Protein Metabolizması

Protein metabolizmasında hayati bir rol oynar ve bu süreç olmadan vücut dışında yalnızca birkaç gün hayatta kalabilir. Hücresel protein metabolizmasındaki temel işlevleri; Amino asitlerin deaminasyonu, amonyağın üre oluşumu yoluyla vücuttan atılması, plazma proteinlerinin sentezi, amino asitlerin bir araya toplandığı ve metabolik parçalar için diğer gerekli kategorilerde üretimi.

Amino asitlerin, enerji kaynağı olarak kullanılması ya da karbohidratlar ve yağlara dönüştürülmeden önce deaminasyona uğraması gerekir. Karaciğerde üre sentezi vücut sıvılarından amonyağın uzaklaşmasını sağlar. Amino asitlerin deaminasyonu süreci ortaya çıkan amonyak, üre süreci aracılığıyla üreye dönüştürülür ve vücuttan atılır. Bu mekanizma, olaylarda meydana gelen ve toksik olan amonyağın güvenli bir şekilde ortadan kaldırılmasını sağlar. Deaminasyon sonucu ortaya çıkan amonyak, oldukça toksik bir madde, vücut tarafından hızlı bir şekilde üre işlemi yoluyla detoksifiye edilir. Üre sorunu sırasında amonyak, birkaç kimyasal reaksiyon, üreye dönüştürülür ve böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Bu süreç, hem protein metabolizmasının normal bir parçası, hem de azot varlığının korunması mekanizmasıdır (Denli vd., 2013).

Gama globülinler kalan tüm plazma proteinleri dışında sentezlenir ve bu proteinler toplam plazma proteinlerinin %90'ını oluşturur. Geriye kalan gama globülinler ise antikorlardır ve lenfatik dokularda üretilmektedir. Hücrelerin günlük plazma protein üretim kapasitesi 15-50 gram arasında bulunur, bu da saklanan proteinlerin hızla yerine yayılmasını sağlar. Plazma proteinlerinde azalma olduğunda, kalp sistemi mitoz yoluyla parçalanmayı artırarak karaciğer büyümesine neden olur. Ancak kronik hastalık hastalıklarında (örneğin siroz) albümin gibi plazma proteinlerinin oluşumu düşerek ödem ve su kaybına yol açabilir (Berne vd., 2008).

Ayrıca, esansiyel olmayan amino asitlerin sentezi ile bilinen ve bu amino asitlerden metabolik olarak önemli kimyasal bileşikler üretilir. Bu süreçte transaminasyon reaksiyonları ile amino grupları keto asitlere aktarılır ve yeni amino asitler sentezlenir.

Sonuç olarak, kararlı protein metabolizmasında vazgeçilmez bir organ olup, bu süreklilik sayesinde miktarının dağılımı ve korunmasında kritik rol oynar (Günay vd., 2010).

2.2.1.4. Karaciğerin Diğer Metabolik İşlevleri

A. Detoksifikasyon ve İlaç Metabolizması

Karaciğer, vücuda giren toksik maddelerin ve ilaçların metabolize edilip zararsız hale getirilmesinde önemli bir role sahiptir. Penisilin, ampisilin vb. çeşitli ilaçları detoksifiye ederek safra ile vücuttan atılmasını sağlamaktadır. Stteroid gibi iç salgı bezlerinde salgılanan hormonlarda karaciğer tarafından kimyasal olarak değiştirilir ya da vücuttan atılır. Karaciğerde görülen bir sorunda vücut sıvılarında bu hormonların birikmesi, hormonal sistemin yoğun faaliyetine yol açar (Berne vd., 2008).

B. Vitamin ve Mineral Metabolizması

Karaciğer, vücut için gerekli birçok vitaminin (A, D, B12) ve mineralin (demir, bakır) depolanmasında ve metabolize edilmesinde hayati bir rol oynar. Özellikle A ve D vitaminlerinin karaciğerdeki depolanma süresi oldukça uzundur. Karaciğer, demiri ferritin olarak depolar ve gerektiğinde dolaşıma verir. Aynı zamanda, hemoglobinin parçalanması sonucu oluşan bilirubin, karaciğer tarafından metabolize edilip safra yoluyla atılır.

C. Safra Üretimi ve Salınımı

Karaciğer, yağ sindirimi için gerekli olan safrayı üretir. Safra, safra tuzları, bilirubin, kolesterol ve diğer maddelerden oluşur. Safra, hepatositler tarafından üretilir ve safra kesesinde depolanır. İhtiyaç duyulduğunda ince bağırsağa salınarak lipitin parçalanması, parçalanması, absorbe edilmesi, metabolik atıkların ve bileşenlerin parçalarının sıkıştırılmasında bulunur. Karaciğer, günlük olarak 250-1100 mL arasında safra üretir. Karaciğerdeki biriken parçacıkların bir kısmı, safra asitleri olan kolik ve deoksikolik asitlere dönüştürülür. Bu safra asitleri, taurin ve glisin ile konjuge edilebilme özelliklerini gösterir. Bağırsakta, primer safra asitleri sekonder safra asitlerine dönüştürülür ve yaklaşık %95'i albümine bağlanarak portal sistem aracılığıyla karaciğere geri döner. Enterohepatik döngü bu süreçte 2 ila 5 kez tekrar eder (Guyton ve Hall 2011).

3. SONUÇ

Karaciğerin metabolik işlevleri, vücudun homeostatik dengesi ve metabolik sağlığı için hayati öneme sahiptir. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması üzerindeki düzenleyici rolü; toksinlerin detoksifikasyonu, vitamin ve mineral depolaması gibi görevleri karaciğeri vazgeçilmez kılar. Bu işlevlerin bozulması, karaciğer hastalıklarına ve sistemik metabolik bozukluklara yol açabilir. Bu sebeple karaciğer metabolik özellikleri iyi bilinmeli ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Berne RM, Levy MN, Koppen BM, Stanton BA. (2008). Phsiology, Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Fizyoloji, 5. Baskı, *Ankara, Öncü Basımevi* 405-585.
- Blachier M. (2013). The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 58(3):593-608.
- Couinaud C. (1999). Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Digest Surg* 16: 459-467.
- Deepak J (2015). Liver and billiary anatomy and structure. In: *Hepatology at a Glance*. 1st edn.: John Wiley & Sons Ltd; 2-3.
- Denli O, Şermet A, Atmaca M, Güzel C. (2013). Sindirim. Tıbbi Fizyoloji. Yeğen BÇ, (Çeviri editörü). Textbook of Medical Physiology, Guyton AC, Hall JE. 12. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 837-875.
- Erbaş D. (1996). Enerji Dengesi, Metabolizma ve Beslenme. Ganong W.F. Ganong Tıbbi Fizyoloji, Cilt 1; 345-390.
- Giannini EG. (2005) .13 C-galactose breath test and 13 C-aminopyrine breath test for the study of liver function in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005, 3(3):279-285.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed.). Saunders.
- Günay M, Tamer K, Cicioğlu (2010). İ. Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü, 2.Baskı. Ankara, Gazi Kitabevi 317-346.
- Hull R. (2011). AnatomyPhysiology For Therapists and Healthcare Professionals, Cambridge, The Write Idea Ltd 371-403.
- Kamath PS (2001). A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33(2):464-470.
- Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T. (2000). Kilinik Biyokimya, 1.Baskı, Ankara, Medisan Yayın Serisi 125-215.
- Karıncaoğlu M. (2009). Hepatobiliyer Anatomi ve Fizyoloji. Değertekin H, Yalçın K, editörler. Karaciğer Hastalıklarına Klinik Yaklaşım; 2009. 49-53.
- Kleiner DE. (2005). Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41(6):1313-1321.
- Kuran O. (1983). Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi, İstanbul 429-443.
- Markus Karlsson. (2019). Non-Invasive Characterization of Liver Disease By Multimodal Quantitative Magnetic Resonance. *Linköping University Medical Dissertations* No. 1722
- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwell, V. W. (2003). *Harper's illustrated biochemistry* (26th ed.). McGraw-Hill.

- Norton JA, Bollinger RR, Chang AE. (2000). Liver. In: Hemming A, Gallinger S (Eds). Surgery, Basic Science and Clinical Evidence. Springer, San Francisco 585-616.
- Piñero-Carrero VM, Piñero EO. (2004). Liver. Pediatrics. Apr;113(4 Suppl):1097-106. PMID: 15060205.
- Pratt D.S.(2016). Liver Chemistry and Function Tests. Feldman M, Friedman S.L, Brandt J.L, editörler. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Cilt 2; 1243-1253.
- Pratt D.S.(2016). Liver Chemistry and Function Tests. Feldman M, Friedman S.L, Brandt J.L, editörler. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Cilt 2; 1243-1253.
- Pugh R (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery* 60(8):646-649.
- Solhi R, Lotfinia M, Gramignoli R, Najimi M, Vosough M. (2021). Metabolic hallmarks of liver regeneration. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 32(9):731–45.
- Stockmann M *et al*: (2009). Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of surgery* 250(1):119-125.
- Townsend MC, Beauchamp RD, Evers BM. (2001). Liver. In: Meyers WC, Chan RS (Eds). Sabiston Textbook of Surgery 16th. WB Saunders Company, Philadelphia 997- 1059.



BÖLÜM 4

Endokrin Bir Organ Olarak Epikardiyal Adipoz Doku ve Omentin

Özden Kutlay¹

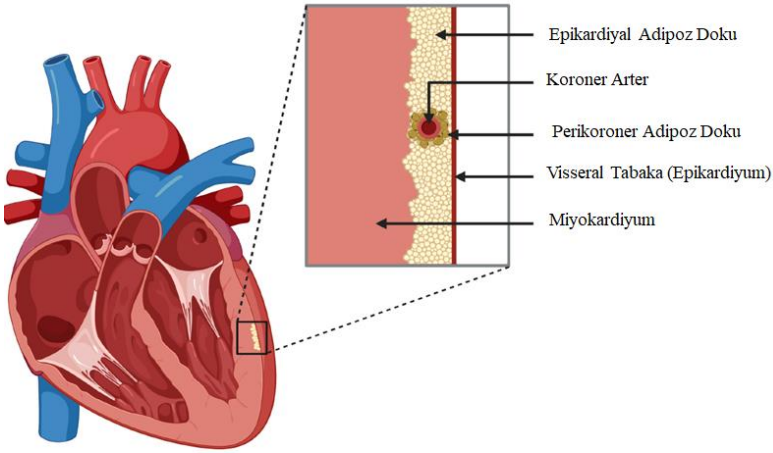
¹ Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD,
ORCID: 0000-0001-5509-6650

1. Epikardiyal Adipöz Doku Nedir? Nerede bulunur?

Epikardiyal adipöz doku (EAD), kalbin miyokardiyum ile perikardın visseral tabakası (epikardiyum) arasında yer alan yağ dokusudur. Bu nedenle EAD, epikardiyum ile miyokardiyumun dış duvarı arasında yer alan yağ dokusunun birikimini ifade eder. Bu doku, kan dolaşımı, biyokimyasal ve mikroskopik yapısı bakımından perikardiyal adipöz dokudan (PAD) belirgin şekilde farklıdır. PAD, paryetal perikardın dışında yer alan mediastinal bir yağ dokusu iken, EAD, visseral yağın doğrudan kalbin etrafında toplanması ile oluştuğu için, koroner damarlar ile temas halinde olan visseral torasik bir yağ dokusudur (Iacobellis, 2015). Aynı zamanda, intra-abdominal yağ ile aynı embriyogenezi paylaşır (Iacobellis, Corradi, & Sharma, 2005).

Histolojik olarak beyaz olarak kabul edilse de bej veya kahverengi özellikler gösterebilir. Epikardiyal adipöz doku, adipositler, ganglionlar, birbirine bağlı nöronlar, stromavasküler ve bağışıklık hücrelerinden oluşur (Mukherjee, vd., 2023, Sacks, vd., 2013, Iacobellis & Bianco, 2011, Iacobellis, 2015). Ayrıca, miyofibroblastlara dönüşebilecek progenitör hücreler içerir (Hatem & Sanders, 2014). Epikardiyal adipöz doku, anatomik ve işlevsel olarak miyokard ve koroner damarlarla bütünleşiktir (Iacobellis & Bianco, 2011, Iacobellis, vd., 2005), kalp yüzeyinin %80'ini kaplar ve kalp ağırlığının %20'sine katkıda bulunur (Rabkin, 2007).

Epikardiyal adipöz dokunun bir parçası olan perikoraner adipöz doku (PKAD), koroner damarları çevreleyen ve koroner arterlerin adventisiasına bitişik olan yağ dokusudur (Ma, 2023, Akoumianakis & Antoniadis, 2017), (Şekil 1.).



Şekil 1. Epikardiyal adipöz dokusunun ve perikoronar adipöz dokusunun kalbin epikardiyum ve miyokardiyum arasındaki yerleşimi (Krauz, 2024).

Perikardiyal adipöz doku, internal mammary arterin dalları tarafından beslenirken, EAD dolaşımını, hemen altında bulunan miyokardiyumun dolaşımını sağlayan koroner arterlerden alır böylece miyokardiyum ile ortak bir dolaşım desteğini paylaşır (Iacobellis, 2015). Bu ortak mikro dolaşımın nedeni EAD ile miyokardiyum arasında fasiya benzeri bir yapı ile ayrılma olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu benzersiz anatomik yakınlık ve paylaşılan mikro dolaşım nedeniyle, bu iki doku arasında karşılıklı parakrin ve vazokrin (koroner vasa vasorum aracılığıyla) etkileşim meydana gelir (Iacobellis & Barbaro, 2019). Böylece hem hormonal faktörlerin hem de pluripotent hücrelerin kolay geçişine olanak tanır.

Genel olarak, EAD miyokardiyumun atriyoventriküler ve interventriküler bölgelerinde yoğunlaşmıştır. Epikardiyal adipöz doku, kalbin ventriküler kütlelerinin %20'sini oluşturur; otopsi çalışmalarına göre bu oran kadınlarda erkeklere göre biraz daha yüksektir (Corradi, vd., 2004).

Sağlıklı bir insanda EAD'nın ortalama ağırlığı 50 gram civarında olup (Lin, vd., 2013), sağ ve sol ventrikülde genellikle eşit miktarda dağılmaktadır (Ouwens, Sell, Greulich & Eckel, 2010). Epikardiyal adipöz dokunun hacmi, bazı patolojik koşullara bağlı olarak değişebilmektedir. Koroner arter hastalığı ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda EAD miktarı artarken, kalp yetmezliği olan bireylerde bu miktar azalır (Lin, vd., 2013).

2. Epikardiyal Adipoz Doku ve Adipositokinler

Adipositokinler, adipoz doku tarafından salgılanan biyoaktif peptitler olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik olarak aktif olan bu peptidler, adiposit öncül hücrelerinin çoğalması ve olgun adipositlere farklılaşma sürecini ifade eden adipogenez ve adiposit metabolizmasını düzenler. Ayrıca bağışıklık hücrelerinin göçünü de etkileyerek adipoz doku üzerinde etki gösterirler. Bununla birlikte, adipositokinler sistemik düzeyde inflamasyon ve bağışıklık yanıtı, glukoz metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, miyokardiyal kontraktilite gibi çeşitli süreçlerde rol oynarlar. Bu nedenle, adipositokinler birçok hastalığın patogeneğinde yer alır. Epikardiyal adipoz doku hem bu peptid ve proteinlerin üretildiği yer olarak hem de bu proteinler için bulundurduğu reseptörlerle potansiyel bir alıcı olarak bu süreçlere dâhil olur (Farkhondeh, vd., 2020).

3. Endokrin Bir Organ Olarak Epikardiyal Adipoz Doku

Bir yağ depolama alanından daha fazlası olan EAD, son yıllarda daha çok endokrin bir organ olarak tanınmaktadır. Çünkü EAD kalp kası ve koroner arterlerin homeostazını modüle edebilen birçok biyoaktif molekülün kaynağıdır. Epikardiyal adipoz doku kaynaklı salgılanan molekülün koroner arterlerle ve miyokardiyum ile nasıl etkileşebileceğini açıklamak için iki ana hipotez bulunmaktadır (Doukbi, vd., 2022). Parakrin sinyalleme hipotezi, EAD kaynaklı adipositokinlerin, damar duvarının (adventisya, media ve intima) katmanları aracılığıyla interstisyel sıvı yoluyla doğrudan düz kasla etkileşime girdiğini öne sürmektedir (Butcovan, vd., 2020). Vazokrin sinyalleme hipotezi ise, adipositokinler ve serbest yağ asitlerinin doğrudan vasa vasorum'a girerek arter duvarına doğru taşındığını öne sürer (Gaborit, Sengenès, Ancel, Jacquier & Dutour, 2017).

Enerji ve lipid metabolizmasındaki rolüne ek olarak EAD'nın çok sayıda ürettiği biyoaktif moleküller arasında, İnterlökin-1β (IL-1β), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8), İnterlökin-10 (IL-10), TNF-alfa (TNF-α) gibi inflamatuvar mediatörlerin yanısıra adiponektin, omentin, leptin, visfatin, resistin gibi adipositokinler de tanımlanmıştır (Tablo1., Doukbi, vd., 2022, Packer, 2018). Bu adipositokinlerden, adiponektin ve omentin fizyolojik olarak olumlu etkilere sahiptir. Buna rağmen EAD'nın salgıladığı koruyucu ve zararlı adipositokinler arasındaki dengesizlik, endotel disfonksiyonu bozarak, aterogenezle ilişkili proinflamatuvar fenotipin oluşumuna neden olabilir (Doukbi, vd., 2022).

Örneğin, düşük oksidatif stres koşullarında, normal epikardiyal adipositler adiponektin salgılar. Bu molekül, kardiyomiyositleri hipertrofik uyaranlardan korur, koroner arterler ve miyokardiyumda inflamasyonu ve fibrozisi en aza indirir ve böylece olumsuz klinik olayların olasılığını azaltır. Ancak obezitede, diğer

birçok visseral organı çevreleyen yağ dokusunda olduğu gibi epikardiyal yağ birikir ve biyolojik özelliklerini değiştirir. Beyaz adipoz dokunun birçok özelliğini benimser. Bu durum yağ dokusunun lipolize yatkınlığını artırarak yağ asitlerinin ve reaktif inflammatuar moleküllerin salınımına yol açar (Packer, 2018). Bununla birlikte EAD'nın, obezite ve obezite ile ilişkili metabolik ve dislipidemik bozukluklarda da adipositokin sentez profili değişebilir. Adiponektin salınımı azalırken, bunun yerine TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi proinflammatuar sitokinler ve leptin, resistin gibi adipositokinler sentezlemeye başlar. Bu moleküller, makrofajların infiltrasyonunu teşvik eder, mikrodamar sistemlerini tahrip eder ve profibrotik yolları aktive eder (Packer, 2018). İlginç olan; EAD'nın atriyumlara proinflammatuar, profibrotik ve proaritmik moleküller taşıyan veziküller gönderebildiği gösterilmiştir (Doukbi, vd., 2022).

Tablo 1. Epikardiyal Adipoz Dokudan Salınan Bazı Sitokinler, Kemokinler ve Adipositokinler (Hatem, & Sanders, 2014).

Fizyolojik Özellikler	Etkiler	Hastalıklar
Anjiyojenik Faktörler		
Anjiyogenin, Endostatin, VEGF, Trombospondin-2, Anjiyopoietin	Hücre adhezyonu, proliferasyonu ve göçü, anjiyogenez	Koroner arter hastalığı (KAH)
Büyüme ve Yeniden Yapılanma Faktörleri		
Aktivin A, Follistatin	Fibrozis, miyosit kalsiyum sinyali	Kalp Yetmezliği ve Diyabet
Transformasyon Büyüme Faktörü 1, 2, 3 MMP1, 2, 3, 8, 9, 13	Fibrozis, kardiyak elektrofizyoloji Ekstrasellüler matris yeniden yapılanması	Kalp Yetmezliği
Adipositokinler		
Adiponektin, Leptin	İnsülin duyarlılığını artırma, anti-inflammatuar özellikler	Obez olmayan Koroner Arter Hastaları
Resistin, Visfatin, Omentin Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP4)	İnflamasyon, ateroskleroz Negatif inotropik etki	Obezite Obezite, Metabolik Sendrom
İnflammatuar Sitokinler ve Kemokinler		
IL-6, -IL-1Beta; IL-6, TNF- α Monosit kemotaktik protein-1	Ateroskleroz	KAH, Obezite KAH
Kemokin ligandları		
Adrenomedullin	Vazodilatör, anti-inflammatuar özellikler	KAH
Fosfolipaz A2	Ateroskleroz	KAH

4. Epikardiyal Adipoz Dokudan Sekrete Olan Omentin-1'in Kardiyoprotektif Özellikleri

Omentin, ilk kez barsakta Paneth hücrelerinde düşük düzeyde sekresyonu tespit edilen, omental yağ dokusuna özgü bir protein olarak tanımlanmıştır (Tsuji, vd., 2001, Suzuki, Shin & Lonnerdal, 2001, Lee, vd., 2001). Omentin, insanlarda omental adipoz doku dışında, omental adipoz doku ile embriyolojik olarak aynı kökenden gelen EAD'dan yüksek miktarda sekrete edilmektedir (Fain, vd., 2008). 313 amino asitten oluşan, 35 kDa molekül ağırlığında olan bu hidrofilik protein, omentin-1 ve omentin-2 olarak adlandırılan iki gen tarafından kodlanır (Schaffler, vd., 2005, Auguet, vd., 2011). Omentin-1, plazmada baskın izoformdur (Havel, 2004).

4.1 Omentin-1'in Vasküler Fonksiyon Üzerindeki Koruyucu Etkileri

Omentinin endotel fonksiyonları, Yamawaki ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda, Yamawaki ve ekibi izole sıçan aortası ve mezenterik arterlerinde, noradrenalinle indüklenen kontraksiyonların omentin ile inhibe olduğunu göstermiştir. Ayrıca, omentin uygulandıktan sonra endotelden salınan nitrik oksite (eNOS) bağlı damar gevşemesi gözlemlenmiştir. Omentinin, izole sıçan damarlarındaki vazodilatör etkisi, nitrik oksit (NO) sentaz inhibitörü olan nitro-L-arjinin metil ester ile engellenmiştir (Yamawaki, Tsubaki, Mukohda, Okada & Hara, 2010).

Omentin-1'in vazodilatasyon mekanizması, endotelial hücrelerde nitrik oksit (NO) üretiminin uyarılmasını içerir. Nitrik oksit, vazodilatör özelliklere sahip bir sinyal molekülüdür. Artan NO üretimi, damar tonusu üzerinde düzenleyici bir etki yaparak, kan akışının düzgün bir şekilde sağlanmasını ve damarların daralma riskinin azaltılmasını sağlar (Sena, Pereira & Seiça, 2014). Omentin-1'in, eNOS aktivasyonunu sağlayarak ve daha çok NO üretimini teşvik ederek endotelial hücreleri koruduğu gösterilmiştir (Yamawaki, vd., 2010). Bu nedenle Omentin-1, NO aracılı vazodilatör etkisi ile kardiyoprotektif bir etkiye sahiptir.

4.2. Omentin-1'in Anti-Aterojenik Etkileri

Ateroskleroz, arter duvarlarında yağ birikintilerinin (plak) oluşmasıyla karakterize edilen ve arterlerin daralmasına ve sertleşmesine yol açan bir durumdur (Lusis, 2000). Omentin-1'in NO sentezlenmesini teşvik ederek oluşturduğu vazodilatasyon etkisi (Yamawaki, vd., 2010) ve anti-inflamatuar özellikleri endotelial fonksiyonları olumlu yönde etkileyerek potansiyel anti-aterojenik özelliklerine katkıda bulunabilir ve ateroskleroza karşı korur (Watanabe, vd., 2016).

4.3 Omentin-1'in Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

Karotid ateroskleroz (Du, vd., 2016), koroner arter hastalığı (Harada, vd., 2016), kalp yetmezliği (Wang, Dou, Gu & Wang, 2014) ve dilate kardiyomiopati (Huang,, vd., 2016) gibi kardiyovasküler hastalıklarda, omentin'in plazma düzeyleri önemli ölçüde düşük bulunmuştur.

Hipertrofik kardiyomiopati olan hastalar ile ilgili yapılan bir çalışmada, hastalar ve sağlıklı kontroller 2 yıllık bir takip sürecinde serum omentin-1 düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmaya göre serum omentin-1 seviyelerinin hipertrofik kardiyomiopati hastalarının prognozlarını değerlendirmek için biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabileceği ve düşük omentin düzeylerinin olumsuz kardiyak olaylarla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (Yıldız, vd., 2018).

Zhou ve arkadaşları, plazma omentin-1 seviyelerinin iyi koroner kollateral dolaşımla ilişkili olduğunu ve omentin-1'in bu kollaterallerin gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Ancak, yüksek plazma omentin-1 seviyeleri ile iyi koroner kollateral dolaşımla arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma net değildir (Zhou, vd., 2017).

Omentin-1 koroner arter hastalık, inflamatuvar hastalıklar ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir, ancak hipertansiyon ile olan bağlantısı henüz ayrıntılı bir şekilde incelenmemiştir. Bilimsel çalışmalara göre, hipertansiyon hastalarının kanındaki omentin-1 seviyeleri, normotansif bireylere göre daha düşüktür. Bu azalmış seviyeler, hipertansiyon bağlamında böbrek hasarı ve inflamasyonun birikici etkilerine katkıda bulunabilir. Omentin-1, hipertansiyonla bağlantılı olabilecek diyabet ve kilo gibi diğer durumlarla da ilişkilendirilmişi için yüksek kan basıncı ile dolaşımdaki düşük omentin-1 seviyeleri arasında bir ilişki bulunması tamamen şaşırtıcı değildir (Çelik, Nar R., Nar G., Sökmen & Günve, 2021).

Farelerde omentin-1 uygulanması, kalpte iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası enfarktüs boyutunu azaltarak apoptozu engellemiştir (Kataoka, vd., 2014). Benzer şekilde, daha önce miyokard enfarktüsü geçiren hastaların EAD örneklerinde omentin-1 ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir (Watanabe, vd., 2016). Miyokard iskemisi sonrası plazma omentin-1 seviyeleri artarken, sol ventrikül dokusundaki ekspresyonu azalmaktadır (Krauz, vd., 2024).

KAYNAKLAR

- Akoumianakis, I., & Antoniadis, C. (2017). The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: Is fat always bad? *Cardiovascular Research*, 113(9), 999–1008.
- Auguet, T., Quintero, Y., Riesco, D., Morancho, B., Terra, X., Crescenti, A., Broch, M., Aguilar, C., Olona, M., Porras, J. A., Hernandez, M., Sabench, F., del Castillo, D., & Richart, C. (2011). New adipokines vaspin and omentin: Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Medical Genetics*, 12(1), 60.
- Butcovan, D., Mocanu, V., Timofte, D. V., Costan, V. V., Danila, R., Veselin, A. P., Ciuntu, B. M., Haliga, R. E., Sascau, R. A., Ghiga, G., & et al. (2020). Macrophage accumulation and angiogenesis in epicardial adipose tissue in cardiac patients with or without chronic heart failure. *Applied Sciences*, 10(17), 5871.
- Corradi, D., Maestri, R., Callegari, S., Pastori, P., Goldoni, M., Luong, T. V., & Bordi, C. (2004). The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic, and hypertrophic hearts. *Cardiovascular Pathology*, 13(6), 313–316.
- Çelik, M., Nar, R., Nar, G., Sökmen, E., & Günve, G. (2021). Serum omentin-1 levels in hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension*, 35(3), 290–295.
- Doukbi, E., Soghomonian, A., Sengenès, C., Ahmed, S., Ancel, P., Dutour, A., & Gabori, B. (2022). Browning epicardial adipose tissue: Friend or foe? *Cells*, 11(6), 991.
- Du, Y., Ji, Q., Cai, L., Huang, F., Lai, Y., Liu, Y., Yu, J., Han, B., Zhu, E., Zhang, J., Zhou, Y., Wang, Z., & Zhao, Y. (2016). Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Diabetology*, 15, 90.
- Fain, J.N., Sacks, H.S., Buehrer, B., Bahouth, S.W., Garrett, E., Wolf, R.Y., Carter, R.A., Tichansky, D.S. & Madan, A.K. (2008). Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial & visceral abdominal depots. *International Journal of Obesity*, 32(5), 810-815.
- Farkhondeh, T., Llorens, S., Pourbagher-Shahri, A. M., Ashrafizadeh, M., Talebi, M., Shakibaei, M., & Samarghandian, S. (2020). An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules*, 25(22), 5218.
- Gaborit, B., Sengenès, C., Ancel, P., Jacquier, A., & Dutour, A. (2017). Role of epicardial adipose tissue in health and disease: A matter of fat? *Comprehensive Physiology*, 7(4), 1051–1082.
- Harada, K., Shibata, R., Ouchi, N., Tokuda, Y., Funakubo, H., Suzuki, M., Kataoka, T., Nagao, T., Okumura, S., Shinoda, N., Kato, B., Sakai, S., Kato, M., Marui, N.,

- Ishii, H., Amano, T., Matsubara, T., & Murohara, T. (2016). Increased expression of the adipocytokine omentin in the epicardial adipose tissue of coronary artery disease patients. *Atherosclerosis*, 251, 299–304.
- Hatem, S. N., & Sanders, P. (2014). Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 102(2), 205–213.
- Havel, P. J. (2004). Update on adipocyte hormones: Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*, 53(1), S143–S151.
- Huang, Y., Lin, Y., Zhang, S., Wang, Z., Zhang, J., Chang, C., Liu, L., Ji, Q., & Liu, X. (2016). Circulating omentin-1 levels are decreased in dilated cardiomyopathy patients with overt heart failure. *Disease Markers*, 2016, 6762825.
- Iacobellis, G. (2015). Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(6), 363–371.
- Iacobellis, G., & Barbaro, G. (2019). Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition*, 59, 1–6.
- Iacobellis, G., & Bianco, A. C. (2011). Epicardial adipose tissue: Emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 22(10), 450–457.
- Iacobellis, G., Corradi, D., & Sharma, A. M. (2005). Epicardial adipose tissue: Anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2(10), 536–543.
- Kataoka, Y., Shibata, R., Ohashi, K., Kambara, T., Enomoto, T., Uemura, Y., Ogura, Y., Yuasa, D., Matsuo, K., Nagata, T., & et al. (2014). Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase- and Akt-dependent mechanisms. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(26), 2722–2733.
- Krauz, K., Kempieński, M., Jańczak, P., Momot, K., Zarębiński, M., Poprawa, I., & Wojciechowska, M. (2024). The role of epicardial adipose tissue in acute coronary syndromes, post-infarct remodeling and cardiac regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 3583.
- Lee, J.K., Schnee, J., Pang, M., Wolfert, M., Baum, L.G., Moremen, K.W., Pierce, M. (2001). Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin. *Glycobiology*, (1), 65-73.
- Lin, Y. K., Chen, Y. C., Chang, S. L., Lin, Y. J., Chen, J. H., Yeh, Y. H., Chen, S. A., & Chen, Y. J. (2013). Heart failure epicardial fat increases atrial arrhythmogenesis. *International Journal of Cardiology*, 167(5), 1979–1983.
- Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis. *Nature*, 407(6801), 233–241.
- Ma, R., Fari, R., van der Harst, P., De Cecco, C. N., Stillman, A. E., Vliegenthart, R., & van Assen, M. (2023). Evaluation of pericoronary adipose tissue attenuation on CT. *British Journal of Radiology*, 96(1146), 20220885.

- Mukherjee, A. G., Renu, K., Gopalakrishnan, A. V., Jayaraj, R., Dey, A., Vellingiri, B., & Ganesan, R. (2023). Epicardial adipose tissue and cardiac lipotoxicity: A review. *Life Sciences*, 328, 121913.
- Ouwens, D. M., Sell, H., Greulich, S., & Eckel, J. (2010). The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(9), 2223–2234.
- Packer, M. (2018). Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(20), 2360–2372.
- Rabkin, S. W. (2007). Epicardial fat: Properties, function and relationship to obesity. *Obesity Reviews*, 8(3), 253–261.
- Sacks, H. S., Fain, J. N., Bahouth, S. W., Ojha, S., Frontini, A., Budge, H., Cinti, S., & Symonds, M. E. (2013). Adult epicardial fat exhibits beige features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), E1448–E1455.
- Schaffler, A., Neumeier, M., Herfarth, H., Furst, A., Scholmerich, J., & Buchler, C. (2005). Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1732(1-3), 96–102.
- Sena, C. M., Pereira, A. M., & Seica, R. (2014). Endothelial dysfunction—A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1832(12), 2216–2231.
- Suzuki, Y.A., Shin, K., Lonnerdal, B. (2001). Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. *Biochemistry*, 40(51), 15771-15779.
- Tsuji, S., Uehori, J., Matsumoto, M., Suzuki, Y., Matsuhisa, A., Toyoshima, K., & Seya, T. (2001). Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *Journal of Biological Chemistry*, 276(26), 23456–23463.
- Wang, X.-H., Dou, L.-Z., Gu, C., & Wang, X.-Q. (2014). Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(1), 55–62.
- Watanabe, K., Watanabe, R., Konii, H., Shirai, R., Sato, K., Matsuyama, T. A., Ishibashi-Ueda, H., Koba, S., Kobayashi, Y., Hirano, T., & et al. (2016). Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis. *Cardiovascular Research*, 110(1), 118–128.
- Yamawaki, H., Tsubaki, N., Mukohda, M., Okada, M., & Hara, Y. (2010). Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393(4), 668–672.
- Yıldız, S. S., Sahin, I., Cetinkal, G., Aksan, G., Kucuk, S. H., Keskin, K., Cetin, S., Sigirci, S., Avcı, İ. İ., Kilci, H., & Kiliçkesmez, K. (2018). Usefulness of serum

omentin-1 levels for the prediction of adverse cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Medical Principles and Practice*, 27(2), 107–114.

Zhou, J.-P., Tong, X.-Y., Zhu, L.-P., Luo, J.-M., Luo, Y., Bai, Y.-P., Li, C.-C., & Zhang, G.-G. (2017). Plasma omentin-1 level as a predictor of good coronary collateral circulation. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 24(9), 940–948.



BÖLÜM 5

Hematopoietik Sitokinler

Elif Merve Betül Yanılmaz¹

¹ Öğr. Gör. Dr., Adıyaman Üniversitesi, ORCID: 0000-0001-9613-0149

Giriş

Hematopoetik sistem çeşitli işlevlere sahip farklı kan hücrelerini barındıran, sürekli yenilenen dinamik bir dokudur. Tüm kan hücresi tipleri yetişkinlerde hematopoezin ana bölgesi olan kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücrelerden köken alır . Kan, yetişkin bir bireyin kemik iliğinde her gün ortaya çıkan yaklaşık bir trilyon yeni hücreyle rejenerasyon kabiliyeti en yüksek dokulardan biridir . Eski kan hücreleri elimine edilirken fizyolojik sınırların korunması için anemi, enfeksiyon ya da inflamasyon gibi durumlarda kan hücresi sayısı hızla artırılır. İyileşmenin ardından hücre sayısı normale döner .

Hematopoez tanımı; hematopoetik kök hücrenin oluşumunu, kendisini yenilemesini, progenitör nitelikte hücrelerin çoğalmasını ve korunmasını içerir. Tüm bu süreçler bir dizi sitokin tarafından yönetilir . Sitokinler çeşitli hücrelerden salgılanan, hücre sinyallemede önem taşıyan, düşük molekül ağırlığa sahip ($\approx 6-70$ kDa) çözünebilen proteinlerdir . Sitokinler bağışıklık sisteminde önemli araçlar olarak görev almanın yanı sıra bağışıklık hücrelerinin oluşması, olgunlaşması, büyümesi ve tepki verme yeteneğinin düzenlenmesinden sorumludur . Bir sitokin birden fazla hücre tarafından salgılanabilir, birçok hücre tipine etki gösterebilir ve biyolojik aktivite oluşturabilir. Farklı sitokinler aynı biyolojik süreç üzerinde agonistik, antagonistik ya da sinerjistik etkiye sahip olabilir . Hematopoezde görev alan sitokinler Tablo 1.1.'de gösterilmiştir.

Hematopoietik Sitokinler		
Sitokin	Üretildiği Hücre	Görevi
Kök Hücre Faktörü (SCF)	Endotel hücreleri ve fibroblastlar	Kemik iliği kök hücrelerinin ve progenitör hücrelerin korunması
Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF)	Kemik iliği stromal hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar,	Granülopoezin tüm aşamalarında en önemli sitokindir.
Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (M-CSF)	Normal fibroblastlar, endotel hücreleri, monositler, makrofajlar, timik epitel hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri, B ve T hücreleri mikrogialar, nöronlar, astrositler, osteoblastlar, keratinositler	Mononükleer fagositik hücrelerin büyümesi, farklılaşması, hayatta kalması. İmmünolojik ve inflamatuvar reaksiyonlarda, kemik metabolizmasında
Granülosit Monosit– Koloni Uyarıcı Faktör (G-MCSF)	fibroblast, endotelial hücreler, makrofajlar, dendiritik hücreler, T hücreleri, nötrofiller	Monosit ve makrofajların aktivasyonunu indükler ve farklılaşmasında
Eritropoietin	Fetal dönemde hepatositlerden, doğumdan sonra ise primer olarak böbreklerden salgılanır	Eritroid hücre çoğalması, farklılaşması, inhibisyonu ve apoptozunda oynadığı temel rollere ve eritroid olmayan hücrelerde de sitoprotektif etkiler
Trombopoietin	Karaciğer, böbrek, kemik iliği stroması ve düz kas	Megakaryosit progenitör hücre proliferasyonu, megakaryosit farklılaşması, platelet olgunlaşması ve sentezi
IL–3	Th1, Th2 CD8+ ve Treg hücreleri, B hücreleri	Bazofiller, mast hücreleri ve eozinofillerin gelişimi dahil olmak üzere geniş bir hücre grubuna etki eder.
IL–5	Th2 hücreleri, Tc2 hücreleri mast hücreleri, eozinofiller ve NK hücreleridir	Eozinofillerin oluşumunda ve hayatta kalmasında rol oynayan başlıca sitokindir
IL–7	Timus korteks ve medullasındaki epitel hücreleri	Lenfopoezde

1. Kök Hücre Faktörü (SCF)

Kök hücre faktörü (SCF) bir transmembran proteini olarak üretilir ve daha sonra enzimatik olarak çözünür ve SCF'ye dönüşür. c-Kit reseptörü (CD117) aracılığıyla biyolojik etkilerini gösterir . SCF sinyali aracılığıyla c-Kit'in aktivasyonu, Kemik iliği kök hücrelerinin ve diğer progenitör hücrelerin korunması için önemlidir . Ayrıca SCF, mast hücre gelişimini ve aktivasyonunu kontrol etmede önemli bir rol oynar .

Embriyonal hayat boyunca SCF ve c-kit reseptörü; embriyonal hematopoez bölgeleri olan yumurta sarısı kesesi, fetal karaciğer ve kemik iliğinde ayrıca bağırsakta ve merkezi sinir sisteminde eksprese edilir. Yetişkin hematopoezinde ise SCF yapısal olarak endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir. Bu hücreler, hücre yüzeyinde SCF'nin transmembran formunu da çözünebilir SCF'yi de sergilerler. Ayrıca ciltteki keratinositler ve bağırsaktaki epitel hücreleri de SCF üretir .

Normal insan serumundaki SCF konsantrasyonu ortalama 3,3 ng/mL'dir. Aplastik anemi, miyelodisplazi ve diğer bazı kronik anemi türleri olan hastalarda serum SCF düzeylerinde bir artış olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla dolaşımdaki SCF seviyesi, Eritropoietin (Epo) seviyesinden farklı olarak hematokrit değeri ile ters ilişkili değildir (1,3).

SCF, hematopoezle ilişkili diğer sitokinlerle kombinasyon halinde in vivo olarak BFU-E, CFU-GM, CFU-G, CFU-E, CFU-M, CFU-GEMM sayılarını artırabilir. SCF aynı zamanda progenitör hücrelerin hayatta kalmasını da destekleyebilir. Ayrıca progenitör hücreler üzerinde kemotaktik faktör olarak da etki edebilir. SCF megakaryositik hücre dizilerinin büyümesini uyarır ancak farklılaşmasını desteklemez. Megakaryosit progenitörleri üzerinde ise TPO ve IL-3 ile kombine olarak proliferatif etki gösterir .

SCF mast hücrelerinin salgılama fonksiyonunu, kemotaksiyi, adezyonu destekler. SCF tedavisine ilişkin klinik ve in vitro çalışmalar, mast hücre aktivasyonunun ve anafilaksinin indüklendiğini ve terapötik kullanımın sınırlandığını göstermektedir .

Lenfopoezde SCF'nin rolü yoğun şekilde araştırılmıştır. İlkel hematopoetik hücrelerin B-lenfosit potansiyelini korumasında etkili olduğu görülmüştür. Pro-B hücreleri SCF indüksiyonuna cevaben çoğalmaz. Pre-B hücreleri ise SCF ve IL-7 kombinasyonu ile proliferer olur. T lenfositlerin gelişiminde ise erken aşamalarda rol oynar. SCF ve IL-7 kombinasyonu in vitro olarak CD4⁺, CD8⁺ ve CD3⁺ timositlerin çoğalmasını sağlayabilir.

2. Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (GCS-F)

GCS-F çeşitli hematopoetik ya da hematopoetik olmayan hücreler tarafından üretilen bir sitokindir ve özellikle hematopoetik kök ve progenitör hücrelerde eksprese edilen GCS-F reseptörü aracılığıyla işlev görür. Yaklaşık olarak 20 kDa moleküler ağırlıkta, 204 amino asitten oluşan bir glikoproteindir .

GCS-F, hematopoez ve doğuştan gelen bağışıklık sistemi için önemli bir düzenleyicidir . GCS-F hematopoetik kök hücreden olgun nötrofile kadar olan tüm nötrofil nişinin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını etkiler. Ayrıca olgun nötrofillerin fonksiyonlarını da çeşitli şekillerde etkiler. G-CSF, hematopoetik kök hücrelerin kemik iliğinden kana geçmesini sağlayan güçlü bir mobilizördür .

Nötrofiller normal koşullar altında kemik iliğinde bulunur ve kandaki nötrofil sayısının homeostatik seviyesini korumak için düzenli şekilde kana geçer. Nötrofillerin kana salınmasında iki yaygın görüş vardır. Birincisi normal koşullar altında sadece olgun nötrofiller önemli miktarda kana karışır. Bu durumda granülositik prekürsörler kana geçmez. İkinci koşul ise enfeksiyon gibi inflamatuvar bir uyarım gerçekleştiğinde kemik iliğinden kana geçen nötrofil sayısı hızlı bir şekilde artar. Böylece kan dolaşımındaki nötrofil seviyeleri hem enfeksiyon hem de inflamasyon durumlarında kontrol edilebilir . Matur ve immatur nötrofiller kemik iliğinden kana mobilize olabilirken lenfositler ve eozinofiller geçemez. Bu durum GCS-F'nin nötrofil için seçici olduğunun bir göstergesidir . Nötrofillerin kemik iliğinden, vasküler bariyer aracılığıyla kana göç etmesi gerekir. Nötrofillerin bu hareketini belirli kemokinler, sitokinler, mikrobiyal ürünler ve çeşitli diğer inflamatuvar mediyatörler indükleyebilir. GCS-F, granülopoezin düzenlenmesindeki temel hematopoetik sitokindir. Çeşitli klinik durumlarda nötropeniye tedavi etmek ya da önlemek için yaygınca kullanılır .

GCS-F'nin serum konsantrasyonları fizyolojik koşullarda çok düşük seviyelerde tespit edilebilirken, enfeksiyon durumlarında serum seviyeleri belirgin şekilde yükselir. Enfeksiyondan iyileşmeye paralel olarak düşer. Tüm dokular GCS-F üretme kapasitesine sahip olmalarına rağmen bunu sadece gerekli uyarımdan sonra yaparlar. Son kanıtlar IL-7'nin kemik iliği stroması tarafından GCS-F üretiminin birincil hücre dışı sinyal olduğunu göstermektedir .

GCS-F'nin hematopoez üzerindeki uyarıcı etkilerinin yanı sıra, T lenfositler üzerinde immunomodülatör etkiler oluşturabilir, T hücrelerinin sitokin üretimini etkileyebilir, T hücresi çoğalmasını dolaylı olarak etkileyebilir, plazmositoid dentritik hücrelerin sayısını artırabilir. Bu etkiler sayesinde adaptif immunitede immün düzenleyici etkiler göstermektedir .

3. Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (MCS-F)

MCS-F miktarı fizyolojik stres, enfeksiyon, kanser ya da otoimmün hastalıklar sırasında indüklenebilir, progenitörlerinden üretimi ve dolaşımdaki miktarı hızlı bir şekilde artabilir . Öncelikle mononükleer fagositik hücrelerin büyüme faktörü olarak bu hücrelerin büyümesi, farklılaşması, hayatta kalması ve biyolojik aktivitelerinde görevlidir. Ancak aynı zamanda immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonlarda, kemik metabolizmasında ve hamilelikte de etkin rol alır. Tüm biyolojik aktivitelerine M-CSF reseptörü (M-CSFR), aracılık eder . Ayrıca MCS-F'nin dermis, akciğer ve böbrekteki dentritik hücrelerin alt gruplarının farklılaşmasının kontrolünde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir . Ek olarak, MCS-F eksikliğinin osteoporoz, merkezi sinir sistemi patolojileri ve üreme fonksiyon kusurları gibi pleiotropik sonuçları vardır .

Normal fibroblastlar, endotel hücreleri, monositler, makrofajlar, timik epitel hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri, B ve T hücreleri, mikrogialar, nöronlar, astrositler, osteoblastlar, keratinositler in vitro olarak yapısal veya indüklendikten sonra MCS-F üretebilir. Monositlerde, fibroblastlarda, T hücrelerinde, endotel hücrelerinde ve polimorfonükleer fagositik hücrelerde MCS-F üretimini interferon- γ (IFN- γ), TNF- α , TNF- β , IL-1, IL-3, IL-4 ve GM-CSF uyarımı sağlayabilir .

4. Granülosit Monosit– Koloni Uyarıcı Faktör (GMCS-F)

Granülosit monosit koloni uyarıcı faktör; ilk olarak in vitro olarak olgunlaşmamış kemik iliği öncüllerinden granülosit ve makrofaj kolonileri oluşturma yeteneği ile tanımlanmıştır. Daha sonra olgun myeloid hücreleri üzerinde hayatta kalmayı sağlayan bir plazminojen aktivatörü olarak etki edebileceği ortaya koyuldu. Daha sonra ise GMCS-F'nin bir proinflamatuvar sitokin olabileceği öne sürüldü .

MCS-F'den farklı olarak, GMCS-F de normal homeostatik koşullarda dolaşımda bazal seviyede bulunur fakat enfeksiyon ya da inflamasyon durumunda seviyeleri hızla artırılır. İnflamasyon ya da enfeksiyon esnasında fibroblast, endotelial hücreler, makrofajlar, dentritik hücreler, T hücreleri, nötrofiller tarafından üretilir . GMCS-F ekspresyonu, IL-1 β , IL-12 ve TNF- α gibi proinflamatuar sitokinler tarafından indüklenirken IL-4, IL-10, IFN- γ tarafından baskılanır. GMCS-F monosit ve makrofajların aktivasyonunu indükler ve farklılaşmasında aracılık eder. GMCS-F, inflamasyon bölgelerinde, miyeloid hücrelerin kemotaksisi ve bunların aktivitesinin artırılması yoluyla proinflamatuar etkilere de sahiptir .

5. Eritropoietin (EPO)

Eritropoietin (EPO) yaklaşık olarak 30 kDa'lık 165 amino asitlik, glikoprotein yapıda bir hormondur. Fetal dönemde hepatositlerden, doğumdan sonra ise primer olarak böbreklerden salgılanır. Postnatal dönemde ana üretim bölgesi korteksteki peritübüler fibroblastlardır. Sistemik olarak EPO, eritrositik progenitörler için özellikle koloni oluşturan birim eritrositlerler (CFU-E) üzerinde antiapoptik olarak etki eder. EPO'ya cevap olarak CFU-E'ler çoğalır ayrıca proeritroblast ve normoblastlara farklılaşır .

EPO'nun yarı ömrü dolaşımda 5-6 saattir. Plazma klirensi 10 ml/dk'dan azdır. Katabolizmasında en önemli rol hepatik metabolizmadır. İdrarla az miktarlarda atıldığı da gösterilmiştir. Ayrıca kemik iliği hipoplazisi olan hastalarda eritropoietik dokular tarafından kullanıldığı durumlarda yarı ömrünün arttığı bildirilmiştir .

EPO ekspresyonunun indüklenmesi, böbrekte üretimini kontrol eden fizyolojik koşullarla sıkı ilişki içerisinde. EPO gen ekspresyonunu indükleyebilen ana olaylar hipoksi ve anemidir .

EPO üretildikten sonra dolaşıma verilerek EPOR (EPO reseptörü) ifade eden hücrelerle karşılaşır. Eritroid hücre yüzeyinde eksprese edilen EPOR homodimerleri ile fiziksel olarak etkileşime girer. Eritroid hücrelerde EPOR, bazofilik eritroblastlara kadar olan hücrelerde yüksek düzeyde eksprese edilir. EPO/EPOR etkileşimi, reseptörün hücre dışı alanındaki konformasyonel değişiklikler sonucunda sinyal yolları aktive olur. EPO/EPOR aracılı sinyal yollarındaki işlev bozuklukları, hücre farklılaşmasını, proliferasyonunu ve apoptozu etkileyerek eritropoezde ciddi bozulmalara yol açar .

Eritropoez aktif ve yavaş bir süreçtir. Eritropoezi aktive eden en önemli faktör hipoksidir. Hipoksiye cevap olarak hipoksi ile aktive olan faktör (HIF-1), EPO'nun kana salınmasını kontrol eden transkripsiyon faktörüdür. HIF-1 seviyesi hipoksik koşullarda böbreklerde artar ve EPO sentezi artırılmış olur . EPO varlığında, CFU-E'ler 3-5 kez bölünerek 7-8 gün içinde 8-64 eritroblast üretir. Ortokromatik eritroblastlardan sonra hücreler çekirdeklerini dışarı atar ve retikülositlere dönüşür. Retikülositler ve eritrositler EPOR eksprese etmez .

Androjenler, tiroid ve noradrenalin hormonları EPO miktarını artırırken östrojenler azaltmaktadır. EPO seviyesinin yeterli olduğu durumlarda eritrosit yapımı için gerekli demir gibi maddelerin düzeyi yeterli ise eritrosit sayısı on kat kadar artabilir .

EPO'nun hücre çoğalması, farklılaşması, inhibisyonu ve apoptozunda oynadığı temel rollere ek olarak yeni keşifler EPO'nun eritroid olmayan hücrelerde de sitoprotektif özellikler sergilediğini ortaya koymuştur . EPOR beyin , kalp , ince bağırsak , pankreas , rahim ve böbrek olmak üzere hematopoietik olmayan pek çok dokuda ekspresyona edilmektedir. Bu sayede EPO'nun bu dokular üzerinde kardiyoprotektif, nöroprotektif, antiinflamatuvar , antiapoptotik , retinal protektif özellikler gösterdiği farklı çalışmalarla ortaya konulmuştur.

6. Trombopoietin

Trombopoiez pluripotent kemik iliği kök hücresinden trombositlerin oluştuğu, çoğalma ve farklılaşma ile seyreden bir süreçtir. Bu süreçte kemik iliği kök hücreleri ve bundan farklılaşan farklı seri hücreleri, kemik iliği mikro çevresi ve hematopoietik sitokinler etkin rol oynamaktadır .

Trombopoietin (TPO) trombopoiezi düzenlemekten sorumlu ana sitokindir . 332 amino asitten oluşan, glikoprotein yapısında bir moleküldür ve c-MPL reseptörüne bağlanır . Esas olarak karaciğerde üretilmekle beraber böbrek, kemik iliği stroması ve düz kas gibi dokularda sentezlendiği bilinmektedir . Üretim yerinde sentezlenen TPO kan dolaşımına geçerek kemik iliğine taşınır; burada doğrudan megakaryosit progenitörleri üzerinde etki göstererek trombosit üretimini etkiler. TPO molekülleri aynı zamanda dolaşımdaki trombositlere de bağlanır ve bu etkileşim kandaki TPO konsantrasyonunu etkilemektedir. Trombositlere bağlanan TPO proteolize uğrar. Son olarak serbest TPO ve trombositlere bağlanan TPO dolaşımdan temizlenir .

TPO özellikle megakaryosit progenitör hücre proliferasyonunu, megakaryosit farklılaşmasını, platelet olgunlaşmasını ve sentezini uyarmaktadır. Özellikle IL-3 ve SCF ile birlikte megakaryosit oluşumu için uyarıcı konumundadır. TPO yokluğunda CSF-MK (koloni oluşturan birim megakaryosit) oluşumu tamamen durur. Ayrıca TPO megakaryositin trombopoiez için hazırlanmasında kritik öneme sahiptir. .

TPO'nun plazma konsantrasyonları çoğunlukla kemik iliği megakaryosit mevcudiyeti ile ters orantılıdır. TPO reseptörü taşıyan trombositler tarafından hormon kullanılır ve plazma konsantrasyonları azalır. Aksine trombositopeni durumlarında azalan hücre sayısı hormon miktarının artmasını sağlar .

7. İnterlökkin-3 (İL-3)

İnterlökkin-3 kemik iliği progenitörlerinden bazofiller, mast hücreleri ve eozinofillerin gelişimi de dahil olmak üzere geniş bir hücre grubuna hitap ettiği için başlangıçta multi-CSF olarak adlandırılmıştır. Yaklaşık olarak 120 aminoasit glikoproteinden oluşur. Dört sarmaldan oluşan benzer ikincil yapılar gösteren monomerik bir sitokindir ve heterodimerik karakterde bir reseptöre bağlanır.

İL-3; kemik iliği stromasında üretilmez . Çeşitli immünolojik ve immünolojik olmayan hücre tipleri tarafından üretilir. T hücrelerinin farklı alt kümeleri Th1, Th2 CD8+ ve Treg hücreleri, B hücreleri İL-3'ün başlıca kaynağıdır . T hücrelerinin inflamasyon esnasında İL-3 üretme kabiliyeti, viral enfeksiyon sırasında plazmasitoid DC'lerin aktivasyonu ve parazit enfestasyonu veya gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları sırasında mast hücrelerinin ve bazofillerin genişlemesi için önemlidir . İnsan eozinofilleri ve nötrofilleri de İL-3 üretebilir .

İL-3 hematopoietik progenitör kök hücrelerin yüzeyinde ifade edilen spesifik bir reseptöre bağlanarak çoklu biyolojik aktivitelerini sergileyebilir. İL-3 ;

- B-hücrelerinin çoğalmasını destekler ,
- GM-CSF ile, monositlerin endotel hücrelerine yapışmasını uyarır ,
- Endotel hücrelerinin çoğalmasını ve in vivo anjiyogenezi teşvik eder ,
- Proanjiyojenik aktivitesi, kanser başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynayabilir ,
- Mikroglialar için bir büyüme faktörüdür ,
- Nöronlar üzerine düzenleyici etkileri vardır ,
- Osteoblast farklılaşmasının modülasyonu yoluyla kemik homeostazını düzenler ,
- İL-3 hematopoez sırasında çoğu hücrenin büyümesini ve miyeloid seriden MEP farklılaşmasını uyarır .
- Ayrıca kök hücrenin kendini yenilemesinde rolü vardır .
- Acil granülopoeze katkıda bulunur .
- İn vitro çalışmalar bazofillerin sadece İL-3'e cevap olarak histamin salgılayabildiğini bildirmektedir .

8. İnterlökkin-5 (IL-5)

İnterlökkin-5 (IL-5), saflaştırıldığı zaman öncelikle B hücresi farklılaşma faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonra eozinofillerin oluşumunda ve hayatta kalmasında rol oynayan başlıca sitokin olduğu anlaşılmıştır. Kemik iliğindeki CD34+ progenitör hücrelerinin eozinofillere farklılaşmasını ve ayrıca eozinofillerin kemik iliğinden kan dolaşımına mobilizasyonunu sağlar .

IL-5'in hücrel kaynakları Th2 hücreleri, Tc2 hücreleri mast hücreleri, eozinofiller ve NK hücreleridir. Ayrıca epitel hücreleri gibi hematopoietik olmayan hücreler tarafından da IL-5 üretilebilir .

IL-3, IL-5 ve GM-CSF hematopoietik hücrelerin in vitro koloni oluşumunu destekleyen güçlü sitokinlerdir. Bu sitokinler kemik iliği stromal hücrelerinde nadiren tespit edildiği için ve antijenik uyarana karşılık T hücreleri tarafından hızla üretildiğinden inflamasyon gibi akut durumlarda ve bağışıklık tepkileri sırasında hematopoietik hücrelerin genişlemesinde önemli rolleri vardır .

9. İnterlökkin-7 (IL-7)

İnterlökkin-7, Tip I sitokin reseptörlerine bağlanan dört anti-paralel α heliks içeren sitokin ailesinin bir üyesidir. Başlangıçta "lenfopoietin-1 (LP-1) olarak adlandırılmış ve kemik iliği stromal hücrelerinden salgılanan bir ön B hücresi büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. IL-7'nin ana üretim merkezi timusun korteks ve medullasındaki epitel hücreleridir. Bunun dışında kemik iliği, lenf düğümü, dalak, bağırsak, karaciğer, deri, akciğer, böbrek, beyin, ovaryum ve dentritik hücreler tarafından da üretimi olduğu bilinmektedir .

IL-7, lenfopoezde merkezi bir rol oynamaktadır. T lenfositlerin çoğalması ve timusu terkettikten sonra hayatta kalması için gereklidir. IL-7, B hücresi progenitörlerinin çoğalmasını ve gelişimini sağlar. Lenfositler için bir büyüme faktörü olarak kabul edilir ve antiapoptotik bir faktördür . Ayrıca IL-7 dalak ve periferik kanda olgun miyeloid ve monosit hücrelerin sayısını artırır, kemik iliğindeki progenitör hücrelerin perifere mobilizasyonunu sağlar. IL-7 yolundaki eksiklikler immün yetersizliğe neden olur ve aşırı ekspresyonları otoimmünite ve lösemiye neden olabilir .

IL-7 lenfatik vasküler sistemde lenfatik endotel hücrelerini aktive eder ve ciltteki lenf direnajını destekler. İnflamasyon sırasında veya bağışıklamanın ardından lenfatik damarların genişlemesi de IL-7'ye bağlı bir süreçtir . IL-7, lenfoid doku indükleyici hücrelerin sayısını artırarak lenfoid dokuların oluşumunu sağlayan lenfanjiyogenez olarak bilinen bir sürece aracılık eder .

Kısaltmalar

SCF: Kök hücre faktörü

GCS-F; Granülosit koloni uyarıcı faktör

M-CSF; Makrofaj koloni uyarıcı faktör

G-MCSF; Granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör

BFU-E; Burst Forming Unit Eritrosit (patlatma oluşturan birim eritrosit)

CFU-GM; Koloni Oluşturan Birim-Granülosit-Makrofaj

CFU-G; Koloni Oluşturan Birim-Granülosit

CFU-E; Koloni Oluşturan Birim Eritrosit

CFU-M; Koloni Oluşturan Birim Makrofaj

CFU-GEMM; Koloni Oluşturan Birim granülosit, eritrosit, monosit, megakaryosit (miyeloid hücreler üreten birim)

IFN- γ ; İnterferon gama

TNF- α ; Tümör nekroz faktör alfa

TNF- β ; Tümör nekroz faktör beta

EPO; Eritropoietin

EPOR; Eritropoietin reseptörü

TPO; Trombopoietin

IL-1; interlökin-1

IL-3; interlökin-3

IL-4; interlökin-4

HIF-1; hipoksiyle indüklenen faktör-1

Uncategorized References

- Aiello, Francesca B, Jonathan R Keller, Kimberly D Klarmann, Glenn Dranoff, Renata Mazzucchelli, and Scott K Durum. "Il-7 Induces Myelopoiesis and Erythropoiesis." *The Journal of Immunology* 178, no. 3 (2007): 1553-63.
- Arai, Ken-ichi, Frank Lee, Atsushi Miyajima, Shoichiro Miyatake, Naoko Arai, and Takashi Yokota. "Cytokines: Coordinators of Immune and Inflammatory Responses." *Annual review of biochemistry* 59, no. 1 (1990): 783-836.
- Bartley, TD, J Bogenberger, P Hunt, Y-S Li, HS Lu, F Martin, M-S Chang, *et al.* "Identification and Cloning of a Megakaryocyte Growth and Development Factor That Is a Ligand for the Cytokine Receptor Mpi." *Cell* 77, no. 7 (1994): 1117-24.
- Boudreaux, Mary K, and Pete W Christopherson. "Thrombopoiesis." *Schalm's veterinary hematology* (2022): 649-57.
- Bourette, Roland P, and Larry R Rohrschneider. "Early Events in M-Csf Receptor Signaling." *Growth factors* 17, no. 3 (2000): 155-66.
- Broudy, Virginia C. "Stem Cell Factor and Hematopoiesis." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 90, no. 4 (1997): 1345-64.
- Chappaz, Stéphane, and Daniela Finke. "The Il-7 Signaling Pathway Regulates Lymph Node Development Independent of Peripheral Lymphocytes." *The Journal of Immunology* 184, no. 7 (2010): 3562-69.
- Chateauvieux, S, C Grigorakaki, F Morceau, M Dicato, and M Diederich. "Erythropoietin, Erythropoiesis and Beyond." *Biochemical pharmacology* 82, no. 10 (2011): 1291-303.
- Choi, Diana, Stephanie A Schroer, Shun Yan Lu, Linyuan Wang, Xiaohong Wu, Yunfeng Liu, Yi Zhang, *et al.* "Erythropoietin Protects against Diabetes through Direct Effects on Pancreatic B Cells." *Journal of Experimental Medicine* 207, no. 13 (2010): 2831-42.
- Dentelli, Patrizia, Arturo Rosso, Cristina Olgasi, Giovanni Camussi, and Maria Felice Brizzi. "Il-3 Is a Novel Target to Interfere with Tumor Vasculature." *Oncogene* 30, no. 50 (2011): 4930-40.
- Ding, Lei, Thomas L Saunders, Grigori Enikolopov, and Sean J Morrison. "Endothelial and Perivascular Cells Maintain Haematopoietic Stem Cells." *Nature* 481, no. 7382 (2012): 457-62.
- Doulatov, Sergei, Faiyaz Notta, Elisa Laurenti, and John E Dick. "Hematopoiesis: A Human Perspective." *Cell stem cell* 10, no. 2 (2012): 120-36.
- Elliott, MICHAEL J, MATHEW A Vadas, LESLIE G Cleland, JENNIFER R Gamble, and ANGEL F Lopez. "Il-3 and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Stimulate Two Distinct Phases of Adhesion in Human Monocytes." *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 145, no. 1 (1990): 167-76.

- Fancke, Ben, Mark Suter, Hubertus Hochrein, and Meredith O'Keeffe. "M-Csf: A Novel Plasmacytoid and Conventional Dendritic Cell Poietin." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 111, no. 1 (2008): 150-59.
- Fielder, Paul J, Philip Hass, Mark Nagel, Eric Stefanich, Ramon Widmer, Gregory L Bennett, Gilbert-André Keller, Frederic J de Sauvage, and Dan Eaton. "Human Platelets as a Model for the Binding and Degradation of Thrombopoietin." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 89, no. 8 (1997): 2782-88.
- Fixe, P, and V Praloran. "M-Csf: Haematopoietic Growth Factor or Inflammatory Cytokine?". *Cytokine* 10, no. 1 (1998): 32-37.
- Franzke, Anke. "The Role of G-Csf in Adaptive Immunity." *Cytokine & growth factor reviews* 17, no. 4 (2006): 235-44.
- Frei, KARL, STEFAN Bodmer, CORNELIA Schwerdel, and ADRIAN Fontana. "Astrocyte-Derived Interleukin 3 as a Growth Factor for Microglia Cells and Peritoneal Macrophages." *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 137, no. 11 (1986): 3521-27.
- Fu, Ping, and Murat O Arcasoy. "Erythropoietin Protects Cardiac Myocytes against Anthracycline-Induced Apoptosis." *Biochemical and biophysical research communications* 354, no. 2 (2007): 372-78.
- Ginhoux, Florent, Kang Liu, Julie Helft, Milena Bogunovic, Melanie Greter, Daigo Hashimoto, Jeremy Price, *et al.* "The Origin and Development of Nonlymphoid Tissue Cd103+ Dcs." *Journal of Experimental Medicine* 206, no. 13 (2009): 3115-30.
- Hamilton, JA, ER Stanley, AW Burgess, and RK Shadduck. "Stimulation of Macrophage Plasminogen Activator Activity by Colony-Stimulating Factors." *Journal of cellular physiology* 103, no. 3 (1980): 435-45.
- Hamilton, John A. "Colony-Stimulating Factors in Inflammation and Autoimmunity." *Nature Reviews Immunology* 8, no. 7 (2008): 533-44.
- . "Gm-Csf as a Target in Inflammatory/Autoimmune Disease: Current Evidence and Future Therapeutic Potential." *Expert review of clinical immunology* 11, no. 4 (2015): 457-65.
- Hernández, Cristina, Alex Fonollosa, Marta García-Ramírez, Mónica Higuera, Roberto Catalán, Adela Miralles, José García-Arumí, and Rafael Simó. "Erythropoietin Is Expressed in the Human Retina and It Is Highly Elevated in the Vitreous Fluid of Patients with Diabetic Macular Edema." *Diabetes care* 29, no. 9 (2006): 2028-33.
- Jahandideh, Bahman, Mehdi Derakhshani, Hossein Abbaszadeh, Ali Akbar Movassagh-pour, Amir Mehdizadeh, Mehdi Talebi, and Mehdi Yousefi. "The Pro-Inflammatory Cytokines Effects on Mobilization, Self-Renewal and Differentiation of Hematopoietic Stem Cells." *Human Immunology* 81, no. 5 (2020): 206-17.

- Jelkmann, Wolfgang. "Physiology and Pharmacology of Erythropoietin." *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 40, no. 5 (2013): 302-09.
- . "Regulation of Erythropoietin Production." *The Journal of physiology* 589, no. 6 (2011): 1251-58.
- Kaushansky, K. "Thrombopoietin: A Tool for Understanding Thrombopoiesis." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 1, no. 7 (2003): 1587-92.
- Kaushansky, Kenneth. "Historical Review: Megakaryopoiesis and Thrombopoiesis." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 111, no. 3 (2008): 981-86.
- Kita, Hirohito, Tsukasa Ohnishi, Yoshio Okubo, Deborah Weiler, John S Abrams, and Gerald J Gleich. "Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor and Interleukin 3 Release from Human Peripheral Blood Eosinophils and Neutrophils." *The Journal of experimental medicine* 174, no. 3 (1991): 745-48.
- Koike, Yukako, Akiko Yoneyama, Jun Shirai, Tateru Ishida, Eriko Shoda, Kouji Miyazaki, Sinji Sunaga, *et al.* "Evaluation of Thrombopoiesis in Thrombocytopenic Disorders by Simultaneous Measurement of Reticulated Platelets of Whole Blood and Serum Thrombopoietin Concentrations." *Thrombosis and haemostasis* 79, no. 06 (1998): 1106-10.
- Lantz, Chris S, Jurg Boesiger, Chang Ho Song, Nicolas Mach, Takahiko Kobayashi, Richard C Mulligan, Yukifumi Nawa, Glenn Dranoff, and Stephen J Galli. "Role for Interleukin-3 in Mast-Cell and Basophil Development and in Immunity to Parasites." *Nature* 392, no. 6671 (1998): 90-93.
- Li, Yiwen, Genzou Takemura, Hideshi Okada, Shusaku Miyata, Rumi Maruyama, Longhu Li, Masato Higuchi, *et al.* "Reduction of Inflammatory Cytokine Expression and Oxidative Damage by Erythropoietin in Chronic Heart Failure." *Cardiovascular research* 71, no. 4 (2006): 684-94.
- Liu, Chao, Dewei Chu, Kourosh Kalantar-Zadeh, Jacob George, Howard A Young, and Guozhen Liu. "Cytokines: From Clinical Significance to Quantification." *Advanced Science* 8, no. 15 (2021): 2004433.
- Liu, X, Z Zhou, X Feng, Z Jia, Y Jin, and J Xu. "Cyclooxygenase-2 Plays an Essential Part in Cardioprotection of Delayed Phase of Recombinant Human Erythropoietin Preconditioning in Rats." *Postgraduate medical journal* 82, no. 971 (2006): 588-93.
- Luo, Xiong-jian, Ming Li, Liang Huang, Kwangsik Nho, Min Deng, Qiang Chen, Daniel R Weinberger, *et al.* "The Interleukin 3 Gene (Il3) Contributes to Human Brain Volume Variation by Regulating Proliferation and Survival of Neural Progenitors." *PloS one* 7, no. 11 (2012): e50375.
- Mach, Nicolas, Chris S Lantz, Stephen J Galli, Glen Reznikoff, Martin Mihm, Clayton Small, Richard Granstein, *et al.* "Involvement of Interleukin-3 in Delayed-Type

- Hypersensitivity." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 91, no. 3 (1998): 778-83.
- McDermott, Raymond S, Laurent Deneux, Véronique Mosseri, Jacques Védrenne, Krishna Clough, Alain Fourquet, José Rodriguez, *et al.* "Circulating Macrophage Colony Stimulating Factor as a Marker of Tumour Progression." *European cytokine network* 13, no. 1 (2002): 121-7.
- Mehta, Hrishikesh M, and Seth J Corey. "G-Csf, the Guardian of Granulopoiesis." Paper presented at the Seminars in Immunology, 2021.
- Meier, Dominik, Caroline Bornmann, Stephane Chappaz, Sandrine Schmutz, Luc A Otten, Rhodri Ceredig, Hans Acha-Orbea, and Daniela Finke. "Ectopic Lymphoid-Organ Development Occurs through Interleukin 7-Mediated Enhanced Survival of Lymphoid-Tissue-Inducer Cells." *Immunity* 26, no. 5 (2007): 643-54.
- Metcalf, Donald. "Hematopoietic Cytokines." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 111, no. 2 (2008): 485-91.
- Moon, Byoung-gon, Satoshi Takaki, Kensuke Miyake, and Kiyoshi Takatsu. "The Role of Il-5 for Mature B-1 Cells in Homeostatic Proliferation, Cell Survival, and Ig Production." *The Journal of Immunology* 172, no. 10 (2004): 6020-29.
- Moon, Chanil, Melissa Krawczyk, Dongchoon Ahn, Ismayil Ahmet, Doojin Paik, Edward G Lakatta, and Mark I Talan. "Erythropoietin Reduces Myocardial Infarction and Left Ventricular Functional Decline after Coronary Artery Ligation in Rats." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100, no. 20 (2003): 11612-17.
- Nayar, Saba, Joana Campos, Ming May Chung, Leyre Navarro-Nunez, Menka Chachlani, Nathalie Steinthal, David H Gardner, *et al.* "Bimodal Expansion of the Lymphatic Vessels Is Regulated by the Sequential Expression of Il-7 and Lymphotoxin A1 β 2 in Newly Formed Tertiary Lymphoid Structures." *The Journal of Immunology* 197, no. 5 (2016): 1957-67.
- Parsa, Cyrus J, Akio Matsumoto, Jihee Kim, Ryan U Riel, Laura S Pascal, G Brant Walton, Richard B Thompson, *et al.* "A Novel Protective Effect of Erythropoietin in the Infarcted Heart." *The Journal of clinical investigation* 112, no. 7 (2003): 999-1007.
- Renner, Kerstin, Sophia Metz, Anne-Mieke Metzger, Sophia Neumayer, Kathrin Schmidbauer, Yvonne Talke, Simone Buchtler, Dagmar Halbritter, and Matthias Mack. "Expression of Il-3 Receptors and Impact of Il-3 on Human T and B Cells." *Cellular Immunology* 334 (2018): 49-60.
- Rieger, Michael A, and Timm Schroeder. "Hematopoiesis." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 4, no. 12 (2012): a008250.
- Robb, Lorraine. "Cytokine Receptors and Hematopoietic Differentiation." *Oncogene* 26, no. 47 (2007): 6715-23.

- Roberts, Andrew W. "G-Csf: A Key Regulator of Neutrophil Production, but That's Not All!". *Growth factors* 23, no. 1 (2005): 33-41.
- Salgia, Ravi, Jian-Liang Li, Darren S Ewaniuk, Warren Pear, Evan Pisick, Stephen A Burky, Timothy Ernst, *et al.* "Bcr/Abl Induces Multiple Abnormalities of Cytoskeletal Function." *The Journal of clinical investigation* 100, no. 1 (1997): 46-57.
- Semerad, Craig L, Fulu Liu, Alyssa D Gregory, Katherine Stumpf, and Daniel C Link. "G-Csf Is an Essential Regulator of Neutrophil Trafficking from the Bone Marrow to the Blood." *Immunity* 17, no. 4 (2002): 413-23.
- Singh, Kanupriya, Vikrant Piprode, Suhas T Mhaske, Amruta Barhanpurkar-Naik, and Mohan R Wani. "Il-3 Differentially Regulates Membrane and Soluble Rankl in Osteoblasts through Metalloproteases and the Jak2/Stat5 Pathway and Improves the Rankl/Opg Ratio in Adult Mice." *The Journal of Immunology* 200, no. 2 (2018): 595-606.
- Takatsu, Kiyoshi, and Hiroshi Nakajima. "Il-5 and Eosinophilia." *Current opinion in immunology* 20, no. 3 (2008): 288-94.
- Taylor, AM, SJ Galli, and JW Coleman. "Stem-Cell Factor, the Kit Ligand, Induces Direct Degranulation of Rat Peritoneal Mast Cells in Vitro and in Vivo: Dependence of the in Vitro Effect on Period of Culture and Comparisons of Stem-Cell Factor with Other Mast Cell-Activating Agents." *Immunology* 86, no. 3 (1995): 427.
- Tramontano, Anthony F, Ranganath Muniyappa, Aislinn D Black, Mihaela C Blendea, Inna Cohen, Lili Deng, James R Sowers, Michael V Cutaia, and Nabil El-Sherif. "Erythropoietin Protects Cardiac Myocytes from Hypoxia-Induced Apoptosis through an Akt-Dependent Pathway." *Biochemical and biophysical research communications* 308, no. 4 (2003): 990-94.
- Ucan, Bulent Hamdi, Oktay Irkorucu, Guldeniz Karadeniz Cakmak, Oge Tascilar, Ishak Ozel Tekin, Serefden Acikgoz, Ali Ugur Emre, *et al.* "Erythropoietin: A Possible Cytoprotective Cytokine in Acute Necrotizing Pancreatitis." *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 16 (2009): 530-37.
- Ueda, Yoshihiro, Derek W Cain, Masayuki Kuraoka, Motonari Kondo, and Garnett Kelsoe. "Il-1r Type I-Dependent Hemopoietic Stem Cell Proliferation Is Necessary for Inflammatory Granulopoiesis and Reactive Neutrophilia." *The Journal of Immunology* 182, no. 10 (2009): 6477-84.
- Ushach, Irina, and Albert Zlotnik. "Biological Role of Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (Gm-Csf) and Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-Csf) on Cells of the Myeloid Lineage." *Journal of Leucocyte Biology* 100, no. 3 (2016): 481-89.
- Üçok, Kağan, Bünyamin Kaptanoğlu, Hakkı Gökbel, Mansur Tatlı, and Mehmet Kara. "Eritropoietin: Yapısı, Metabolizması Ve Etki Mekanizması." *Medical Journal of Süleyman Demirel University* 2, no. 1.

- Varricchi, Gilda, Remo Poto, Gianni Marone, and John T Schroeder. "Il-3 in the Development and Function of Basophils." Paper presented at the Seminars in immunology, 2021.
- Winer, Hila, Gisele OL Rodrigues, Julie A Hixon, Francesca B Aiello, Tu Chun Hsu, Brianna T Wachter, Wenqing Li, and Scott K Durum. "Il-7: Comprehensive Review." *Cytokine* 160 (2022): 156049.
- Yamaguchi, Yuji, Toshio Suda, Junko Suda, Mitsuoki Eguchi, Yasusada Miura, Nobuyuki Harada, Akira Tominaga, and Kiyoshi Takatsu. "Purified Interleukin 5 Supports the Terminal Differentiation and Proliferation of Murine Eosinophilic Precursors." *The Journal of experimental medicine* 167, no. 1 (1988): 43-56.
- Zhu, Jiang, and Stephen G Emerson. "Hematopoietic Cytokines, Transcription Factors and Lineage Commitment." *Oncogene* 21, no. 21 (2002): 3295-313.