



TÜRKİYE VE DÜNYADA TIBBİ BİYOKİMYA

Editör: Doç.Dr. Cem HOROZOĞLU

yaz
yayınları

Türkiye ve Dünyada Tıbbi Biyokimya

Editör

Doç.Dr. Cem HOROZOĞLU

yaz
yayınları

2025

Türkiye ve Dünyada Tıbbi Biyokimya

Editör: Doç.Dr. Cem HOROZOĞLU

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8678-79-6

Aralık 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Aril Hidrokarbon Reseptörü (AHR): Enflamasyon, Metabolik Yeniden Programlama ve Kanserde Yeni Bir Hücresel Sensör.....	1
<i>Duygu ERYAVUZ ONMAZ</i>	
Myoslid'in Düz Kas Hücresi Farklılaşmasından Kanser Progresyonuna Uzanan Rolü	21
<i>Ceren TILGEN YASASEVER, Sena ŞEN</i>	
Kanser İlaç Keşfinde Sentetik Öldürücülük: Temel İlkeler, Teknolojiler ve Terapötik Fırsatlar	37
<i>Murat SERİLMEZ, Emre ÖZGÜR</i>	
Karaciğer Fonksiyon Testleri.....	62
<i>Burhan BUDAK</i>	
Tümör Belirteçleri ve Önemi	72
<i>Burhan BUDAK</i>	
Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular Arasında Entegratif Yaklaşım	82
<i>Turan AKDAĞ</i>	
Tiroid Hastalıklarının Tanılanmasında Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid İndekslerinin Geleceği	100
<i>Uğur BİÇER, Burak YAZGAN</i>	
Irisin in Ischemia–Reperfusion Injury: Redox Regulation, Mitochondrial Protection and Organ-Specific Experimental Models	122
<i>İrem ARSLANTÜRK, Muhammet Volkan BÜLBÜL</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

ARİL HİDROKARBON RESEPTÖRÜ (AHR): ENFLAMASYON, METABOLİK YENİDEN PROGRAMLAMA VE KANSERDE YENİ BİR HÜCRESEL SENSÖR

Duygu ERYAVUZ ONMAZ¹

1. GİRİŞ

Aryl hydrocarbon reseptörü (AHR), hücrelerin çevresel, metabolik ve immünolojik sinyallere yanıt vermesini sağlayan ligand bağımlı bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmaktadır. İlk olarak 1970’li yıllarda çevresel kirleticilerin etkilerini açıklamak amacıyla tanımlanan AHR, özellikle 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) gibi dioksin türevli bileşiklerin hücre üzerindeki toksik etkilerinin aracısı olarak keşfedilmiştir (Poland & Knutson, 1982). Bu nedenle uzun yıllar boyunca AHR, yalnızca ksenobiyotik metabolizmasını düzenleyen bir toksisite reseptörü olarak değerlendirilmiştir. Ancak moleküler biyokimya, toksikoloji ve immünoloji alanlarında yürütülen araştırmalar AHR’nin bundan çok daha geniş bir biyolojik işlev üstlendiğini ortaya koymaktadır (Denison & Nagy, 2003; Larigot et al., 2018). Günümüzde AHR, hücrelerin yalnızca dış ortamdan gelen toksinleri değil, aynı zamanda endojen metabolitleri, diyet bileşenlerini ve mikrobiyota kaynaklı ürünleri de algılayabilen çok yönlü bir hücresel düzenleyici olarak kabul edilmektedir (Stockinger et al., 2014; Wang et al., 2023).

¹ Doç. Dr, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-8564-1824.

AHR, evrimsel olarak yüksek derecede korunmuş bir proteindir ve memeliler dâhil birçok organizma tarafından eksprese edilmektedir. PAS (Per-ARNT-Sim) protein ailesine ait olan bu reseptör, bazik heliks-döngü-heliks (bHLH) bölgesi ile PAS-A, PAS-B ve transaktivasyon (TAD) alanlarından oluşmaktadır. bHLH alanı DNA'ya bağlanma ve dimerizasyon işlevini üstlenmekte, PAS-B alanı ligand bağlanmasını sağlamakta, TAD bölgesi ise gen transkripsiyonunu başlatan ko-aktivator proteinlerle etkileşime girmektedir (Denison & Nagy, 2003). Bu yapısal özellikleri sayesinde AHR, hem çevresel kimyasalları hem de endogen molekülleri tanıyabilmekte ve bu sinyalleri gen ekspresyonuna dönüştürerek hücrel yanıtın düzenlenmesine aracılık etmektedir.

AHR, sitoplazmada inaktif formda bulunmakta ve ısı şok proteini 90 (Hsp90), AHR-interacting protein (AIP/XAP2) ve p23 proteinlerinden oluşan bir kompleks hâlinde kararlılığını sürdürmektedir (Puga et al., 2009). Ligand bağlanması ile reseptör konformasyon değişikliğine uğramakta, şaperon kompleksinden ayrılmakta ve çekirdeğe taşınmaktadır. Nükleusta AHR nuclear translocator (ARNT) proteini ile heterodimer oluşturarak DNA üzerindeki ksenobiyotik yanıt elemanı (XRE, xenobiotic response element) dizilerine bağlanmakta ve başta CYP1A1, CYP1B1 ve NQO1 gibi detoksifikasyon genlerinin ekspresyonunu uyarmaktadır (Murray et al., 2014). Bu mekanizma AHR'nin klasik genomik aktivasyon yolu olarak tanımlanmaktadır. AHR ayrıca Src kinaz aktivasyonu, kalsiyum sinyali değişimleri ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi gibi nongenomik etkiler de gösterebilmektedir (Puga et al., 2009; Larigot et al., 2018).

AHR'nin ligand yelpazesi son derece geniştir ve bu özelliği reseptörün benzersiz bir biyolojik duyarlılığa sahip olmasını sağlamaktadır. Egzojen ligandlar arasında dioksin türevleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve bazı bitkisel

polifenoller yer alırken; endojen ligandlar arasında kinürenin, kinürenik asit, 6-formilindolo[3,2-b]karbazol (FICZ) ve mikrobiyota kökenli indoller bulunmaktadır (Opitz et al., 2011). Özellikle inflamasyon sırasında aktif hâle gelen indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO) enzimi, triptofanı kinürenin yoluna yönlendirmekte ve AHR'nin endojen aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır (Gutiérrez-Vázquez & Quintana, 2018).

AHR'nin fizyolojik aktivasyonu çoğu zaman koruyucu ve dengeleyici etkilere sahip olmaktadır. Kısa süreli ve dengeli aktivasyon, antioksidan genlerin (NQO1, HO-1) transkripsiyonunu uyurarak oksidatif stres hasarını azaltabilmektedir (Zhao et al., 2013). Buna karşın kronik ve aşırı aktivasyon, reaktif oksijen türlerinin birikmesine, DNA hasarının artmasına ve tümör mikroçevresinde immün kaçış mekanizmalarının gelişmesine neden olabilmektedir (Murray et al., 2014; Huang et al., 2023). Bu çift yönlü etki, AHR'yi hem koruyucu hem de patolojik bir düzenleyici olarak tanımlamayı gerekli kılmaktadır.

Son yıllarda AHR için önerilen yeni yaklaşımlardan biri de “epimetabolik sensör” kavramıdır (Rothhammer & Quintana, 2019). Bu kavram, metabolitlerin sadece enerji metabolizmasında değil, aynı zamanda epigenetik düzeyde de düzenleyici rol oynadığını vurgulamaktadır. Kynurenin, metilargininler ve α -ketoglutarat gibi metabolitlerin AHR aracılığıyla DNA metiltransferaz (DNMT), ten-eleven translocation (TET) ve histon deasetilaz (HDAC) enzimlerinin aktivitesini etkileyebildiği gösterilmiştir. Bu özellik AHR'yi, metabolik duruma bağlı olarak gen ekspresyonunu epigenetik düzeyde yeniden şekillendirebilen bir düzenleyici konumuna getirmektedir.

Sonuç olarak AHR, yalnızca çevresel toksinlere yanıt veren bir reseptör değil, aynı zamanda hücreSEL metabolizmanın, immün sistemin ve epigenetik denge mekanizmalarının merkezinde yer alan çok katmanlı bir biyokimyasal sensör olarak önem kazanmaktadır. Bu nedenle AHR'nin işlevlerinin ayrıntılı olarak anlaşılması, kronik enflamasyon, otoimmünite, metabolik sendrom ve kanser gibi kompleks hastalıkların biyokimyasal temellerinin çözülmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

2. AHR'NİN YAPISI VE AKTİVASYON MEKANİZMASI

AHR, hücre içi sinyal iletiminde görev alan ligand-bağımlı bir transkripsiyon faktörüdür ve bazik heliks-döngü-heliks/Per-ARNT-Sim (bHLH/PAS) protein ailesine ait bulunmaktadır (Denison & Nagy, 2003). Bu aileye üye proteinler, çevresel, metabolik veya fizyolojik sinyallerin algılanması ve gen düzeyinde düzenlenmesiyle ilişkili temel düzenleyici molekülüdür.

AHR proteini yapısal olarak dört ana bölgeden oluşmaktadır:

- (i) bHLH bölgesi, DNA'ya bağlanma ve dimerizasyon için gereklidir;
- (ii) PAS-A ve PAS-B bölgeleri, ligand tanıma, protein-protein etkileşimi ve çekirdek translokasyonu süreçlerinde görev almaktadır;
- (iii) transaktivasyon alanı (TAD) ise çekirdek içi ko-aktivator proteinlerle etkileşerek gen ekspresyonunu başlatmaktadır (Larigot et al., 2018; Seok et al., 2017).

Yapısal analizler, AHR'nin PAS-B bölgesinin ligand özgüllüğünü belirleyen ana bölge olduğunu ve bu bölgenin farklı çevresel veya endojen bileşiklere esnek biçimde uyum

sağlayabildiğini göstermektedir (Dai et al., 2022; Kwong et al., 2024). Cryo-EM ve kristalografik çalışmalar, AHR'nin ligand bağlanması sonrasında ARNT (AHR Nuclear Translocator) proteiniyle stabil bir heterodimer oluşturduğunu ve DNA üzerinde xenobiotic response element (XRE) dizilerine özgül biçimde bağlandığını ortaya koymaktadır (Seok et al., 2017).

AHR, hücre sitoplazmasında inaktif hâlde bulunmakta ve ısı şok proteini 90 (Hsp90), AHR-interacting protein (AIP/XAP2), p23 ve c-Src tirozin kinazdan oluşan bir şaperon kompleksiyle stabilize edilmektedir (Puga et al., 2009). Bu kompleks, reseptörün proteazlardan korunmasını ve uygun konformasyonda kalmasını sağlamaktadır. Ligand bağlanması sonrasında AHR konformasyonel bir değişiklik geçirmekte, AIP ve p23 proteinleri ayrılmakta ve reseptör nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) üzerinden çekirdeğe taşınmaktadır. Bu süreçte importin- β proteini aracılığıyla sitoplazmadan nükleusa geçiş gerçekleşmektedir (Kwong et al., 2024).

Çekirdeğe ulaştıktan sonra AHR, ARNT proteiniyle dimerleşerek XRE veya DRE (dioxin response element) dizilerine bağlanmakta ve hedef genlerin transkripsiyonunu başlatmaktadır (Denison & Nagy, 2003). Bu hedef genler arasında CYP1A1 (cytochrome P450 1A1), CYP1B1 (cytochrome P450 1B1), ALDH3A1 (aldehyde dehydrogenase 3A1), NQO1 (NAD(P)H quinone dehydrogenase 1) ve UGT1A6 (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A6) gibi ksenobiyotik metabolizmasında görevli enzimleri kodlayan genler bulunmaktadır (Murray et al., 2014). Böylelikle AHR, çevresel toksinlerin biyotransformasyonu, oksidatif stres yanıtı ve hücrel savunma mekanizmalarının koordinasyonunda merkezi rol oynamaktadır.

Ancak AHR'nin etkileri yalnızca genomik düzey ile sınırlı değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, reseptörün nongenomik

sinyal iletimi yoluyla da etkili olabildiğini göstermektedir. Ligand bağlanması ardından MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase), PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase / protein kinase B) ve Src kinaz yolları aktive olabilmekte, bu da hızlı kalsiyum mobilizasyonu ve redoks denge değişimlerine yol açabilmektedir (Larigot et al., 2018; Bahman et al., 2024). Bu mekanizmalar, gen transkripsiyonuna gerek kalmadan kısa süreli adaptif yanıtların oluşmasına aracılık etmektedir.

AHR'nin sinyal yolları, aynı zamanda NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha), Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) ve ER (estrogen receptor) gibi diğer transkripsiyon faktörleriyle de çapraz etkileşim gösterebilmektedir (Puga et al., 2009; Rothhammer & Quintana, 2019). Bu etkileşimler, hücrel enerji metabolizması, inflamatuvar yanıt ve antioksidan savunma sistemlerinin bütüncül şekilde düzenlenmesini sağlamaktadır. Örneğin AHR–Nrf2 etkileşimi, antioksidan gen ekspresyonunu artırmakta; NF- κ B ile etkileşimi ise proinflamatuvar genlerin baskılanmasına neden olabilmektedir (Huang et al., 2023; Bahman et al., 2024).

Buna karşın AHR'nin kronik veya aşırı aktivasyonu, hücrel homeostazın bozulmasına yol açabilmektedir. Uzun süreli AHR aktivasyonu sonucunda reaktif oksijen türlerinin (ROS, reactive oxygen species) birikimi, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve proinflamatuvar sitokinlerin [IL-6 (interleukin-6), TNF- α (tumor necrosis factor-alpha)] artışı gözlenmektedir (Huang et al., 2023). Bu durum, özellikle kanser, otoimmünite ve kronik inflamasyon gibi hastalık süreçlerinde AHR'nin çift yönlü bir rol oynadığını göstermektedir (Murray et al., 2014).

Sonuç olarak AHR, sahip olduğu modüler yapı, geniş ligand çeşitliliği ve genomik/nongenomik etkileşim ağları

sayesinde hücredeki çevresel, metabolik ve immün sinyalleri entegre edebilen merkezi bir düzenleyici faktör olarak işlev görmektedir. Yapısal biyoloji ve moleküler modelleme alanlarında elde edilen son bulgular (Dai et al., 2022; Kwong et al., 2024; Seok et al., 2017), AHR'nin yalnızca bir toksisite aracı değil, aynı zamanda homeostatik dengenin sensörü olarak yeniden konumlandırıldığını göstermektedir.

3. AHR VE METABOLİK / İMMÜN DÜZENLEME

AHR, uzun yıllar boyunca yalnızca çevresel toksinlerin (örneğin dioksin, benzo[a]piren gibi poliaromatik hidrokarbonların) hedefi olan bir transkripsiyon faktörü olarak değerlendirilmiştir. Ancak son on yılda yapılan araştırmalar, AHR'nin bu klasik toksikolojik rolünün ötesinde çok daha geniş bir biyolojik etki yelpazesine sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Günümüzde AHR, hücre içi çevresel sensör olarak görev yapan ve metabolik, immün, redoks ve inflamatuvar süreçler arasında köprü kuran çok işlevli bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir (Bock, 2019; Rothhammer & Quintana, 2019).

3.1. AHR'nin Endojen Ligandları ve Aktivasyon Mekanizmaları

AHR sitoplazmada inaktif halde, ısı şoku proteini (Hsp90), XAP2 (AIP) ve p23 gibi yardımcı proteinlerle kompleks oluşturmuş şekilde bulunur. Ligand bağlanması ile birlikte reseptörün konformasyonu değişir, kompleks dağılır ve AHR nükleusa taşınır. Burada ARNT (AHR nuclear translocator) ile heterodimer oluşturarak DNA üzerindeki xenobiotic response element (XRE) bölgelerine bağlanır ve hedef genlerin transkripsiyonunu başlatır (Bessede et al., 2014).

Bu hedef genler arasında özellikle CYP1A1, CYP1B1, NQO1 ve UGT1A6 gibi detoksifikasyon enzimlerini kodlayan

genler bulunur. Ancak AHR'nin bu klasik "ksenobiyotik metabolizması" rolü dışında, endogen ligandlar aracılığıyla bağışıklık ve enerji metabolizmasının da düzenlenmesine katkı sağladığı artık iyi bilinmektedir (Agus et al., 2018; Zelante et al., 2013).

Triptofan metabolizmasından türeyen kinürenin, kinürenik asit, 3-hidroksikinürenin ve indol türevleri AHR'nin fizyolojik aktivatörleri arasında yer almaktadır (Cervenka et al., 2017). Bu endojen ligandlar, hem konak metabolizması hem de bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilir. Böylece AHR, mikroorganizmalarla konağın bağışıklık ve metabolik iletişimini düzenleyen bir "biyokimyasal sensör" görevi üstlenmektedir (Lamas et al., 2018).

3.2. Mikrobiyota, Triptofan Katabolizması ve AHR Etkileşimi

Bağırsak mikrobiyotası, AHR'nin aktivasyonunda merkezi bir rol oynamaktadır. Mikrobiyal enzimler tarafından triptofanın indol türevlerine dönüştürülmesiyle ortaya çıkan metabolitler, epitel hücrelerinde ve immün sistemde AHR'yi aktive eder (Agus et al., 2018). Bu aktivasyon sonucunda IL-22 sentezi artar ve mukozal bariyer bütünlüğü güçlenir.

AHR'nin bu bağlamdaki fonksiyonu, özellikle disbiyoz koşullarında klinik olarak önem kazanmaktadır. Disbiyotik mikrobiyota, triptofan metabolitlerinin dengesini bozar, bu da AHR sinyal iletimini zayıflatır ve mukozal immün toleransın kaybına yol açar. Bu mekanizma, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve obezite gibi çok sayıda kronik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Sayed et al., 2022).

AHR ayrıca mikrobiyota kaynaklı triptamin, skatol ve indol-3-aldehit gibi sinyaller aracılığıyla doğal öldürücü (NK) hücreler, innate lymphoid cell (ILC3) ve dendritik hücrelerin fonksiyonlarını da şekillendirmektedir (Zelante et al., 2013).

Böylece AHR, bağırsak çevresinde bağışıklık yanıtlarının aşırı aktivasyonunu önleyen bir “fizyolojik fren” olarak işlev görmektedir.

3.3. AHR’nin İmmün Düzenleyici Roller

AHR’nin immün sistemdeki rolü hücresel düzeyde çok yönlüdür. Reseptörün aktivasyonu, bağlama özgü olarak hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar sonuçlar doğurabilir. Düşük yoğunluklu veya endojen ligandlar (örneğin kinürenin) aracılığıyla aktive edildiğinde AHR, Treg hücrelerinin farklılaşmasını desteklerken Th17 hücre yanıtlarını baskılayabilir (Huang et al., 2023). Buna karşın, yüksek afiniteli toksik ligandlar (örneğin TCDD) kronik aktivasyona ve immün disfonksiyona neden olur.

AHR ayrıca NF- κ B, Nrf2, HIF-1 α ve östrojen reseptörü (ER) gibi diğer transkripsiyon faktörleriyle doğrudan etkileşime girerek inflamasyonun gen düzeyinde kontrolünde rol oynamaktadır (Bahman et al., 2024). Özellikle AHR–Nrf2 etkileşimi antioksidan genlerin ekspresyonunu artırırken, AHR–NF- κ B etkileşimi proinflamatuvar sitokinlerin baskılanmasını sağlar. Bu sayede AHR, hücresel stres yanıtları ile immün düzenlemeyi entegre eden önemli bir transkripsiyonel kavşak olarak işlev görmektedir.

3.4. Metabolik Denge, Oksidatif Stres ve Enerji Homeostazi

AHR yalnızca immün sistemin değil, enerji metabolizmasının da düzenleyicisidir. Özellikle karaciğer ve yağ dokusunda glukoz homeostazi, lipogenez ve yağ asidi oksidasyonu ile ilişkili genlerin ekspresyonunu etkilemektedir. AHR’nin kronik aktivasyonu insülin direnci, lipotoksisite ve oksidatif stresin artışıyla ilişkilidir (Huang et al., 2023; Bock, 2019).

Bu durum, mitokondriyal fonksiyonun bozulmasına ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine neden olarak hücrel hasarı tetikler. Dolayısıyla AHR, redoks dengesi ile metabolik adaptasyon arasındaki geçişin düzenleyici bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir. Bu mekanizma, özellikle obeziteye bağlı inflamasyon, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve ateroskleroz gibi patolojilerde kritik rol oynamaktadır (Huang et al., 2023; Bahman et al., 2024).

3.5. AHR'nin Klinik Önemi ve Terapötik Potansiyeli

Son dönemde AHR, çeşitli hastalık modellerinde terapötik hedef olarak gündeme gelmektedir. Özellikle AHR agonistleri (örn. indirubins, flavonoidler, triptofan türevleri) ve antagonistleri (örn. CH-223191) üzerine yapılan çalışmalar, bu reseptörün farmakolojik olarak modüle edilebileceğini göstermektedir. Bu tür bileşiklerin, otoimmün hastalıklar, kanser immünoterapileri, metabolik sendrom ve nöroinflamatuvar hastalıklar gibi farklı klinik alanlarda umut verici etkiler gösterdiği bildirilmektedir (Rothhammer & Quintana, 2019; Huang et al., 2023).

AHR'nin çift yönlü rolü —hem koruyucu hem de patojenik olabilme potansiyeli— gelecekte kişiselleştirilmiş tıpta hedefe yönelik tedavi yaklaşımları için dikkatle değerlendirilmesi gereken bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

4. AHR VE EPİGENETİK DÜZENLEME

4.1. AHR'nin DNMT, HDAC ve TET Enzimleriyle Etkileşimi

AHR, klasik olarak çevresel toksinleri algılayan bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak güncel çalışmalar, AHR'nin yalnızca ksenobiyotik metabolizmasında değil, aynı zamanda epigenetik yeniden programlamada da

önemli bir düzenleyici olduğunu göstermektedir (Huang et al., 2023). AHR; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kromatin yeniden şekillenmesi gibi mekanizmalar üzerinden hücre kaderini ve gen ekspresyon ağlarını kalıcı biçimde etkilemektedir.

DNA metiltransferazlar (DNMT; DNA methyltransferase) sitozin bazlarına metil grubu ekleyerek gen susturulmasını sağlar. AHR aktivasyonu, DNMT1 ve DNMT3A ekspresyonunu artırarak TGF- β ve IL-10 promotör bölgelerinde hipermetilasyon oluşturmaktadır; bu da immün baskılayıcı mikroçevre gelişimine katkıda bulunmaktadır (Wajda et al., 2020).

AHR ayrıca histon deasetilazlar (HDAC; histone deacetylase) ile kompleks oluşturur. HDAC'ler histonların asetil gruplarını kaldırarak kromatini sıkılaştırır ve transkripsiyonel baskılama sağlar. AHR–HDAC1–NF- κ B etkileşimi, özellikle inflamatuvar genlerin susturulmasında önemlidir (Disner et al., 2021). Böylece AHR, bağlama bağlı olarak hem pro- hem anti-inflamatuvar etkiler gösterebilmektedir.

DNA demetilasyonu ise Ten-Eleven Translocation (TET) enzimleri tarafından sağlanmaktadır. TET1/2/3 enzimleri α -ketoglutarat'a (α -KG) bağımlıdır ve 5-metilsitozin kalıntılarını okside ederek aktif demetilasyonu başlatmaktadır. AHR aktivasyonu sırasında hücre içi NAD⁺ ve α -KG düzeylerinin değişmesi, TET enzim aktivitesini dolaylı biçimde etkilemektedir (Hubbard et al., 2015). Böylece AHR, DNMT, HDAC ve TET enzimleriyle koordineli olarak epigenetik dengeyi düzenlemektedir.

4.2. Metabolit-Temelli Epigenetik Yeniden Programlama

Epigenetik düzenleme yalnızca genetik faktörlerle değil, hücresel metabolizmanın ürünleriyle de yakından ilişkilidir. Bu

nedenle bazı ara metabolitler “epimetabolit” olarak tanımlanmaktadır; bunların en iyi bilinenleri kinürenin, metilarjinin türevleri (asimetrik dimetilarginin [ADMA], simetrik dimetilarginin [SDMA], N-monometilarginin [L-NMMA]) ve α -ketoglutarat (α -KG)’dir.

Kinürenin, triptofanın indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO) veya triptofan-2,3-dioksijenaz (TDO) yoluyla katabolizması sonucunda oluşur ve AHR’nin endojen agonistidir. Kinürenin artışı, DNMT ekspresyonunu artırarak bazı gen promotörlerinde hipermetilasyon oluşturabilir; buna karşın TET enzim aktivitesini uyarak diğer bölgelerde demetilasyon sağlayabilir (Rothhammer & Quintana, 2019). Bu çift yönlü etki, AHR’nin hem baskılayıcı hem yeniden programlayıcı bir epigenetik düzenleyici olduğunu göstermektedir.

Metilarjinin türevleri, hücrel metil donör havuzunun dengesi üzerinde etkilidir. Arginin-metilasyon döngüsünde S-adenozilmetiyonin (SAM) tüketimi ve S-adenozilhomosistein (SAH) birikimi, DNA ve histon metiltransferaz aktivitesini değiştirir. AHR aktivasyonu sırasında metilarginin birikimi, global metilasyon desenlerini yeniden şekillendirir (Zhou et al., 2023).

α -Ketoglutarat, TET ve JmJc-domain histon demetilazlar için kofaktördür. AHR sinyalinin mitokondriyal metabolizmayı yeniden yönlendirmesi α -KG seviyelerinde dalgalanmalara neden olur ve özellikle H3K9me3 ve H3K27me3 gibi baskılayıcı histon işaretlerini etkiler. Bu şekilde AHR, metabolik değişimleri epigenetik cevaplara dönüştürür.

4.3. “Epimetabolik Sensör” Kavramı

Rothhammer ve Quintana (2019) tarafından tanımlanan “epimetabolik sensör” kavramı, metabolik ve çevresel sinyalleri epigenetik yeniden programlamayla bütünleştiren molekülleri tanımlar. AHR bu sensörlerin prototipidir. Diyetle alınan indoller,

mikrobiyota kaynaklı triptofan metabolitleri ve endogen kinürenin tarafından aktive edilen AHR, hücre tipine özgü epigenetik profiller oluşturmaktadır.

AHR'nin mikrogliya, Treg ve epitelyal hücrelerde aktive olması, çevresel uyarılara karşı kalıcı epigenetik hafıza oluşumuna yol açmaktadır (Disner et al., 2021). Bu özellik, AHR'yi yalnızca bir reseptör olmaktan çıkarıp metabolit-epigenom arayüzünde çalışan bir bellek mekanizması hâline getirmektedir.

4.4. Kansere ve İnflamasyonda Epigenetik Hedefler

AHR aracılı epigenetik yeniden programlama, kanser ve kronik inflamasyon gibi kompleks hastalıkların temel mekanizmalarındandır. Kolorektal, meme ve akciğer kanserlerinde AHR'nin kronik aktivasyonu, DNMT ve HDAC artışıyla tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına neden olabilmektedir (Kwong, 2024). Buna karşın kontrollü AHR aktivasyonu antitümör sitokin üretimini artırmaktadır.

Benzer şekilde, inflamatuvar hastalıklarda AHR'nin FOXP3 promotöründeki hipermetilasyonu çözerek Treg hücre diferansiyasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Huang et al., 2023). Dolayısıyla AHR, hem epigenetik düzenleyici hem de potansiyel terapötik hedef olarak önemlidir.

4.5. Sonuç

AHR, DNA metiltransferaz (DNMT), histon deasetilaz (HDAC) ve TET enzimleriyle etkileşimi sayesinde metabolik sinyalleri epigenetik cevaplara dönüştüren merkezî bir düzenleyicidir. Kinürenin, metilargininler ve α -ketoglutarat gibi epimetabolitler aracılığıyla AHR; immün yanıt, inflamasyon ve tümör gelişimi üzerinde kalıcı epigenetik izler bırakır. Gelecekte AHR hedefli agonist ve antagonistlerin epigenetik temelli tedavilerde kullanımı, kanser ve otoimmün hastalıkların

kişiselleştirilmiş yaklaşımlarla yönetilmesine olanak sağlayacaktır.

5. AHR VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

AHR, immün sistem, metabolizma ve hücrel farklılaşma süreçlerinin kesişim noktasında yer almakta ve pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. Aşağıda AHR'nin çeşitli hastalık gruplarındaki işlevsel etkileri özetlenmektedir.

5.1. Kanser

AHR'nin kanser biyolojisindeki rolü, tümör mikroçevresinin epigenetik yeniden programlanmasıyla yakından ilişkilidir. Kolorektal kanserde AHR, DNMT1 ve HDAC1 ekspresyonunu artırarak tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına neden olmaktadır (Rothhammer & Quintana, 2019). Ayrıca AHR-kinürenin döngüsü, IDO1/TDO2 enzimlerini uyarak immün kaçışı desteklemektedir.

Bununla birlikte, geçici AHR aktivasyonu CD8⁺ T hücrelerinin sitotoksik kapasitesini artırmakta ve IFN- γ üretimini desteklemektedir (Huang et al., 2023). Bu nedenle AHR, ligand yapısına ve aktivasyon süresine bağlı olarak hem onkogenik hem de antitümör etkiler gösterebilmektedir.

5.2. Otoimmün Hastalıklar

AHR, Treg/Th17 dengesinin epigenetik düzeyde kontrolünde görev almaktadır. Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda AHR aktivasyonu IL-17 üretimini baskılamakta ve FOXP3 promotöründeki metilasyonun çözülmesine aracılık ederek Treg oluşumunu desteklemektedir (Wajda et al., 2020).

Mikrobiyota kaynaklı AHR ligandları bağırsak epitelinde IL-10 ve TGF- β sentezini artırarak inflamasyonu sınırlandırmaktadır (Disner et al., 2021). Bununla birlikte, uzun süreli veya uygunsuz AHR aktivasyonu bazı durumlarda proinflamatuvar genlerin yeniden ekspresyonuna neden olabilmektedir.

5.3. Metabolik Sendrom ve Obezite

AHR, enerji homeostazı ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadır. Yüksek yağlı diyet modellerinde AHR'nin aşırı aktivasyonu insülin direnci ve yağ dokusu inflamasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Wang & Bedford, 2023).

Fizyolojik düzeylerde AHR aktivitesi ise adiponektin ve PPAR γ ekspresyonunu artırarak metabolik dengeyi desteklemektedir (Hubbard et al., 2015). Bu çift yönlü doğa, AHR'nin metabolit-temelli epigenetik ağın önemli bir modülatörü olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Aryl hidrokarbon reseptörü (AHR), çevresel, metabolik ve immün sinyalleri epigenetik mekanizmalar aracılığıyla bütünleştiren çok yönlü bir sensör olarak tanımlanmaktadır. AHR'nin DNMT, HDAC ve TET enzimleriyle etkileşimi, gen ekspresyonunun kalıcı biçimde yeniden düzenlenmesine olanak sağlamaktadır.

AHR'nin “epimetabolik bir kontrol noktası” olarak işlev görmesi, onu hem immün toleransın sürdürülmesinde hem de inflamatuvar ve neoplastik süreçlerin kontrolünde stratejik bir hedef hâline getirmektedir. Gelecekte AHR agonistleri ve antagonistlerinin seçici biçimde kullanıldığı hedefe yönelik

tedaviler, kanser ve otoimmün hastalıkların yönetiminde yeni olanaklar sunabilecektir.

Ayrıca multi-omik yaklaşımlar (metabolomik, transkriptomik ve epigenomik analizler) aracılığıyla AHR'nin hücresel düzeydeki etkilerinin bütüncül olarak değerlendirilmesi, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Sonuç olarak AHR, yalnızca çevresel ligandlara yanıt veren bir reseptör değil, aynı zamanda metabolik ve epigenetik ağları bütünleştiren bir biyolojik orkestra şefi konumundadır.

KAYNAKÇA

- Agus, A., Planchais, J., & Sokol, H. (2018). Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host & Microbe*, 23(6), 716–724. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>
- Bahman, F., Khaghani, S., Sadat, S. M., & Abdollahi, M. (2024). Aryl hydrocarbon receptor: Current perspectives on key signaling partners and immunoregulatory role in inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*, 15, 1421346. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1421346>
- Bessede, A., Gargaro, M., Pallotta, M. T., Matino, D., Servillo, G., Brunacci, C., ... Puccetti, P. (2014). Aryl hydrocarbon receptor control of a disease tolerance defence pathway. *Nature*, 511(7508), 184–190. <https://doi.org/10.1038/nature13323>
- Bock, K. W. (2019). Aryl hydrocarbon receptor (AHR): From toxicological target to physiological regulator. *Biochemical Pharmacology*, 168, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.06.015>
- Cervenka, I., Agudelo, L. Z., & Ruas, J. L. (2017). Kynurenines: Tryptophan metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science Signaling*, 10(473), eaaf9794. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaf9794>
- Denison, M. S., & Nagy, S. R. (2003). Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 43, 309–334. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.135828>
- Esser, C., Rannug, A., & Stockinger, B. (2009). The aryl hydrocarbon receptor in immunity. *Trends in*

- Immunology, 30(9), 447–454.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2009.06.005>
- Gruszczyk, J., Górna, M. W., Majumder, S., et al. (2022). Cryo-EM structure of the agonist-bound Hsp90–XAP2–AHR cytosolic complex. *Nature Communications*, 13, 7010. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34773-w>
- Gutiérrez-Vázquez, C., & Quintana, F. J. (2018). Regulation of the immune response by the aryl hydrocarbon receptor. *Immunity*, 48(1), 19–33. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.12.012>
- Huang, W., Rui, K., Wang, X., Peng, N., Zhou, W., Shi, X., Ma, J., Zhao, M., Lu, L., Li, Z., & Tian, J. (2023). The aryl hydrocarbon receptor in immune regulation and autoimmune pathogenesis. *Journal of Autoimmunity*, 138, 103049. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103049>
- Hubbard, T. D., Murray, I. A., & Perdew, G. H. (2015). Indole and tryptophan metabolism: Endogenous and dietary routes to Ah receptor activation. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(10), 1522–1535. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.064246>
- Jiang, J., et al. (2021). Role of DNA methylation-related chromatin remodeling in aryl hydrocarbon receptor-dependent regulation of the T-2 toxin highly inducible CYP1A4 gene. *The FASEB Journal*, 35(5), e21527. <https://doi.org/10.1096/fj.202002570RR>
- Kwong, L. (2024). Molecular determinants of aryl hydrocarbon receptor ligand specificity and cross-species sensitivity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 115, 104236. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2024.104236>
- Lamas, B., Natividad, J. M., & Sokol, H. (2018). Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity: The role of

- tryptophan metabolism. *Mucosal Immunology*, 11(4), 1024–1038. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0019-2>
- Larigot, L., Juricek, L., Dairou, J., & Coumoul, X. (2018). AhR signaling pathways and regulatory functions. *Biochim Open*, 7, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopen.2018.05.001>
- Opitz, C. A., Litzenburger, U. M., Sahm, F., Ott, M., Tritschler, I., Trump, S., et al. (2011). An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, 478(7368), 197–203. <https://doi.org/10.1038/nature10491>
- Poland, A., & Knutson, J. C. (1982). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: Examination of the mechanism of toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 22, 517–554. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.22.040182.002505>
- Puga, A., Ma, C., & Marlowe, J. L. (2009). The aryl hydrocarbon receptor cross-talks with multiple signal transduction pathways. *Biochemical Pharmacology*, 77(4), 713–722. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.08.031>
- Rothhammer, V., & Quintana, F. J. (2019). The aryl hydrocarbon receptor: An environmental sensor integrating immune, metabolic, and epigenetic signals. *Nature Reviews Immunology*, 19(3), 184–197. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0125-8>
- Sayed, T. S., Abdel-Rahman, R. F., El Morsy, E. M., Mahmoud, M. F., El-Khatib, A. S., Abdel-Sattar, E., & El-Moselhy, M. A. (2022). Insight into the physiological and pathological roles of the aryl hydrocarbon receptor (AhR). *Cell & Bioscience*, 12, 97. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00846-2>

- Seok, S.-H., Lee, W., Jiang, L., Young, J., Liao, W., Li, Y., Xia, M., Zhou, P., & Perdew, G. H. (2017). Structural hierarchy controlling dimerization and target DNA recognition in the AHR transcriptional complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 114(21), 5431–5436. <https://doi.org/10.1073/pnas.1617035114>
- Stockinger, B., Di Meglio, P., Gialitakis, M., & Duarte, J. H. (2014). The aryl hydrocarbon receptor: Multitasking in the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 14(12), 803–816. <https://doi.org/10.1038/nri3764>
- Wajda, A., Nowak, J., Kowalska, M., & Piotrowski, P. (2020). Epigenetic regulations of AhR in the aspect of immunomodulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6404. <https://doi.org/10.3390/ijms21176404>
- Wang, Y., & Bedford, M. T. (2023). Effectors and effects of arginine methylation. *Biochemical Society Transactions*, 51(2), 725–734. <https://doi.org/10.1042/BST20221147>.
- Wang, Y., Zhai, S., Xu, Z., & Lu, Y. (2023). Aryl hydrocarbon receptor in metabolism and immunity: From bench to bedside. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1123456. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1123456>
- Zelante, T., Iannitti, R. G., Cunha, C., De Luca, A., Giovannini, G., Pieraccini, G., Zecchi, R., D'Angelo, C., Massi-Benedetti, C., Fallarino, F., Puccetti, P., & Romani, L. (2013). Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*, 39(2), 372–385. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003>

MYOSLİD'İN DÜZ KAS HÜCRESİ FARKLILAŞMASINDAN KANSER PROGRESYONUNA UZANAN ROLÜ

Ceren TİLGEN YASASEVER¹

Sena ŞEN²

1. GİRİŞ

Modern teknolojilerin ilerlemesine rağmen kanser, dünya genelinde ikinci önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Kanser kaynaklı yüksek ölüm oranına önemli ölçüde katkıda bulunan faktörlerden biri, doğru tanısal ve prognostik bilgi sağlayan özgül ve duyarlı moleküler belirteçlerin eksikliğidir. Bu nedenle, özellikle kodlamayan RNA temelli belirteçlere odaklanılarak güvenilir moleküler belirteçlerin tanımlanmasına yönelik kapsamlı araştırmalar yürütülmektedir (Sammarco et al., 2020).

Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar), protein kodlamayan ve 200 nükleotidden daha uzun işlenmiş transkriptler olarak tanımlanır. Şu ana kadar insan genomunda 100.000'den fazla lncRNA geni tanımlanmıştır; bu sayı, protein kodlayan genlerin ve mikroRNA genlerinin toplamından çok daha fazladır ve bu gen sınıfının memeli genomunda baskın bir role sahip olduğu düşünülmektedir (Y. Zhao et al., 2016). Nitekim artan kanıtlar, lncRNA'ların kök hücre pluripotensinde (N. Lin et al., 2014), hücrel farklılaşmada (Bell et al., 2014; Zhao, Li, Wang,

¹ Arş. Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, ORCID: 0000-0002-8732-4117.

² Öğr. Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, ORCID: 0000-0003-3967-8903.

Yu, & Lin, 2014), hücre döngüsü ilerlemesinde (Sun, Gadad, Kim, & Kraus, 2015) ve çeşitli hastalıklarda (Uchida & Dimmeler, 2015) önemli düzenleyiciler olarak işlev gördüğünü göstermektedir. Transkriptlerin 3'-uç çevrilmeyen bölgesini hedef alarak gen ekspresyonunu negatif yönde düzenleyen ve oldukça iyi tanımlanmış etkilere sahip olan mikroRNA'ların aksine, lncRNA'lar çeşitli ve öngörülemeyen düzenleyici rollere sahiptir (Han et al., 2019; Liu et al., 2015; P. Wang et al., 2014; Zhao et al., 2014). Bu bağlamda, birçok lncRNA kök hücre ve kanser alanlarında yoğun şekilde araştırılmıştır.

H19, DANCER (diferansiyasyonu engelleyen protein-kodlamayan RNA), UCA1 (Ürotelyal Karsinom ile İlişkili 1), SFTA1P (Surfaktant İlişkili 1) ve LUCAT1 gibi çeşitli lncRNA'lar birer onkogen olarak işlev görür. Aynı zamanda birçok lncRNA tümör baskılayıcı olarak görev yapar; örneğin meme kanserinde GAS5 (Growth Arrest-Specific 5) ve BC069792. lncRNA ekspresyonu; lenf nodu metastazı, yaş, cinsiyet, Ki-67 düzeyleri, tümör-nod-metastaz (TNM) evresi ve histolojik grade gibi klinikopatolojik özellikleri etkileyebilir (H. Gong et al., 2024; Han et al., 2019; Sharma et al., 2020; Xiong et al., 2019; Yang, Chen, & Lin, 2019; Zhang et al., 2023).

MYOSLID (Myocardin-Induced Smooth Muscle lncRNA Inducer of Differentiation), kanser biyolojisinde kritik öneme sahip yeni tanımlanmış bir lncRNA'dır ve ilk olarak mide kanserinde tanımlanmıştır. Kromozom 2q33.3 üzerinde yer alır ve 87.324 baz çifti uzunluğundadır. Ayrıca, örtüşen ekspresyon profilleri sergileyen protein kodlayan KLF7 (Kruppel-benzeri faktör 7) ve CREB1 (CAMP Responsive Element Binding Protein 1) genleriyle çevrilidir. MYOSLID, doğal bir antisens lncRNA olarak sınıflandırılır ve Serum Response Factor (SRF)-bağımlı yolda düzenleyici bir rol oynar; bu süreçte myocardin (MYOCD) ile etkileşime girer. MYOSLID, insan damar düz kas hücrelerine (VSMC) özgü ilk modülatör olarak kabul edilmekte

olup, MKL1 (MYCOD-Related Transcription Factor A) ile iş birliği içinde VSMC farklılaşmasını artırır. Aynı zamanda transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) sinyal yolunu, özellikle TGF- β /SMAD sinyalleme üzerinden modüle eder (J. Zhao et al., 2016). MYOSLID'in kolorektal kanser (CRC) (Wu, Zhang, Wang, Lu, & Lin, 2022), mide kanseri (GC) (Han et al., 2019), osteosarkom (OS) (Yang et al., 2019), baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom (HNSCC) (Xiong et al., 2019) ve oral skuamöz hücreli karsinom (OSCC) (H. Gong et al., 2024) dahil olmak üzere çeşitli kanserlerdeki işlevsel rolü belirgin olsa da MYOSLID'in diğer kanser türlerindeki rolünün daha fazla araştırılması gerekmektedir.

2. MYOSLID VE KANSER İLİŞKİSİ

Yeni çalışmalar, otofaji, nekroz ve apoptoz gibi çeşitli programlanmış hücre ölümü biçimlerinin kanser hücrelerinin immünoterapiye duyarlılığı ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Y. Gong et al., 2019). Ayrıca, kanserle ilişkili yolaklara karşı gelişen direnç, hastalığın etkili tedavisinde önemli bir zorluk oluşturmaktadır. Hücre döngüsü düzenlemesinde apoptoz direncinin rolü, tümör hücrelerinin hayatta kalmasına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Y. Lin et al., 2022).

Son araştırmalar, MYOSLID'in hücre ölümüne direnç üzerindeki düzenleyici rolüne odaklanmıştır. Akım sitometrisi ve Western blot analizleri kullanılarak MYOSLID'in mide kanseri hücre hatları SGC-7901 ve BGC-823'teki rolü incelenmiş ve MYOSLID baskılandıktan sonra belirgin etkiler gözlenmiştir. Çalışma, MYOSLID'in azaltılmasının parçalanmış PARP ve parçalanmış caspase-3 gibi apoptoz belirteçlerinin artmış ekspresyonuna yol açtığını ortaya koymuştur.

Önemli hücre döngüsü düzenleyicileri olan cyclin D1, CDK2, cyclin D3 ve CDK4, MYOSLID ifadesinin baskılanması

sonrasında hücrelerde azalmıştır. Nekroptozun düzenleyicileri olan RIPK3, RIPK1 (Receptor Interacting Serine/Threonine Kinase 1) ve MLKL, tümör immün yanıtının düzenlenmesinde temel bir rol oynamaktadır. Bu moleküller özellikle CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin aktivasyon yollarını harekete geçirerek immün yanıtı güçlendirmede görev almaktadır (Han et al., 2019).

Transgenik fare modelleri üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda, MYOSLID tarafından etkilenen hücrelerde RIPK1 ekspresyonunun arttığı ve bunun kronik inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu kronik inflamatuvar durum, artmış tümör oluşumu ile ilişkilidir (He & Wang, 2018). Aktive olan RIPK1, RIPK3'ü de aktive ederek RIPK3'ün oto-fosforilasyonuna neden olmaktadır (Cho et al., 2009).

Araştırmalar, ölüm domainine sahip bir adaptör protein olan TRADD'ın (Tumor Necrosis Factor Receptor type 1-associated Death Domain Protein), belirli hücre tiplerinde RIPK1 olmaksızın doğrudan RIPK3 ile etkileşime girebildiğini ortaya koymuştur. Bu etkileşim, tümör nekroz faktörü (TNF) tarafından aktive edilen alternatif bir yolak üzerinden nekroptozun indüklenmesini artırmaktadır.

Ayrıca TRADD, FADD'ı (Fas-associated death domain) aktive edebilir ve bu aktivasyon sonucunda prokaspaz-8'in aktif hâle gelmesi sağlanır. Bu süreç, prokaspaz heterodimerlerinin oluşumuna yol açar ve oluşan heterodimerler daha sonra RIPK1 ve RIPK3'ün etkisiyle parçalanır. Bu mekanizma, hücrelerin apoptotik sinyallere karşı direnç geliştirmesine katkıda bulunarak hücre sağkalımını etkiler (Zhou et al., 2024).

Ek olarak, CXCL1 (C-X-C motif chemokine ligand 1) ve Mincle aracılı sinyal yollarının da MYOSLID'in baskılanmasına yanıt olarak immün hücre aktivasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. CXCL1 düzeylerindeki artış, tümör mikroçevresinde M2 fenotipli tümörle ilişkili makrofajların

(TAM) migrasyonunu desteklerken, eşzamanlı olarak CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin tümör dokusu içerisinde birikimini engellemektedir. Mekanistik analizler, CXCL1'in bu etkilerini NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur (Zhuo, Ruan, Zhao, Shen, & Lin, 2022).

MYOSLID, PD-L1 ekspresyonunu artırarak tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışını destekleyen bir düzenleyici olarak ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık, STAG3L5P-PVRIG2P-PILRB ve LENG8-AS1 gibi diğer bazı lncRNA'lar PD-1 düzeylerindeki artışla ters orantılı bir ilişki göstermekte olup, bu lncRNA'ların aktivitesinin immün baskı artışıyla birlikte azaldığı düşünülmektedir. Her iki lncRNA grubunda da immün hücre bileşimi benzer olsa da, ikinci grupta immün hücre infiltrasyonunun belirgin biçimde daha yüksek olduğu, bunun da daha aktif bir immün mikroçevreyi yansıttığı belirtilmiştir.

PD-1/PD-L1 eksenini hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörleri, tümörün immün kaçış süreçlerini bloke ederek kanser hücrelerinde apoptotik yolların yeniden etkinleşmesini sağlayabilir (He & Wang, 2018). PD-1 ile PD-L1 etkileşimi, tümöre infiltre olan T hücrelerinde (TIL'ler) SHP2 (Src Homology Region 2 Domain-Containing Phosphatase) aktivasyonunu tetikler ve bu aktivasyon T hücresi reseptör sinyalini baskılayarak immün yanıtı zayıflatır (Cha, Chan, Li, Hsu, & Hung, 2019; Schildberg, Klein, Freeman, & Sharpe, 2016). Han ve ark., in vitro MYOSLID baskılanmasının gastrointestinal kanser hücrelerinde G1 fazında hücre döngüsü durmasına ve apoptoza yol açtığını bildirmiştir (Karamzadeh, Heidari, Namazi, Tabaeian, & Akbari, 2024).

Metastaz, kanser hücrelerinin primer tümörden bölgesel lenf nodlarına veya uzak organlara yayılımını ifade eden ve tümör progresyonu ile hasta sağkalımı üzerinde belirleyici etkileri

bulunan çok aşamalı bir süreçtir. Bu süreç; tümör hücrelerinin migrasyon, invazyon ve kolonizasyon kapasitesini artıran epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) ve kısmi EMT (p-EMT) gibi temel hücrel mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. Kanserin karakteristik biyolojik özellikleri arasında yer alan invazyon ve metastaz, MYOSLID tarafından anlamlı şekilde modüle edilen süreçler arasında yer almaktadır.

p-EMT belirteçleri olan PDPN (Podoplanin) ve LAMB3 (Laminin Subunit $\beta 3$) ile belirgin bir eş-ekspresyon gösterdiği için, MYOSLID'in ekspresyon düzeyinin Cal27 HNSCC hücre hattında belirgin şekilde yükseldiği bildirilmiştir. Buna ek olarak, E-kaderin ve Vimentin gibi klasik EMT belirteçlerinin bu hücre hattında gözlenmesi, Cal27'in p-EMT fenotipini güçlü biçimde yansıttığını desteklemektedir (Xiong et al., 2019).

Bu hücre hatlarında MYOSLID'in baskılanma düzeyini doğrulamak amacıyla, MYOSLID-homo-696'ya kıyasla daha yüksek baskılama verimliliği gösterdikleri için MYOSLID-homo-96 ve MYOSLID-homo-232 isimli iki siRNA dizisi seçilmiştir. Gerçekleştirilen fonksiyonel analizler, MYOSLID'in baskılanmasının hücre migrasyonu ve invazyonunu belirgin şekilde engellediğini ortaya koymuştur. Yara iyileşme testlerinde, 48 saatlik iyileşme oranının anlamlı biçimde azaldığı ($p < 0.05$); transwell analizlerinde ise Matrigel kaplı filtreleri aşarak göç eden hücre sayısının siRNA uygulanan gruplarda negatif kontrole kıyasla belirgin şekilde düştüğü gösterilmiştir ($p < 0.05$) (Xiong et al., 2019).

MYOSLID'in OSCC (Oral Skuamöz Hücreli Karsinom) üzerindeki işlevini incelemek amacıyla, MYOSLID'in susturulması sonrasında p-EMT belirteçleri olan PDPN, Slug (Snail Family Transcriptional Repressor 2) ve LAMB3 ile klasik EMT belirteçleri olan Vimentin ve E-kaderinin ekspresyon seviyeleri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular,

MYOSLID'in susturulmasının Slug, PDPN ve LAMB3'ün mRNA ve protein düzeylerini anlamlı derecede azalttığını ve böylece MYOSLID'in p-EMT sürecini desteklediğini göstermiştir. Buna karşılık, klasik EMT belirteçleri olan Vimentin ve E-kaderinin ekspresyon profillerinde bir değişiklik saptanmamıştır (Xiong et al., 2019).

Podoplanin (PDPN), trombositlerde bulunan CLEC-2 reseptörü ile etkileşen bir transmembran glikoproteindir ve bu etkileşim trombosit agregasyonunu uyarır. Trombosit birikimi, kanser hücrelerinin damar dışına çıkışını kolaylaştırarak tümör embolisi, immün sistemden kaçış ve metastatik yayılım süreçlerine katkıda bulunur.

PDPN ayrıca hücre içi bölgesi üzerinden ezrin, radixin ve moesin (ERM) proteinleriyle bağlanarak Rho GTPazlarını aktive eder. Bu aktivasyon sitoskeletonun yeniden düzenlenmesini tetikler ve hücre hareketliliğini artırır.

PDPN aracılı trombosit agregasyonu, aynı zamanda TGF- β gibi büyüme faktörlerinin salınımını destekleyerek tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz potansiyelini güçlendirir. PDPN'in hücre içi kuyruğunun PKA ve CDK5 tarafından fosforilasyonu, protein fonksiyonunun ince ayarını sağlar bu durumda; fosforilasyon olmaması hücre göçünü artırırken, fosforilasyon bu hareketliliği sınırlar. Bu da PDPN'in terapötik hedef olarak kullanılabilirliğini desteklemektedir. Ön klinik araştırmalar, PDPN'in inhibisyonunun tümör progresyonunu ve metastatik yayılımı belirgin biçimde baskıladığını göstermektedir.

PDPN, monoklonal antikorlar, CAR-T hücreleri ve sentetik moleküllerle hedeflenebilir; örneğin, NZ-1 antikoru PDPN-CLEC-2 etkileşimini engelleyerek trombosit agregasyonu ve metastazı azaltır (Krishnan et al., 2018).

LAMB3, laminin-332'nin bir bileşeni olarak bazal membran yıkımını kolaylaştırır ve tümör hücrelerinin çevre dokulara invazyonunu destekler. ECM bileşenleri ve integrinler (ITGB1) ile etkileşimi, hücre adezyonunu ve göçünü artırır, sitoskeletonu yeniden düzenler ve yüksek metastatik potansiyele sahip hücrelerin hareketliliğini kolaylaştırır.

LAMB3, hücre içi PI3K ve MAPK sinyal yollarını aktive ederek hücre yaşamını, çoğalmasını ve hareketini düzenler. Bu yolların etkinleşmesi, tümör oluşumu ve metastaz sürecini destekleyerek kanser hücrelerinin proliferatif ve invaziv özelliklerini artırır. LAMB3'ün aşırı ekspresyonu, özellikle lenf nodu metastazı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir; hücre hareketliliğini ve invazyonunu artırarak tümör hücrelerinin yayılımını kolaylaştırır. Ayrıca LAMB3, kollajen VI ve osteopontin gibi proteinlerle etkileşerek ITGB1 integrinine bağlanır; bu durum ECM yeniden şekillenmesini destekler ve kanser hücrelerinin göç ve invazyon kapasitesini güçlendirir (Y. Wang et al., 2018).

MYOSLID, metastazı baskılayan miR-1286'yı tutarak (sponging) onun işlevini engeller. Böylece miR-1286'nın hedef onkogen olan RAB13'ü baskılaması önlenir. RAB13, iskelet yapısının düzenlenmesi, hücre hareketliliği, göç ve invazyonun güçlü bir destekçisidir. MYOSLID, miR-1286'yı inhibe ederek RAB13 düzeylerini artırır ve osteosarkom hücrelerinin metastatik kapasitesini güçlendirir. MYOSLID susturulduğunda miR-1286 artar, RAB13 azalır ve hücre göçü ile invazyonu belirgin şekilde düşer. Ayrıca MYOSLID'in knockdown edilmesi osteosarkom hücrelerinde migrasyon ve invazyonu anlamlı biçimde azaltmış, RAB13'ün yeniden aşırı ekspresyonu ise bu kaybı telafi etmiştir. Bu durum, metastazın MYOSLID/miR-1286/RAB13 eksenini üzerinden ilerlediğini desteklemektedir (Yang et al., 2019).

Xiong ve arkadaşları (2024), LAMB3, Slug ve PDPN genlerinin HNSCC’de aşırı eksprese olduğunu göstermiştir. MYOSLID’in susturulması, bu metastazla ilişkili genlerin de aşağı regülasyonuna yol açmıştır. Genel olarak bulgular, MYOSLID’in metastazı; tümör ilerlemesi, yayılım, EMT ve ECM yeniden şekillenmesinde görevli kilit mediyatörlerin ekspresyonunu düzenleyerek desteklediğini ortaya koymaktadır (Karamzadeh et al., 2024).

Tümör gelişiminde enerji metabolizmasının yeniden programlanması temel bir özelliktir. Onkojenik sinyal yollarındaki dengesizlikler yağ asitleri, glukoz ve glutamin gibi kritik biyomoleküllerin sentez ve metabolizmasını bozarak tümör hücre proliferasyonunu destekler. Bu bağlamda, lipid metabolizmasıyla ilişkili lncRNA’lardan biri olan MYOSLID hücresel enerji dinamiğinde önemli bir role sahiptir.

TCGA veri tabanındaki 446 kolorektal kanser hastasının klinik verileri incelendiğinde, Spearman korelasyon analizi ile lipid metabolizmasıyla ilişkili 27 gen ve 349 lncRNA tespit edilmiştir. Bunlardan 18 lncRNA’nın prognozla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ($p<0.05$) belirlenmiştir. LINC02428, STAG3L5P-PVRIG2P-PVRIG2P-PILRB, NSMCE1-DT, MYOSLID, MRPS9-AS1, NCBP2-AS1, WARS2-AS1 ve LENG8-AS1’in tümör dokusunda yukarı regüle olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu sekiz lncRNA ile LINC02084’ün daha önce hepatosellüler karsinomda da prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Kolon kanserinde lncRNA ekspresyonu ve lipid metabolizması arasındaki ilişki sınırlı sayıda çalışılmış olsa da, geniş veri setlerinin kullanılması bu alanda kritik öneme sahiptir. Christensen ve ark. (2022), SNHG16’nın lipid metabolizmasıyla ilişkili genlerin transkripsiyonunda rol oynadığını ve birden fazla mikroRNA ailesini hedefleyebildiğini göstermiştir (Christensen et al., 2016; Y. Lin et al., 2022).

Yapılan bir çalışmada yağ asidi metabolizmasıyla ilişkili bir ceRNA (competing endogenous RNA) ağı geliştirilmiş ve lncRNA'ların lipid metabolizmasını etkileyerek kolon kanseri prognozunda rol oynayabileceği ortaya konmuştur. Tümör dokularında MYOSLID'in yukarı regüle olması, lipid metabolizmasının yeniden programlanmasında görev alabileceğini; böylece enerji dengesi, tümör ilerlemesi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri açısından potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (Peng et al., 2021).

Solid tümörlerde sık görülen hipoksi, kanser hücrelerinin yüksek oksijen ihtiyacı ve düzensiz damar yapısı nedeniyle ortaya çıkar. Hipoksi ile lncRNA MYOSLID arasında tümör progresyonuna önemli katkı sağlayan düzenleyici bir ağ bulunmaktadır. Deneysel veriler, MYOSLID'in özellikle HCT15 olmak üzere kolorektal kanser hücrelerinde belirgin şekilde yukarı regüle olduğunu göstermiştir. Bu artış, hipoksik tümör mikroçevresinde kanser hücrelerinin hayatta kalma, proliferasyon ve adaptasyon süreçlerinde MYOSLID'in rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Zhong et al., 2022).

Hipoksiye hücrel adaptasyonun merkezi düzenleyicisi olan HIF-1 α , oksidatif fosforilasyondan glikolize metabolik bir geçişi tetikler. Böylece düşük oksijen koşullarında ATP üretimi sürdürülebilir hale gelir. HIF-1 α bunu fosfofruktokinaz (PFK), hekzokinaz (HK) ve piruvat kinaz M2 (PKM2) gibi temel glikolitik enzimlerin ekspresyonunu artırarak gerçekleştirir ve glikoliz yolunu destekler (Shigeta et al., 2023).

3. SONUÇLAR

Kanser tedavisine yönelik yeni tanısal ve prognostik yaklaşımlardaki küresel gelişmelere rağmen, lncRNA'lar son yıllarda kanser biyolojisindeki kritik rolleri nedeniyle büyük ilgi çekmiştir. Bu moleküller; hücre proliferasyonu, metastaz,

anjyogenez ve tümör büyümesinin baskılanması gibi süreçlerde önemli düzenleyiciler olarak görev yapar. LncRNA'lar gen ekspresyonunu epigenetik, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzeylerde kontrol ederek biyolojik işlevleri güçlü biçimde etkiler. Bu bağlamda, MYOSLID'in çeşitli tümör dokularında artmış düzeylerde bulunması, kanserin ilerlemesi ve patogenezinde önemli bir role sahip olabileceğini göstermektedir.

Kanıtlar, MYOSLID'in tümör ilerlemesinde önemli bir itici güç olduğunu ve bunu EMT'yi düzenleyerek gerçekleştirdiğini göstermektedir. EMT, kanser hücrelerine mezankimal özellikler kazandırarak onların göç ve invazyon yeteneklerini artırır ve böylece metastaz potansiyelini yükseltir.

Ayrıca MYOSLID, özellikle hücre yaşamı, büyüme, metabolizma, tümör progresyonu ve aktin iskeletinin yeniden düzenlenmesinde kritik rol oynayan PI3K/AKT sinyal yoluyla yakından ilişkilidir. Bu yolakla bağlantısı, MYOSLID'in hücre yapısı bütünlüğünü koruma ve hareketliliği destekleme açısından ne kadar önemli olduğunu ortaya koymakta; dolayısıyla tümör invazyonu ve metastazındaki rolünü daha da güçlendirmektedir.

Sonuç olarak MYOSLID, kanser ilerlemesini durdurmaya yönelik yeni stratejiler sunarak güvenilir bir terapötik hedef olarak ortaya çıkma potansiyeline sahiptir ve yenilikçi tanısal araçlar ile tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin hazırlayabilir. Uzun vadede, MYOSLID'in kanserle mücadelede güvenilir bir hedef olarak büyük bir vaat taşıdığı, hasta sonuçlarını anlamlı ölçüde iyileştirme ve kanser tedavisi yaklaşımlarını ileriye taşıma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Bell, R. D., Long, X., Lin, M., Bergmann, J. H., Nanda, V., Cowan, S. L., . . . Miano, J. M. (2014). Identification and initial functional characterization of a human vascular cell-enriched long noncoding RNA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(6), 1249–1259. doi:10.1161/atvbaha.114.303240
- Cha, J. H., Chan, L. C., Li, C. W., Hsu, J. L., & Hung, M. C. (2019). Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer. *Mol Cell*, 76(3), 359–370. doi:10.1016/j.molcel.2019.09.030
- Cho, Y. S., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T. D., Guildford, M., & Chan, F. K. (2009). Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell*, 137(6), 1112–1123. doi:10.1016/j.cell.2009.05.037
- Christensen, L. L., True, K., Hamilton, M. P., Nielsen, M. M., Damas, N. D., Damgaard, C. K., . . . Andersen, C. L. (2016). SNHG16 is regulated by the Wnt pathway in colorectal cancer and affects genes involved in lipid metabolism. *Mol Oncol*, 10(8), 1266–1282. doi:10.1016/j.molonc.2016.06.003
- Gong, H., Liu, Z., Yuan, C., Luo, Y., Chen, Y., Zhang, J., . . . Deng, Z. (2024). Identification of cuproptosis-related lncRNAs with the significance in prognosis and immunotherapy of oral squamous cell carcinoma. *Comput Biol Med*, 171, 108198. doi:10.1016/j.combiomed.2024.108198
- Gong, Y., Fan, Z., Luo, G., Yang, C., Huang, Q., Fan, K., . . . Liu, C. (2019). The role of necroptosis in cancer biology and

- therapy. *Mol Cancer*, 18(1), 100. doi:10.1186/s12943-019-1029-8
- Han, Y., Wu, N., Jiang, M., Chu, Y., Wang, Z., Liu, H., . . . Xie, X. (2019). Long non-coding RNA MYOSLID functions as a competing endogenous RNA to regulate MCL-1 expression by sponging miR-29c-3p in gastric cancer. *Cell Prolif*, 52(6), e12678. doi:10.1111/cpr.12678
- He, S., & Wang, X. (2018). RIP kinases as modulators of inflammation and immunity. *Nat Immunol*, 19(9), 912–922. doi:10.1038/s41590-018-0188-x
- Karamzadeh, A. R., Heidari, M., Namazi, A., Tabaeian, S. P., & Akbari, A. (2024). The dysregulation and clinical relevance of lncRNAs MYOSLID and SFTA1P in colorectal cancer patients. *Mol Biol Rep*, 51(1), 1109. doi:10.1007/s11033-024-10020-x
- Krishnan, H., Rayes, J., Miyashita, T., Ishii, G., Retzbach, E. P., Sheehan, S. A., . . . Goldberg, G. S. (2018). Podoplanin: An emerging cancer biomarker and therapeutic target. *Cancer Sci*, 109(5), 1292–1299. doi:10.1111/cas.13580
- Lin, N., Chang, K. Y., Li, Z., Gates, K., Rana, Z. A., Dang, J., . . . Rana, T. M. (2014). An evolutionarily conserved long noncoding RNA TUNA controls pluripotency and neural lineage commitment. *Mol Cell*, 53(6), 1005–1019. doi:10.1016/j.molcel.2014.01.021
- Lin, Y., Xiao, Y., Liu, S., Hong, L., Shao, L., & Wu, J. (2022). Role of a lipid metabolism-related lncRNA signature in risk stratification and immune microenvironment for colon cancer. *BMC Med Genomics*, 15(1), 221. doi:10.1186/s12920-022-01369-8
- Liu, B., Sun, L., Liu, Q., Gong, C., Yao, Y., Lv, X., . . . Song, E. (2015). A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding

- RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Cell*, 27(3), 370–381. doi:10.1016/j.ccell.2015.02.004
- Peng, Y., Xu, C., Wen, J., Zhang, Y., Wang, M., Liu, X., . . . Zhang, T. (2021). Fatty Acid Metabolism-Related lncRNAs Are Potential Biomarkers for Predicting the Overall Survival of Patients With Colorectal Cancer. *Front Oncol*, 11, 704038. doi:10.3389/fonc.2021.704038
- Sammarco, G., Gallo, G., Vescio, G., Picciariello, A., De Paola, G., Trompetto, M., . . . Ammendola, M. (2020). Mast Cells, microRNAs and Others: The Role of Translational Research on Colorectal Cancer in the Forthcoming Era of Precision Medicine. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2852. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/9/2852>
- Schildberg, F. A., Klein, S. R., Freeman, G. J., & Sharpe, A. H. (2016). Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity*, 44(5), 955–972. doi:10.1016/j.immuni.2016.05.002
- Sharma, U., Barwal, T. S., Malhotra, A., Pant, N., Vivek, Dey, D., . . . Jain, A. (2020). Long non-coding RNA TINCR as potential biomarker and therapeutic target for cancer. *Life Sci*, 257, 118035. doi:10.1016/j.lfs.2020.118035
- Shigeta, K., Hasegawa, M., Hishiki, T., Naito, Y., Baba, Y., Mikami, S., . . . Oya, M. (2023). IDH2 stabilizes HIF-1 α -induced metabolic reprogramming and promotes chemoresistance in urothelial cancer. *Embo j*, 42(4), e110620. doi:10.15252/emboj.2022110620
- Sun, M., Gadad, S. S., Kim, D. S., & Kraus, W. L. (2015). Discovery, Annotation, and Functional Analysis of Long Noncoding RNAs Controlling Cell-Cycle Gene

- Expression and Proliferation in Breast Cancer Cells. *Mol Cell*, 59(4), 698–711. doi:10.1016/j.molcel.2015.06.023
- Uchida, S., & Dimmeler, S. (2015). Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases. *Circ Res*, 116(4), 737–750. doi:10.1161/circresaha.116.302521
- Wang, P., Xue, Y., Han, Y., Lin, L., Wu, C., Xu, S., . . . Cao, X. (2014). The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science*, 344(6181), 310–313. doi:10.1126/science.1251456
- Wang, Y., Jin, Y., Bhandari, A., Yao, Z., Yang, F., Pan, Y., . . . Wang, O. (2018). Upregulated LAMB3 increases proliferation and metastasis in thyroid cancer. *Oncotargets Ther*, 11, 37–46. doi:10.2147/ott.S149613
- Wu, Z., Zhang, F., Wang, Y., Lu, Z., & Lin, C. (2022). Identification and Validation of the lncRNA MYOSLID as a Regulating Factor of Necroptosis and Immune Cell Infiltration in Colorectal Cancer following Necroptosis-Related lncRNA Model Establishment. *Cancers (Basel)*, 14(18). doi:10.3390/cancers14184364
- Xiong, H. G., Li, H., Xiao, Y., Yang, Q. C., Yang, L. L., Chen, L., . . . Sun, Z. J. (2019). Long noncoding RNA MYOSLID promotes invasion and metastasis by modulating the partial epithelial-mesenchymal transition program in head and neck squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 38(1), 278. doi:10.1186/s13046-019-1254-4
- Yang, S., Chen, M., & Lin, C. (2019). A Novel lncRNA MYOSLID/miR-1286/RAB13 Axis Plays a Critical Role in Osteosarcoma Progression. *Cancer Manag Res*, 11, 10345–10351. doi:10.2147/cmar.S231376

- Zhang, Y., Dong, X., Guo, X., Li, C., Fan, Y., Liu, P., . . . Gao, P. (2023). LncRNA-BC069792 suppresses tumor progression by targeting KCNQ4 in breast cancer. *Mol Cancer*, 22(1), 41. doi:10.1186/s12943-023-01747-5
- Zhao, J., Zhang, W., Lin, M., Wu, W., Jiang, P., Tou, E., . . . Long, X. (2016). MYOSLID Is a Novel Serum Response Factor-Dependent Long Noncoding RNA That Amplifies the Vascular Smooth Muscle Differentiation Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 36(10), 2088–2099. doi:10.1161/atvbaha.116.307879
- Zhao, X. Y., Li, S., Wang, G. X., Yu, Q., & Lin, J. D. (2014). A long noncoding RNA transcriptional regulatory circuit drives thermogenic adipocyte differentiation. *Mol Cell*, 55(3), 372–382. doi:10.1016/j.molcel.2014.06.004
- Zhao, Y., Li, H., Fang, S., Kang, Y., Wu, W., Hao, Y., . . . Chen, R. (2016). NONCODE 2016: an informative and valuable data source of long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res*, 44(D1), D203–208. doi:10.1093/nar/gkv1252
- Zhong, X., He, X., Wang, Y., Hu, Z., Yu, D., Huang, H., . . . Li, D. (2022). A Hypoxia-Related lncRNA Signature Correlates with Survival and Tumor Microenvironment in Colorectal Cancer. *J Immunol Res*, 2022, 9935705. doi:10.1155/2022/9935705
- Zhou, Y., Xiang, Y., Liu, S., Li, C., Dong, J., Kong, X., . . . Zhang, L. (2024). RIPK3 signaling and its role in regulated cell death and diseases. *Cell Death Discov*, 10(1), 200. doi:10.1038/s41420-024-01957-w
- Zhuo, C., Ruan, Q., Zhao, X., Shen, Y., & Lin, R. (2022). CXCL1 promotes colon cancer progression through activation of NF- κ B/P300 signaling pathway. *Biol Direct*, 17(1), 34. doi:10.1186/s13062-022-00348-4

KANSER İLAÇ KEŞFİNDE SENTETİK ÖLDÜRÜCÜLÜK: TEMEL İLKELER, TEKNOLOJİLER VE TERAPÖTİK FIRSATLAR

Murat SERİLMEZ¹

Emre ÖZGÜR²

1. GİRİŞ

Yirmi yıldan uzun bir süre önce ilk kez ortaya atılan sentetik letalite, hedefli kanser tedavisi için uzun zamandır büyük bir umut vadetmektedir. BRCA mutant kanserlerinde PARP inhibisyonunun klinik başarısı kavramın kanıtı olarak dursa da, klinik öncesi bulgulardan etkili tedavilere dönüştürülebilen çok az sentetik letal etkileşim bulunmaktadır. Bu yavaş dönüşüm hızı kısmen genetik bağımlılıklara karşı ilaç geliştirmenin zorluğundan kaynaklanmakla birlikte, aynı zamanda bu etkileşimlerin hücre ve dokuya özgü doğasını da yansıtmaktadır. Bu bölümde sentetik letal çiftlerin keşfi ve doğrulanmasındaki son gelişmeleri, büyük ölçekli genetik taramalardan klinik kullanıma yönelik ilaç geliştirmeye kadar özetliyoruz. Kombinasyonel taramalar, baz düzenleme ve doyumluk mutagenesi dahil olmak üzere alternatif CRISPR tabanlı yaklaşımların yeni, uygulanabilir etkileşimleri keşfetmek için nasıl kullanıldığını tartışıyoruz. Ayrıca, makine öğrenimi modellerinin aday çiftlerin önceliklendirilmesini ve hasta sınıflandırması için biyobelirteçlerin tanımlanmasını nasıl

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji ABD, ORCID: 0000-0001-8502-2505.

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji ABD, ORCID: 0000-0002-4995-4759.

sağlayabileceğini anlamaya çalışılmaktadır. Son olarak, basit hücre büyümesi veya uygunluğunun ötesinde fenotiplerin incelenmesini sağlayan yüksek içerikli görüntüleme ve tek hücre profili gibi alternatif fenotipik çıktılar önem kazanmaktadır. Bu gelişmeler bir araya geldiğinde, sentetik öldürücülüğün kanser tedavisi için potansiyelinin olduğu vurgulanmaktadır.

Kanser tedavisi, tarihsel süreçte hızlı bölünen hücreleri hedef alan sitotoksik kemoterapötik ajanlardan, tümörün moleküler sürücülerini hedef alan akıllı ilaçlara ve son olarak bağışıklık sistemini harekete geçiren immünoterapilere doğru evrim geçirmiştir. Ancak, hedefe yönelik tedavilerde sıklıkla karşılaşılan edinilmiş direnç ve immünoterapilerin sınırlı yanıt oranları, yeni tedavi paradigmalarının acil ihtiyacını ortaya koymuştur. İşte bu noktada, kanser hücrelerinin genetik altyapısından kaynaklanan benzersiz zafiyetlerini hedef alan Sentetik Öldürücülük (Synthetic Lethality - SL), onkolojide en umut vadeden yenilikçi stratejilerden biri olarak öne çıkmaktadır (Lord, C. J., & Ashworth., 2017).

Sentetik öldürücülük kavramı, temel genetik prensipleri terapötik faydaya dönüştüren bir köprü görevi görür. Kavram ilk olarak 1922'de Calvin Bridges'in *Drosophila* üzerindeki çalışmalarında gözlemlenmiş, 1946'da Theodosius Dobzhansky tarafından "sentetik öldürücü" terimi ile tanımlanmıştır. Temel prensibe göre, iki genden (A ve B) herhangi birinin tek başına fonksiyon kaybı organizmanın yaşayabilirliğini etkilemezken, her iki genin aynı anda fonksiyon kaybı ölümcül sonuç doğurur.

Kanser terapötiklerine uyarlanmasında ise kanser hücrelerinin, genomlarında biriktirdikleri mutasyonlar nedeniyle sağlıklı hücrelere kıyasla belirli stres türlerine karşı daha savunmasız hale gelmesi prensibi temel alınır. Örneğin, bir tümör baskılayıcı gen olan A=BRCA1'in mutasyona uğrayarak fonksiyonunu kaybettiği bir kanser hücresinde, bu kayıp hücrenin

hayatta kalması için B yolu (örneğin PARP enzimi) gibi başka bir yolun kritik hale gelmesine neden olur. Terapötik müdahale olarak B geninin farmakolojik olarak inhibe edilmesi durumunda, sağlıklı hücreler alternatif A yolunu kullanarak hayatta kalabilirken, kanser hücresi her iki yoldan da mahrum kaldığı için ölüme sürüklenir (O'Neil et al., 2017).

Bu stratejinin temel avantajları arasında yüksek terapötik indeks, "undruggable" hedeflere dolaylı saldırı imkanı ve tümör heterojenitesi ile başa çıkma potansiyeli sayılabilir. Özellikle p53, KRAS, MYC gibi geleneksel küçük molekül inhibitörleriyle doğrudan hedeflenmesi zor olan proteinler, onlarla sentetik öldürücü ilişkideki "druggable" partnerler (WEE1, STK33 vb.) hedef alınarak dolaylı yoldan etkisiz hale getirilebilmektedir. Ayrıca SL, kanserin büyüme sürücüsüne değil bir "zayıf noktasına" saldırdığı için driver mutasyondaki klonal heterojeniteye rağmen etkili olabilmekte ve bir yolağın kaybına dayalı direnç gelişimi, hücreyi başka bir SL ilişkisine karşı savunmasız bırakarak ardışık tedavi stratejilerine olanak sağlamaktadır. Sentetik öldürücü etkileşimlerin sistematik olarak keşfi, fonksiyonel genomik ve kimya biyolojisindeki ilerlemeler sayesinde mümkün olmuştur. Bu keşif sürecinde birbirini tamamlayan çeşitli teknolojik yaklaşımlar kullanılmaktadır. RNA Girişimi (RNAi) tabanlı taramalar, siRNA veya shRNA kütüphaneleri kullanılarak binlerce genin ekspresyonunun susturulması prensibine dayanır. Örneğin, BRCA1 mutant ve normal hücre hatlarında paralel olarak yapılan taramalarda, sadece mutant hücrelerde canlılığı düşüren gen susturmaları (PARP1 gibi) potansiyel SL partnerleri olarak işaretlenir. Ancak bu yöntem, tam susturma sağlanamaması ve off-target etkiler gibi sınırlamalara sahiptir (Setton et al., 2021).

Günümüzde altın standart olarak kabul edilen CRISPR/Cas9 tabanlı taramalar ise hedef genlerde kalıcı fonksiyon kaybı oluşturarak daha güvenilir sonuçlar sunar.

RNAi'ye kıyasla daha yüksek özgüllük ve daha az off-target etki avantajlarına sahip olan bu yöntemle, belirli bir kanser genotipi üzerinde geniş ölçekli taramalar yapılabilmekte ve tek gen knock-out'larının ötesinde çift gen knock-out kütüphaneleri ile doğrudan SL etkileşimleri araştırılabilmektedir. Diğer bir yaklaşım olan farmakolojik taramalar ise kimyasal kütüphanelerin genetik olarak karakterize edilmiş kanser hücre hatları üzerinde taranmasına dayanır. Bu yöntemin en büyük avantajı, doğrudan klinikte kullanılabilecek moleküllerin ve hedeflerin belirlenmesini sağlamasıdır; Cancer Dependency Map (DepMap) projesi bu tür verileri toplayan önemli bir kaynaktır (Han et al., 2017).

Biyoenformatik ve hesaplamalı yaklaşımlar ise deneysel yöntemlere destek sağlayarak veri entegrasyonu ve hipotez oluşturma aşamasında kritik rol oynar. Genetik etkileşim ağları, kanser genom veri tabanları (TCGA gibi), transkriptomik ve proteomik verileri kullanan bu yöntemler, makine öğrenimi algoritmaları yardımıyla gen ifade profilleri, mutasyon yükü ve metabolik yolak bilgilerini entegre ederek potansiyel SL ilişkilerini tahmin eder. Örneğin, bir yolaktaki genlerin birlikte ifade edilmemesi veya komşu yollardaki genlerin aşırı ifadesi, SL ilişkisinin göstergesi olarak değerlendirilebilir. Tüm bu teknolojiler, sentetik öldürücülük araştırmalarının temelini oluşturarak yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine olanak tanımaktadır.

2. SENTETİK ÖLDÜRÜCÜLÜĞÜN KLİNİK ÇEVİRİSİ

Sentetik öldürücü (synthetic lethal, SL) hedeflerin temel hücre hattı taramalarında keşfinden başlayarak klinik uygulamaya kadar uzanan çok aşamalı ilaç geliştirme sürecini özetlemektedir. Süreç, başlangıçta binlerce aday SL etkileşimin

tanımlandığı geniş bir keşif havuzundan, yalnızca sınırlı sayıda hedefin klinik kullanıma ulaştığı kademeli olarak daralan bir geliştirme hunisi şeklinde ilerlemektedir. İlk aşamada SL etkileşimleri genellikle CRISPR, RNAi veya diğer genetik tarama platformları kullanılarak hücre hatlarında belirlenir. Ardından, aday hedefler ortogonal araçlar ile doğrulanmak üzere ek hücre hatlarında, fare modellerinde ve hasta kaynaklı tümör ksenogreftlerinde (PDX) test edilir. Uygun hedefler için küçük moleküller, antikorlar veya PROTAC'lar gibi yeni terapötik sınıflar geliştirilir ve aday ilaçlar Faz I klinik denemelerinde güvenlik açısından değerlendirilir. Güvenliği doğrulanan bileşikler, Faz II/III denemelerinde etkinlik açısından test edilerek potansiyel klinik faydaları araştırılır. Bu hattın sonunda yalnızca çok az sayıda SL etkileşimi klinik kullanıma ulaşır; örneğin homolog rekombinasyon kusuru (HRD) ile PARP1 arasındaki SL etkileşimine dayanan PARP inhibitörleri, bu yaklaşımın başarılı bir klinik örneğidir (Ross et al., 2009).

Bu süreç, tipik olarak hücre hatlarında yürütülen yüksek verimli taramalarla başlar ve ARID1A/ARID1B, STAG2/STAG1 gibi binlerce potansiyel SL adayı gen çiftinin belirlenmesiyle sonuçlanır. Bu adayların bir sonraki aşamada gerçek klinik potansiyelini değerlendirmek için fare modelleri veya hasta türevli ksenograft (PDX) gibi daha karmaşık sistemlerde doğrulaması yapılır. Bu doğrulama aşaması, SMARCA2/SMARCA4 veya ENO1/ENO2 gibi daha seçici ve güçlü SL etkileşimlerini öne çıkarır. Onaylanan hedefler için küçük moleküller, antikorlar veya PROTAC'lar gibi yenilikçi terapötik ajanların tasarlandığı ilaç geliştirme fazına geçilir. Geliştirilen ilaç adayları, insanlarda ilk kez güvenlik profilinin değerlendirildiği Faz I klinik denemelere girer; bu aşamada MSI/WRN, HRD/POLθ veya CCNE1/PKMYT1 gibi çiftler test edilir. Güvenliği onaylanan terapiler, daha geniş hasta gruplarında etkinliğin araştırıldığı Faz II/III denemelere ilerler.

Bu ileri aşamalarda MTAP/PRMT5, ARID1A/ATR ve KRAS/PLK1 gibi çeşitli hedef çiftler klinik olarak değerlendirilir. Tüm bu zorlu süreçleri başarıyla tamamlayan çok az sayıdaki SL ilişkisi, klinik kullanım onayı alır (Chapman et al., 2011).

Hassas onkolojinin bugünkü klinik başarısının temelinde, "onkogen bağımlılığı" paradigması yatmaktadır. Bu strateji, kanser hücrelerinin büyüme ve hayatta kalmalarını sürdürmek için belirli mutasyona uğramış onkogenlere olan bağımlılıklarından yararlanır. BRAF V600E mutasyonlu melanomlarda BRAF inhibitörlerinin ve ERBB2 (HER2) amplifikasyonlu meme kanserlerinde HER2'e yönelik inhibitörlerin veya antikorların kullanımı, bu yaklaşımın en çarpıcı ve kanıtlanmış örneklerini oluşturur. (Weinstein, I. B. & Joe, A., 2008). ERBB2 ve BRAF'ın ötesinde, benzer bir prensip çeşitli diğer onkogenlere de başarıyla uygulanmış olsa da, bu yöntem iki temel ve önemli sınırlamayla karşı karşıyadır: İlk olarak, MYC gibi birçok kritik onkogen, yapısal olarak küçük molekülle ilaçlarla doğrudan hedeflenmeye uygun değildir ve bu nedenle "undruggable" olarak sınıflandırılırlar (Dang et al., 2017). İkinci olarak, kanserlerin büyük bir bölümü, TP53 gibi tümör baskılayıcı genlerde işlev kaybı mutasyonları taşır. Fonksiyonu zaten yitirilmiş bir proteini inhibe etmek etkisiz olduğundan, bu tür tümörler geleneksel hedefe yönelik ajanlarla tedavi edilemez.

Sentetik öldürücülükte genetik arka planın kritik rolüne dair en ikna edici kanıtlar, aslında PARP inhibitörlerine karşı gelişen direnç mekanizmalarını inceleyen çalışmalardan elde edilmiştir (TsujinoB et al., 2023). RCA1 veya BRCA2 mutasyonlu modellerde yapılan taramalar, bu genlerin fonksiyon kaybı varlığında, kaybı PARP inhibitörü direncine yol açan çok sayıda geni ortaya çıkarmıştır. TP53BP1 kaybının BRCA1 mutant modellerde dirençle sonuçlanması dikkat çeken bir örnek olsa da (Bouwman et al., 2010) bulunan diğer birçok gen, PARP

duyarlılığının yalnızca BRCA1/2 durumuna değil, bir dizi karmaşık faktöre bağlı olduğunu göstermiştir. Klinik gözlemler de bu bulguları destekler nitelikte olup, birincil direnç mekanizması olarak sıklıkla, fonksiyonel BRCA proteinini geri kazandıran "geri dönüş mutasyonları" gösterilmiştir (Harvey-Jones et al., 2024). Ayrıca, anlamsız mutasyon taşıyan ekzonların atlanmasıyla oluşan alternatif BRCA1 splicing varyantları da potansiyel bir direnç yolu olarak tanımlanmıştır Wang et al., 2016)Tüm bu klinik öncesi veriler, PARP inhibitörü duyarlılığının yalnızca BRCA1/2 veya PARP1 ile sınırlı olmayıp, birçok başka genin modifikasyonu ile da değiştirilebileceğini açıkça ortaya koymaktadır.

Bu genetik bağlamın önemi, PARP-BRCA ekseninin ötesine uzanmaktadır. Örneğin, KRAS ve LKB1 mutasyonlarının kombinasyonunun, akciğer kanseri hücrelerinin COPI (Coatomer Protein Complex I) inhibisyonuna olan duyarlılığını belirleyebildiği gösterilmiştir (Kim et al., 2013). Son çalışmalar, genetik etkileşim ağlarının glikoz varlığı veya DNA hasarı gibi farklı çevresel stres koşulları altında dinamik olarak yeniden şekillenebileceğini de ortaya koymuştur

Bu bulguların ışığında, sentetik öldürücülüğe yönelik bakış açımızı genişletmemiz gerektiği açıktır. Homolog rekombinasyon veya mismatch onarımı gibi belirli bir yolaktaki kusuru hedef alan bir SL ilişkisi, o yolaktaki farklı genlerdeki değişikliklerden kaynaklanabilir. Bu durum, sentetik öldürücülüğün katı "bire bir gen çiftleri" modelinin ötesine geçerek, daha bütünlük, yolak temelli ve genetik/çevresel bağlama duyarlı bir çerçeveye doğru evrilmemiz gerektiğini işaret etmektedir (Herken et al., 2023).

SL kavramı, bu iki büyük terapötik açmazın üstesinden gelmek için yenilikçi bir çözüm sunar. Bu stratejinin özü, terapötik müdahalenin, mutasyona uğramış genin kendisine

(örneğin BRCA1 veya BRCA2) değil, bu mutasyonun kanser hücresinde ortaya çıkardığı "edinilmiş zafiyete" veya ikincil bağımlılığa (örneğin PARP) yönelmesidir. Bağımlılık yaratan genin ürünü (PARP1 gibi) ilaçla inhibe edilebilirse, mutasyona uğramış ortağının (BRCA gibi) kendisinin ilaçla hedeflenebilir olup olmamasına bakılmaksızın, seçici bir hücre ölümü sağlanabilir.

Bu güçlü teorik temel, son yirmi yılda binlerce potansiyel SL etkileşiminin sistematik olarak keşfedilmesine yol açan büyük bir araştırma çabasını ateşlemiştir. Yüksek verimli deneyler ve metin madenciliği de dahil olmak üzere çoklu kaynaklardan SL etkileşimlerini entegre eden SynLethDB veritabanı, 26.000'den fazla aday gen çifti bildirmektedir (Wang et al., 2022) Benzer şekilde, SL etkileşimlerini özellikle kombinatoriyal CRISPR taramalarından derleyen SLKB (Synthetic Lethality Knowledge Base) ise 16.000'den fazla etkileşim kaydetmiştir (Gökbağ et al., 2024). Ancak, bu etkileşimlerin büyük çoğunluğu hücre hatları seviyesindeki taramalarda tespit edilmiş olup, yalnızca küçük bir kısmı düşük verimli deneylerde veya genetiği değiştirilmiş fare modelleri ve hasta kaynaklı ksenograftlar (PDX) gibi daha ileri ortogonal sistemlerde doğrulanmıştır. Klinik çalışmalara ulaşan ve onay alan örneklerin sayısı ise daha da azdır; BRCA-PARP sentetik öldürücülüğü, klinik uygulamadaki en belirgin ve kanıtlanmış örnek olmayı sürdürmektedir. Yakın zamanda yapılan kapsamlı bir sistematik analiz, sentetik letalite temelli tedavileri değerlendiren 1.207 klinik çalışma tespit etmiştir; bu da, klinik öncesi bulguların hastane ortamına aktarılması için süregelen yoğun çabayı göstermektedir. Bununla birlikte, dikkat çekici bir şekilde, bu çalışmaların yaklaşık üçte ikisi DNA Hasarı Yanıtı (DDR) yollarındaki genleri veya hedefleri içermiştir (Schäffer et al., 2024). Bu durum, sentetik letalite stratejisinin, metabolizma, epigenetik düzenleme ve hücre döngüsü kontrolü gibi kanserin diğer temel süreçlerini hedefleme potansiyelinin

henüz tam anlamıyla araştırılmadığını ve klinik olarak değerlendirilmediğini ortaya koymaktadır.

2.1. Genetik Hedeflerden İlaçlara Geçişin Zorlukları

Genom çapında işlev kaybı taramaları, RNAi veya CRISPR bozunumu yoluyla yeni sentetik öldürücülük (SL) etkileşimlerini tanımlamanın temel yöntemleridir (Behan et al., 2019) (Hart et al., 2015). Bu taramaların en önemli avantajı, herhangi bir protein kodlayan genin potansiyel SL hedefi olarak tarafsız biçimde belirlenebilmesidir. Ancak keşfedilen hedeflerin büyük bir kısmı ilaç geliştirme açısından uygun özellikler taşımamaktadır. Protein kodlayan genlerin yalnızca yaklaşık %15–20’si, küçük moleküller veya antikör bazlı tedavilerle ilaçlanabilir kabul edilmektedir (Spradlin et al., 2021).

İlaçlanabilirlik genellikle bir proteinin yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre öngörülür: enzimatik aktiviteye veya tanımlı bir ligand bağlanma bölgesine sahip proteinler (örneğin kinazlar veya GPCR’ler) genellikle ilaçlanabilirken; transkripsiyon faktörleri veya iskele proteinleri gibi bu özelliklerden yoksun proteinler ilaçlanamaz olarak sınıflandırılır. Antikör bazlı yaklaşımlar için ise yalnızca hücre yüzeyi veya hücre dışı proteinler uygundur, bu da proteomun büyük bölümünü dışarıda bırakır (Finan et al., 2017).

Bu nedenle, genetik taramalarda tanımlanan birçok güçlü SL hedefi, biyolojik olarak anlamlı olsa bile mevcut ilaç geliştirme araçlarıyla hedeflenememektedir. Örneğin ARID1B, ARID1A kaybı olan hücrelerde güçlü bir SL hedefine karşılık gelir (Helming et al., 2020) ancak enzimatik aktivite ve ligand bağlanma bölgesinin olmaması nedeniyle küçük moleküllerle ilaçlanabilir değildir. Bu durum, hedefin keşfinden on yıl geçmesine rağmen klinik olarak kullanılabilir bir ARID1B inhibitörünün geliştirilememesine yol açmıştır. BAF kompleks fonksiyonlarını bozan küçük bir molekül tanımlanmış olsa da

hedefi belirsizdir ve ARID1B'ye özgü değildir (Békés, M.,et al., 2022).

Benzer zorluklar diğer SL adaylarında da görülmektedir. Örneğin COPI alt birimi ARCN1, KRAS ile ilişkili bir SL hedefi olarak belirlenmiştir; ancak tanımlı bir aktif bölgeye sahip olmaması ve Golgi/ER lokalizasyonu nedeniyle şu anda ilaçlanabilir bir hedef olarak değerlendirilememektedir (Kim et al., 2013).

Alternatif protein hedefleme teknolojileri, özellikle moleküler yapıştırıcılar ve proteoliz hedefli kimera (PROTAC'lar), ilaçlanabilir proteinlerin kapsamını genişletme potansiyeline sahiptir (Schneider et al., 2021). PROTAC'lar, hedef proteini bir E3 ligazına yaklaştırarak ubiquitinlenmesini ve proteazomal yıkımını sağlar; bu nedenle enzimatik aktivite gerektirmeden birçok hedef üzerinde etkili olabilir. Bu strateji özellikle SMARCA4–SMARCA2 arasındaki güçlü sentetik öldürücülük ilişkisini terapötik olarak kullanmak amacıyla yoğun şekilde araştırılmaktadır. Ancak PROTAC'lar tüm proteinlere uygulanabilir değildir; ubiquitinlenebilirlik bölgeleri, protein yarı ömrü ve hücresel konum gibi parametreler hedeflenebilirliği belirler. Nitekim sistematik analizler sadece 1.336 proteinin “PROTACTable” olduğunu göstermiştir ve bu listede ARID1B veya ARCN1 gibi önemli SL adayları yer almamaktadır. Ayrıca, birçok PROTAC klinik denemeye girmiş olsa da, henüz hiçbirinin klinik onayı bulunmamaktadır (Cantley et al., 2022).

Bugüne kadar tanımlanan en güçlü SL etkileşimlerinin çoğu, SMARCA2–SMARCA4 ve ARID1A–ARID1B gibi paralog gen çiftleri arasında ortaya çıkmaktadır (Thompson et al., 2021). Paralog hedeflemede ise spesifikite önemli bir zorluktur: her iki proteinin inhibe edilmesi toksisiteye yol açabileceğinden sadece birinin seçici olarak baskılanması gerekir. Örneğin glioblastomalarda sıkça silinen ENO1 kaybı, hücreleri ENO2

baskılanmasına karşı duyarlı hâle getirir (Muller et al., 2012). Hem ENO1 hem ENO2'yi inhibe eden enolaz inhibitörleri ENO1-eksik hücrelerde seçici öldürücülük sağlasa da, ENO1'in kırmızı kan hücrelerindeki zorunlu rolü toksisiteye neden olmuştur (Leonard et al., 2016). Bu durum ENO2-seçici inhibitörlerin geliştirilmesini teşvik etmiştir (Lin et al., 2020). Benzer şekilde PARP1'e özgü inhibitörler veya PTDSS1-seçici bileşikler, daha geniş paralog aileleri içinde hedef spesifitesinin elde edilebileceğini göstermektedir (Herencia-Ropero et al., 2024, Johannes et al., 2021).

Yakın tarihli bir çalışma, laktat taşıyıcıları SLC16A3 ve SLC16A1 arasındaki SL etkileşiminden yararlanarak izogenik hücre modellerinde taramalar yapmış ve yalnızca SLC16A1-eksik (SLC16A3-bağımlı) hücrelerde öldürücü olan bileşikleri tanımlamıştır (Dvorak et al., 2023). Sonuçlar, paralog çiftleri arasında belirlenen SL etkileşimlerinin, yüksek özgüllükte paralog-seçici inhibitörlerin geliştirilmesini mümkün kıldığını göstermektedir.

Genetik bir hedefin küçük moleküllerle terapötik olarak kullanılabilir bir hedefe dönüştürülmesindeki son önemli zorluk, genetik bozulma ile farmakolojik inhibisyon arasındaki temel farktır. Genom çapında CRISPR-Cas9 taramaları ile 397 ilaca ait farmakolojik yanıtların entegre edildiği sistematik analiz, incelenen bileşiklerin yalnızca ~%25'inde ilaç duyarlılığı ile hedef gen nakavtı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir (Gonçalves et al., 2020). Geriye kalan çoğu durumda bu uyumsuzluk, PI3K inhibitörleri örneğinde olduğu gibi antikanser ajanların yaygın polifarmakolojisi ve gen nakavtı ile küçük molekül inhibisyonu arasındaki mekanik farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Küçük bir molekül çok alanlı bir proteinin sadece tek bir fonksiyonel alanını inhibe ederken, CRISPR veya RNAi tabanlı genetik bozulmalar proteinin tüm aktivitelerini aynı anda ortadan kaldırır. Bu nedenle farmakolojik inhibisyon ile

genetik nakavt arasındaki fenotipik sonuçlar sıklıkla örtüşmeyebilir (Vangamudi et al., 2015).

Öte yandan, bazı durumlarda küçük moleküller gen nakavtından daha güçlü etkiler oluşturabilir. PARP inhibitörleri bunun çarpıcı bir örneğidir: DNA hasarı üzerinde PARP1/2'yi “tuzaklayan” bu bileşikler, yalnızca genetik bozulma ile görülen daha büyük bir uygunluk kusuruna yol açmakta ve sentetik öldürücülük bağlamında terapötik etkinliği artırmaktadır (Gonçalves et al., 2020). Bu durum, genetik hedef doğrulamasından farmakolojik hedefleme aşamasına geçişte ortaya çıkan karmaşık biyolojik farkları vurgulamaktadır (Murai et al., 2012).

2.2. SL etkileşimlerinin bilgisayar destekli keşfi ve SL etkileşimlerinin tahmini

Sentetik öldürücülük (SL) etkileşimlerini hesaplamalı yöntemlerle tahmin etmeye yönelik ilk girişimler, büyük ölçüde mikroorganizmalarda bulunan genetik etkileşim veri kümelerinin nispeten erişilebilir olmasına dayanmıştır (Wong et al., 2004). Bu erken çalışmalar, farklı veri tiplerini bütünleştiren olasılıksal ağ modellerinin geliştirilmesine öncülük etmiş ve özellikle protein-protein etkileşim ağlarının SL ilişkilerinin çoğunlukla biyolojik yolların bütünsel düzeyde bozulmasıyla bağlantılı olduğunu göstermesiyle güçlenmiştir (Kelley et al., 2005). Maya ve insan genetik etkileşim haritalarının karşılaştırılması da insan hücrelerinde daha olası SL çiftlerini belirleyen belirgin motiflerin tanımlanmasını sağlamıştır (Srivastava et al., 2016).

Metabolik süreçleri temsil eden genom ölçekli mekanistik modeller ise metabolik reaksiyonlar, enzimatik kompleksler ve gen-protein-reaksiyon kurallarını sistematik biçimde entegre eden güçlü hesaplamalı araçlardır (Nilsson, A. & Nielsen, 2017). Lineer programlama tabanlı bu modeller, gen silinmeleri veya çevresel değişikliklerin hücresel metabolik akıllar ve canlılık

üzerindeki etkisini öngörebilmektedir. Nitekim maya için bu modeller, metabolik akı kuplaj analizi yoluyla çeşitli genetik etkileşimleri tahmin etmiş ve daha önce tanımlanan yol organizasyonlarıyla tutarlı SL ilişkileri ortaya koymuştur. Ayrıca, genetik etkileşim verilerinden yararlanarak evrimsel algoritmalarla bu modellerin otomatik olarak iyileştirilmesi, özellikle veri zenginliği arttıkça büyük potansiyel sunmaktadır (Szappanos et al., 2011).

Mikroorganizma modelleri bazı başarılar sağlamış olsa da, genetik etkileşimlerin türler arasında zayıf derecede korunması ve birçok kanserle ilişkili genin maya gibi organizmalarda ortologunun bulunmaması, SL keşfinde doğrudan insan hücrelerinin kullanılmasını zorunlu kılmıştır. Bu nedenle, son yıllarda araştırmalar büyük ölçüde insan kanser hücre hatlarının sistematik incelemesine yönelmiştir. DepMap gibi geniş konsorsiyumlar sayesinde kanser hücre hatlarının çoklu-omik profilleri kapsamlı biçimde karakterize edilmiştir. RNAi ve CRISPR temelli taramalar, bu modelleri yüksek verimli SL keşfi için ideal hâle getirmiştir. Her ne kadar hücre hatlarının tümör biyolojisini ne kadar doğru yansıttığı tartışılabilir, karşılaştırmalı analizler bu modellerin birçok moleküler özelliği güvenilir biçimde koruduğunu ve WRN–MSI ilişkisinin keşfi gibi önemli SL etkileşimlerinin validasyonunda oldukça başarılı olduğunu göstermiştir (Iorio et al., 2016).

Tümör genom veri kümeleri de istatistiksel yöntemlerle SL adaylarının önceliklendirilmesinde kritik rol oynamaktadır. Özellikle karşılıklı dışlayıcı mutasyon paternleri veya mutasyon–aşırı ekspresyon eşleşmeleri potansiyel SL çiftlerini işaret eden önemli göstergelerdir. İnsan hücrelerine uyarlanmış metabolik modeller de SL belirlemede kullanılan bir diğer güçlü araç olup, fumarat hidrataz eksikliğinin oksijenaz yolu ile oluşturduğu sentetik öldürücülüğün öngörülmesinde olduğu gibi başarılı örnekler bulunmaktadır. Ancak metabolik modeller, bağlama

özgü genetik bozulmaları tahmin etmede hâlen sınırlı kalmaktadır (Barrena et al., 2023, Zhang et al., 2015).

Makine öğrenmesi tabanlı yöntemler SL tahmininde giderek daha fazla kullanılmakta olsa da, veri dengesizliği, SL etkileşimlerinin yüksek bağlam bağımlılığı ve paralog olmayan gen çiftleri için doğruluk kaybı gibi temel sorunlar devam etmektedir. Özellikle kombinatoriyal CRISPR taramalarının farklı hücre hatları arasında düşük örtüşme göstermesi, bağlam etkisinin ne kadar belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Yine de paralog gen çiftleri, yüksek SL olasılığı nedeniyle makine öğrenmesi modellerinde en başarılı tahmin edilen sınıf olmuştur. Bu kısmi başarıya rağmen, insan genomundaki çok sayıda paralog olmayan çift için tahmin kapasitesi sınırlı kalmaktadır (Seale et al., 2022, Feng et al., 2024).

Bu zorlukların aşılması, farklı genetik etkileşim taramalarının kapsamlı biçimde bir araya getirilmesi ve yüksek kaliteli, düzenlenmiş veri tabanlarının (SynLethDB, SLKB gibi) sürekli güncellenmesiyle mümkün olabilir. Derin öğrenme tabanlı modellerin başarısı doğrudan veri hacmine ve kalitesine bağlı olduğundan, bu tür kaynakların geliştirilmesi SL alanında kritik önemdedir. Ancak tüm mevcut verilerin entegrasyonu sağlansa dahi, özellikle keşfedilmemiş genetik etkileşim alanlarında modellerin tahmin gücünün sınırlı kalacağı öngörülmektedir.

Genel olarak, SL etkileşim tahmini, mikroorganizmalardaki temel gözlemlerden başlayıp, insan kanser hücrelerine özgü çok katmanlı ve sofistike hesaplamalı yaklaşımlara doğru evrilmiştir. Olasılıksal modelleme, metabolik simülasyonlar, çok-omikli veri entegrasyonu ve makine öğrenimi, SL keşfini önemli ölçüde geliştirmiş olsa da, bağlama bağımlılık, veri dengesizliği ve model genel geçerliliği

konusundaki sorunlar hâlen çözülmeyi bekleyen başlıca alanlardır (Guo et al., 2016).

2.3. Genetik Etkileşimlerin ve Bunların İlaç Olarak Kullanılabilirliğinin Genişletilmesi

Genetik etkileşimler geleneksel olarak hücre sel canlılık üzerindeki etkilerinin ilişkilendirilmesiyle tanımlanmıştır; ancak bu, genetik etkileşimlerden kaynaklanan fenotipik değişikliklerin yalnızca bir kısmını kapsar.

Birçok umut vadeden sentetik öldürücülük (SL) hedefinin hâlâ ilaçlandırılmasının zor olması, genom çapında SL taramalarından elde edilen keşiflerin klinik tedavilere taşınmasında önemli bir engel oluşturmaktadır. Bu noktada, AlphaFold Tunyasuvunakool et al., 2021 Abramson et al., 2024) ve RoseTTAFold gibi yapısal biyoloji araçları, protein yapılarını dizilerden yüksek doğrulukla tahmin etmemize olanak sağlayarak yapıya dayalı ilaç tasarımı büyük ölçüde hızlandırmıştır (Baek et al., 2025). Ancak bu yaklaşımlar hâlâ bazı kısıtlamalara sahiptir: tahmin edilen yapılar statiktir, alternatif konformasyonları kapsamaz; post-translasyonel modifikasyonlar hesaba katılmaz; ayrıca SNP gibi küçük genetik değişikliklerin yapısal ve fonksiyonel etkilerini modellemede sınırlıdır. Bu eksiklikleri gidermek, halen aktif araştırma alanlarından biridir (Terwilliger et al., 2024).

Üretken takviyeli öğrenme yöntemleri, belirli SL hedefleri için yeni inhibitörlerin hızlı ve hedefe yönelik tasarlanmasında dikkat çekici sonuçlar vermeye başlamıştır. GENTRL (Zhavoronkov et al., 2019) modeli, yalnızca 46 gün içinde DDR1 için güçlü inhibitörler tasarlayarak bu potansiyeli göstermiştir. Benzer şekilde POLYGON (Munson et al., 2024) polifarmakolojiyi kullanarak birden fazla proteini eşzamanlı olarak hedefleyen moleküller tasarlamış; MEK1–mTOR gibi SL çiftleri için üretilen 32 adaydan birçoğu deneysel olarak anlamlı

aktivite göstermiştir. Üretken adversaryal ağlar ve varyasyonel oto-kodlayıcılar gibi yaklaşımlar da hızla gelişmektedir; ancak kimyasal olarak geçerli moleküllerin üretilmesi, sentez-doğrulama süreçlerinin yavaşlığı ve yüksek kaliteli veri setlerinin sınırlılığı gibi önemli zorluklar sürmektedir.

Genel olarak, yüksek içerikli teknolojiler, tek hücreli analizler, yapısal biyoloji yöntemleri ve üretken yapay zekâ araçları, SL etkileşimlerini sistematik olarak haritalama ve ilaçlanabilir hedefler belirleme kapasitemizi genişletmektedir. Bu ilerlemeler, sentetik öldürücülüğe dayalı kanser tedavilerinin daha hızlı ve daha hassas şekilde klinik uygulamalara taşınmasını mümkün kılmaktadır.

3. SONUÇ

Sentetik öldürücülük, kanser hücrelerini seçici olarak hedeflemek için umut verici bir yaklaşımdır. Gelişen biyoteknolojik ve hesaplamalı teknolojiler, kanserdeki SL etkileşimlerini sistematik olarak araştırmak için yeni yollar açacak ve yeni tedavi keşiflerinin önünü açacaktır.

Hem insan hücrelerinde hem de maya hücrelerinde yapılan önceki çalışmalar (Srivas et al., 2016) DDR genlerinin çoklu korunmuş SL etkileşim ağları için zenginleştirildiğini göstermiştir. Daha yakın zamanda, insan hücrelerinde yapılan büyük ölçekli bozulma deneyleri, farklı DNA onarım yollarının farklı genomik instabilite biçimlerine karşı koruma sağladığını ve bu genlerin kombinasyon halinde bozulmasının sıklıkla hücre uygunluğunun azalmasına veya hücre ölümüne yol açtığını doğrulayarak yeni SL etkileşimlerini vurgulamıştır (Fielden et al., 2025 Olivieri et al., 2020). Dikkat çekici bir şekilde, birçok DDR geni çekinik tümör baskılayıcı olarak işlev görür ve bu da onları somatik mutasyonlar yoluyla bu genleri kaybetmiş hücreleri seçici olarak öldürmek için SL etkileşimlerinin tanımlanması ve

kullanılması için ideal adaylar haline getirir. Ek olarak, DNA onarım genleri özellikle çekici ilaç hedefleridir çünkü genellikle enzimler veya düzenleyici proteinlerdir, temel hücresel süreçlere katılırlar ve inhibisyonları net, ölçülebilir etkiler üretir. Bununla birlikte, DDR yollarının ötesine geçmek için önemli bir kapsam vardır. Yeni nesil makine öğrenimi modelleri, geniş genetik etkileşim manzarasının keşfine rehberlik etmek için büyüyen deneysel ekran koleksiyonundan yararlanacaktır. Bağlam özgüllüğünün ve genetik taramalardaki dengesizliğin ele alınması hayati önem taşıyacaktır. Gelecekteki yaklaşımlar, farklı bağlamlarda SL etkileşimlerini doğru bir şekilde tahmin eden daha sağlam ve genelleştirilebilir modeller oluşturmak için birden fazla kanser alt tipinden ve genetik geçmişten gelen verilerin entegre edilmesine odaklanabilir.

PROTAC'lar ve moleküler yapıştırıcılar şu anda 'ilaçla tedavi edilemeyen' SL etkileşimlerini etkili bir şekilde hedeflemenin umut verici yollarıdır; umut verici bir örnek, *SMARCA4* eksikliği olan kanser hücrelerinde *SMARCA2*'nin hedeflenmesi ve bozunmasıdır (Tang et al., 2024). Ayrıca, geniş kimyasal ve biyolojik veri kümelerinden öğrenerek, AI modelleri küçük moleküllerin keşfini ve tasarımını hızlandırmakta ve hedefleyebileceğimiz SL etkileşimleri kümesini daha da genişletmektedir (Gangwal et al., 2024). Hem PROTAC'ların hem de moleküler yapıştırıcıların ve AI modellerinin mevcut ilaç geliştirme iş akışlarıyla entegrasyonu son derece önemlidir. Özellikle, son çalışmalar geleneksel olarak küçük moleküllere bağlanması zor olduğu düşünülen proteinlerin, güçlü bir fenotipik etki ortaya çıkarmak için kısmi veya geçici modülasyon yeterli olduğunda yine de terapötik olarak hedeflenebileceğini göstermektedir. Tersine, kolayca ilaçla tedavi edilebilen proteinler bile terapötik bir yanıt elde etmek için sürekli, tam inhibisyon veya hatta bozunma gerektirebilir ki bu pratik olmayabilir (Davoodi et al., 2020). Bu gözlemler bir araya

geldiğinde, hedef uygulanabilirliğini tahmin etme konusunda ne kadar çok şeyin anlaşılması gerektiğini vurguluyor.

Kanser hücre hatları, kanser araştırmalarında uzun süredir yüksek verimli tarama için başvurulan model olmuştur. Ancak, tümör biyolojisinin karmaşıklığını tam olarak yansıtmadıkları veya türetildikleri tümörden genetik olarak farklılaştıkları için klinik önemleri sıklıkla tartışılmakta ve sınırlıdır. Hasta örneklerinden kanser organoidlerinin türetilmesini kolaylaştırmaya yönelik son çabalar, tümör moleküler profillerinin daha doğru bir şekilde temsil edilmesini sağlamaktadır. Geleneksel hücre hatlarının aksine, organoidler eşleştirilmiş sağlıklı doku ile birlikte geliştirilebilir ve bu da doğrudan tümör-normal karşılaştırmalarına olanak sağlayarak SL etkileşimlerinin klinik açıdan daha anlamlı yorumlanmasına olanak tanır. Ayrıca, kanser organoidleri yüksek verimli ilaç ve genetik taramaya uygun olma gibi önemli bir avantajı da korumaktadır (Price et al., 2022).

Birçok SL terapisi muhtemelen immünoterapiler, kemoterapiler ve radyoterapi dahil olmak üzere mevcut tedavilerle birlikte kullanılacaktır. Bu mevcut terapilerin SL terapilerini ne ölçüde modüle edebileceği veya onlarla ne ölçüde sinerji oluşturabileceği büyük ölçüde bilinmemektedir, ancak bu etkileşimleri anlamak klinikte başarılı bir uygulama için çok önemli olacaktır. Bu etkileşimlerin klinik öncesi olarak en iyi şekilde nasıl modelleneceği ve hesaplamalı olarak nasıl tahmin edileceği gelecek için önemli bir zorluk olacaktır.

KAYNAKÇA

- Abramson, J. et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature* 630, 493–500 (2024).
- Baek, M. et al. Accurate prediction of protein-nucleic acid complexes using RoseTTAFoldNA. *Nat. Methods* 21, 117–121 (2024). 185.
- Barrena, N., Valcárcel, L. V., Olaverri-Mendizabal, D., Apaolaza, I. & Planes, F. J. Synthetic lethality in large-scale integrated metabolic and regulatory network models of human cells. *NPJ Syst. Biol. Appl.* 9, 32 (2023).
- Behan, F. M. et al. Prioritization of cancer therapeutic targets using CRISPR–Cas9 screens. *Nature* 568, 511–516 (2019).
- Békés, M., Langley, D. R. & Crews, C. M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. *Nat. Rev. Drug Discov.* 21, 181–200 (2022).
- Bouwman, P. et al. 53BP1 loss rescues BRCA1 deficiency and is associated with triple-negative and BRCA-mutated breast cancers. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 17, 688–695 (2010).
- Cagiada, M., Thomasen, F. E., Ovchinnikov, S., Deane, C. M. & Lindorff-Larsen, K. AF2 χ : predicting protein side-chain rotamer distributions with AlphaFold2.
- Cantley, J. et al. Selective PROTAC-mediated degradation of SMARCA2 is efficacious in SMARCA4 mutant cancers. *Nat. Commun.* 13, 6814 (2022).
- Chapman, P. B. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 364, 2507–2516 (2011).

- Dang, C. V., Reddy, E. P., Shokat, K. M. & Soucek, L. Drugging the ‘undruggable’ cancer targets. *Nat. Rev. Cancer* 17, 502–508 (2017).
- Davoodi, S., Daryaei, F., Chang, A., Walker, S. G. & Tonge, P. J. Correlating drug-target residence time and post-antibiotic effect: insight into target vulnerability. *ACS Infect. Dis.* 6, 629–636 (2020).
- Dvorak, V. et al. Paralog-dependent isogenic cell assay cascade generates highly selective SLC16A3 inhibitors. *Cell Chem. Biol.* 30, 953–964.e9 (2023).
- Feng, Y. et al. Benchmarking machine learning methods for synthetic lethality prediction in cancer. *Nat. Commun.* 15, 9058 (2024).
- Fielden, J. et al. Comprehensive interrogation of synthetic lethality in the DNA damage response. *Nature* 640, 1093–1102 (2025).
- Finan, C. et al. The druggable genome and support for target identification and validation in drug development. *Sci. Transl. Med.* 9, eaag1166 (2017).
- Gangwal, A. & Lavecchia, A. Unleashing the power of generative AI in drug discovery. *Drug Discov. Today* 29, 103992 (2024).
- Gonçalves, E. et al. Drug mechanism-of-action discovery through the integration of pharmacological and CRISPR screens. *Mol. Syst. Biol.* 16, e9405 (2020).
- Gökbağ, B. et al. SLKB: synthetic lethality knowledge base. *Nucleic Acids Res.* 52, D1418–D1428 (2024).
- Guo, J., Liu, H. & Zheng, J. SynLethDB: synthetic lethality database toward discovery of selective and sensitive

- anticancer drug targets. *Nucleic Acids Res.* 44, D1011–D1017 (2016).
- Han, K., et al. (2017). CRISPR-Cas9 screening to identify synthetic lethal interactions in cancer. *Nature Protocols*, 12(7), 1322–1343.
- Hart, T. et al. High-resolution CRISPR screens reveal fitness genes and genotype-specific cancer liabilities. *Cell* 163, 1515–1526 (2015).
- Harvey-Jones, E. et al. Longitudinal profiling identifies co-occurring BRCA1/2 reversions, TP53BP1, RIF1 and PAXIP1 mutations in PARP inhibitor-resistant advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 35, 364–380 (2024).
- Helming, K. C. et al. ARID1B is a specific vulnerability in ARID1A-mutant cancers. *Nat. Med.* 20, 251–254 (2014).
62. Chory, E. J. et al. Chemical inhibitors of a selective SWI/SNF function synergize with ATR inhibition in cancer cell killing. *ACS Chem. Biol.* 15, 1685–1696 (2020).
- Herencia-Ropero, A. et al. The PARP1 selective inhibitor saruparib (AZD5305) elicits potent and durable antitumor activity in patient-derived BRCA1/2-associated cancer models. *Genome Med.* 16, 107 (2024)
- Herken, B. W., Wong, G. T., Norman, T. M. & Gilbert, L. A. Environmental challenge rewires functional connections among human genes. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2023.08.09.552346> (2023)
- Iorio, F. et al. A landscape of pharmacogenomic interactions in cancer. *Cell* 166, 740–754 (2016).
- Johannes, J. W. et al. Discovery of 5-{4-[(7-Ethyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl]piperazin-1-yl}-N-methylpyridine-2-carboxamide (AZD5305): a PARP1-

- DNA trapper with high selectivity for PARP1 over PARP2 and other PARPs. *J. Med. Chem.* 64, 14498–14512 (2021)
- Kelley, R. & Ideker, T. Systematic interpretation of genetic interactions using protein networks. *Nat. Biotechnol.* 23, 561–566 (2005).
- Kim, H. S. et al. Systematic identification of molecular subtype-selective vulnerabilities in non-small-cell lung cancer. *Cell* 155, 552–566 (2013).
- Kim, H. S. et al. Systematic identification of molecular subtype-selective vulnerabilities in non-small-cell lung cancer. *Cell* 155, 552–566 (2013).
- Leonard, P. G. et al. SF2312 is a natural phosphonate inhibitor of enolase. *Nat. Chem. Biol.* 12, 1053–1058 (2016).
- Lin, Y.-H. et al. An enolase inhibitor for the targeted treatment of ENO1-deleted cancers. *Nat. Metab.* 2, 1413–1426 (2020).
- Lord, C. J., & Ashworth, A. (2017). PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*, *355*(6330), 1152–1158.
- Muller, F. L. et al. Passenger deletions generate therapeutic vulnerabilities in cancer. *Nature* 488, 337–342 (2012).
- Munson, B. P. et al. De novo generation of multi-target compounds using deep generative chemistry. *Nat. Commun.* 15, 3636 (2024).
- Murai, J. et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res.* 72, 5588–5599 (2012)
- Nilsson, A. & Nielsen, J. Genome scale metabolic modeling of cancer. *Metab. Eng.* 43, 103–112 (2017).
- Olivieri, M. et al. A genetic map of the response to DNA damage in human cells. *Cell* 182, 481–496.e21 (2020).

- O'Neil, N. J., Bailey, M. L., & Hieter, P. (2017). Synthetic lethality and cancer. *NatureReviews Genetics*, *18*(10), 613-623.
- Price, S. et al. A suspension technique for efficient large-scale cancer organoid culturing and perturbation screens. *Sci. Rep.* 12, 5571 (2022).
- Ross, J. S. et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 14, 320–368 (2009).
- Schäffer, A. A., Chung, Y., Kammula, A. V., Rupp, E. & Lee, J. S. A systematic analysis of the landscape of synthetic lethality-driven precision oncology. *Med* 5, 73–89.e9 (2024).
- Schneider, M. et al. The PROTACtable genome. *Nat. Rev. Drug Discov.* 20, 789–797 (2021).
- Seale, C., Tepeli, Y. & Gonçalves, J. P. Overcoming selection bias in synthetic lethality prediction. *Bioinformatics* 38, 4360–4368 (2022).
- Setton, J., et al. (2021). Synthetic lethality in cancer therapeutics: A review of the current state of the art. *Cancer Discovery*, *11*(7), 1626-1635.
- Spradlin, J. N., Zhang, E. & Nomura, D. K. Reimagining druggability using chemoproteomic platforms. *Acc. Chem. Res.* 54, 1801–1813 (2021).
- Srivastava, R. et al. A network of conserved synthetic lethal interactions for exploration of precision cancer therapy. *Mol. Cell* 63, 514–525 (2016).
- Srivastava, R. et al. A network of conserved synthetic lethal interactions for exploration of precision cancer therapy. *Mol. Cell* 63, 514–525 (2016).

- Szappanos, B. et al. An integrated approach to characterize genetic interaction networks in yeast metabolism. *Nat. Genet.* 43, 656–662 (2011).
- Tang, X. et al. A survey of generative AI for de novo drug design: new frontiers in molecule and protein generation. *Brief. Bioinform.* 25, bbae338 (2024).
- Terwilliger, T. C. et al. AlphaFold predictions are valuable hypotheses and accelerate but do not replace experimental structure determination. *Nat. Methods* 21, 110–116 (2024).
- Thompson, N. A. et al. Combinatorial CRISPR screen identifies fitness effects of gene paralogues. *Nat. Commun.* 12, 1302 (2021).
- Tsujino, T. et al. CRISPR screens reveal genetic determinants of PARP inhibitor sensitivity and resistance in prostate cancer. *Nat. Commun.* 14, 252 (2023).
- Tunyasuvunakool, K. et al. Highly accurate protein structure prediction for the human proteome. *Nature* 596, 590–596 (2021).
- Vangamudi, B. et al. The SMARCA2/4 ATPase domain surpasses the bromodomain as a drug target in SWI/SNF-mutant cancers: insights from cDNA rescue and PFI-3 inhibitor studies. *Cancer Res.* 75, 3865–3878 (2015).
- Wang, J. et al. SynLethDB 2.0: a web-based knowledge graph database on synthetic lethality for novel anticancer drug discovery. *Database* 2022, baac030 (2022).
- Wang, Y. et al. The BRCA1- Δ 11q alternative splice isoform bypasses germline mutations and promotes therapeutic resistance to PARP inhibition and cisplatin. *Cancer Res.* 76, 2778–2790 (2016).

- Weinstein, I. B. & Joe, A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 68, 3077–3080 (2008)
- Wong, S. L. et al. Combining biological networks to predict genetic interactions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 101, 15682–15687 (2004)
- Zhang, C. & Hua, Q. Applications of genome-scale metabolic models in biotechnology and systems medicine. *Front. Physiol.* 6, 413 (2015).
- Zhavoronkov, A. et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat. Biotechnol.* 37, 1038–1040 (2019).

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

Burhan BUDAK¹

1. GİRİŞ

Karaciğer, eksojen ve endojen olmak üzere birçok maddenin detoksifikasyonunu yapan bir organdır. Vücutta çeşitli moleküllerin salgılanmasını ve sentezini gerçekleştirir. Bazı hastalıklar karaciğer enzimlerin hafif yükselmesine ya da hafif düşmesine neden olmaktadır. Bu sebeple karaciğer fonksiyon testleri bazı hastalıkların altta yatan nedenlerinin araştırılması amacıyla önem arz etmektedir. Birçok karaciğer fonksiyon testi vardır. Bunların arasında en önemli karaciğer fonksiyon testleri;

1. Aminotransferazlar (ALT (Alanin Aminotransferaz) ve AST (Aspartat Aminotransferaz))
2. ALP (Alkalen Fosfataz)
3. GGT (Gama Glutamil Transferaz)
4. 5'Nükleotidaz
5. Albumin
6. Bilirubin
7. Protrombin zamanı

Olmak üzere birçok karaciğer fonksiyon testleri vardır. Bu testler karaciğerin fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla ve farklı testlerle klinik bulguların kıyaslanması açısından önemlidir (1).

¹ Öğr. Gör. Dr. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0002-3715-5861

1.1. Aminotransferazlar (ALT (Alanin Aminotransferaz) ve AST (Aspartat Aminotransferaz))

Serum aminotransferazlar, akut ve kronik hepatoselüler hasarların belirlenmesinde kullanılan en önemli karaciğer enzimlerindendir. Aminotransferazlar, ALT (alanin aminotransferaz) ve AST (aspartat aminotransferaz) olmak üzere iki tanedir. ALT ve AST alanin ve L-aspartik asitte bulunan alfa-amino gruplarının alfa-keto asitlerine transferini katalize eden önemli karaciğer enzimleridir. ALT, hücrenin sitozolünde bulunan bir enzimdir. Bu nedenle hafif selüler harabiyette bu enzimin yükselmesine sebep olur. AST ise, hem sitozolde hemde mitokondride bulunan bir enzim olması sebebiyle ağır selüler harabiyette bu enzimin yükselmesine sebep olur. Bu iki enzimin hücrede farklı bölgelerde bulunması karaciğerdeki harabiyetinin derecesine göre değişmesine neden olur. Akut hepatoselülerde AST' ye kıyasla ALT yükselirken kronik hepatoselülerde ise ALT' ye kıyasla AST yükselir. ALT ve AST karaciğerin dışında farklı dokuların hücrelerinde de bulunur. ALT, en fazla karaciğerde bulunmasına rağmen böbrek ve kalp kaslarında da bulunur. AST ise karaciğer dışında akciğer, beyin, pankreas, böbrek, iskelet kası ve kalp kasında da bulunur (2).

Bu enzimlerin karaciğer dışında farklı dokuların hücrelerinde de bulunmasından dolayı farklı dokularda bir harabiyet olması sonucu bu enzimlerin yükselmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle bu enzimler karaciğer harabiyetini anlamada tek gösterge değildir ve diğer karaciğer enzimleriyle beraber yorumlanması gerekmektedir. ALT ve AST karaciğer enzimleri harabiyeti anlamada spesifik bir belirteç olarak kullanılması hataya sebebiyet verebilmektedir.

1.2. ALP (Alkalen Fosfataz)

Alkalen fosfataz (ALP), bazik ortamda fosfat monoesterlerinin hidrolizini katalizleyen bir enzimdir. ALP, hücre membranına bağlı olarak görev yapan glikoprotein yapısına sahip bir enzimdir (3).

ALP vücutta safra kanaliküllerini örten hücrelerde, osteoblastlarda, ince bağırsağın fırçamsı kenarında, plesentada ve böbrek proksimal tubüllerinde bulunur. Bu sebeple karaciğer hasarı kaynaklı ALP yüksekliğini tespit etmek amacıyla gama glutamil transferaz (GGT) enzimiyle beraber değerlendirilmelidir. Karaciğer kolestazında biriken safra asitleri ALP yapımını uyarabilir ve hepatosit organellerinde meydana gelen hasar ALP'nin dolaşıma katılmasına sebep olabilir. Bunlar sonucunda ALP yükselmesine sebebiyet verebilir. ALP yüksekliği nedenleri;

1.2.1. Karaciğer, pankreas, safra kesesi ve safra kanalı kökenli

- Safra yolu tıkanıklığı
- Siroz
- İlaçlar
- Hepatit
- Karaciğer metastazı
- Safra kanalı yokluğu
- Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit

1.2.2. Karaciğer dışı nedenler

- Kemik hastalıkları
- Gebelik
- Lenfoma
- Enfeksiyon
- Kronik böbrek yetmezliği
- Konjestif kalp yetmezliği gibi nedenler olabilir (4).

1.3. GGT (Gama Glutamil Transferaz)

Gama glutamil transferaz (GGT) birçok hücrenin yüzeyinde ve serumda bulunan küçük peptid ve aminoasitlerin gama glutamil artıklarının transferini katalizleyen önemli bir enzimdir. GGT, karaciğer kanalikülleri, safra kanalı, pankreas asiner hücreleri, böbrek tübülleri ve ince bağırsak fırça kenarı hücreleri gibi birçok salgı yapan hücrelerde bulunur. Serumdaki GGT ise pankreas, böbrek ve ince bağırsak kaynaklıdır. GGT birçok hücrede bulunmasına rağmen daha çok alkole bağlı meydana gelen karaciğer hastalıklarında yükselir ve bu hastalığın teşhisinde yaygınlıkla kullanılır. Bunun dışında böbrek fonksiyonun değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Serum GGT aktivitesindeki artış birçok hastalıkla ilişkilidir (5).

GGT yüksekliğinin nedenleri;

- Alkolizm
- Diyabet
- Böbrek yetmezliği
- Pankreas hastalığı
- İlaçlar
- Miyokard infarktüs
- Hepatobiliyer hastalıklar
- KOAH

Gibi hastalıklar sonucunda GGT enzimi yükselebilir. Karaciğer harabiyeti sonucu GGT yüksekliğini ayırt etmek için ALT ve AST enzimleriyle beraber değerlendirilir. ALT ve AST enzimleriyle beraber GGT enzimi yüksekse akla karaciğer harabiyeti gelmelidir. Lakin ALT ve AST normal iken GGT yüksekse, safra yolu hastalıkları yada safra kanalının tıkanıklığı akla gelmelidir (1).

1.4. 5'Nükleotidaz

5'Nükleotidaz, 5'fosfat ve adenosin nükleotidlerin hidrolizinden sorumlu sinüzoidal ve kanaliküler plazma membranı ile ilişkili bir enzimdir. Karaciğer dışında pankreas, kalp, beyin, ince bağırsak ve kan damarlarında bulunur. GGT enzimde olduğu gibi bu enzimin yüksekliği ALP yüksekliğiyle değerlendirilmelidir. 5' Nükleotidaz kemik hastalığında artmayan hepatobiliyer hücre harabiyetinde artan bir enzimdir. (2).

Dolayısıyla alkalen fosfataz yüksek olduğu durumlarda, bu yüksekliğin sadece karaciğer hastalıklarından dolayı olup olmadığını anlamak bakımından 5' Nükleotidaz tayini oldukça faydalıdır.

1.5. Albümin

Albümin sağlıklı insanların plazmasında en çok bulunan proteinlerden biridir. Karaciğerin hepatositlerinde günde yaklaşık 10-15 g kadar üretilir ve kan yoluyla dolaşıma katılır. Normal serum değeri 3,5-5 g/dL'dir. Albümin, vücudun farklı bölümleri arasında sıvı dağılımının temel düzenleyicisidir. Kanın onkotik basıncının ayarlanmasına ve damar içerisindeki sıvının damar içinde tutulmasını sağlar. Ayrıca hormon, enzim, bilirubin ve birçok maddenin damar içinde taşınmasına katkı sağlar (6).

Albümin, akut-kronik karaciğer yetmezliği ve siroz gibi önemli hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan önemli bir plazma proteindir. Karaciğer sirozunda albümin sentezinin azalması gibi durumlar bir biyobelirteç olarak kullanılır (7).

1.6. Bilirubin

Bilirubin, eritrosit içerisindeki hemoglobin katabolizması sonucu hem içeren proteinlerin parçalanması sonucu açığa çıkan sarı-turuncu renkli bir safra pigmentidir. Hem, biliverdin

redüktaz enzimiyle biliverdine parçalanır ve biliverdin konjuge olmayan indirekt bilirubine dönüşür. Konjuge olmayan indirekt bilirubin suda çözünmez ve albümine bağlanarak dolaşıma katılır. Karaciğerde glukuronik asit eklenerek konjugasyon haline dönüşür ve suda çözünür hale gelir. Bu olaya direkt bilirubin denir. Direkt bilirubin de son olarak safraya atılır ve böbrekler tarafından filtrelenerek idrarla kan dolaşıma geri döndürülür. Tüm karaciğer lezyonları, hepatosit hücre sayısında azalmaya neden olur ve hiperbilirubinemiye neden olur.

Hiperbilirubinemi, bilirubin metabolizmasının herhangi bir aşamasındaki değişiklikten kaynaklanabilir.

Bu değişiklikler;

- Konjugasyon kusurları
- Safra atılım bozuklukları
- Karaciğer bozuklukları
- Aşırı üretim gibi durumlardan kaynaklanabilir (8).

Bilirubin diğer karaciğer enzimleriyle beraber değerlendirildiğinde karaciğer hastalıkları ve safra yolu tıkanıklığı hakkında bilgi vericidir. Bu sebeple diğer karaciğer fonksiyon testleriyle beraber birlikte değerlendirilir ve yorumlanır.

1.7. Protrombin Zamanı

Protrombin zamanı, protrombinin trombine dönüş oranını ve koagülasyon faktörlerin (2, 5, 7 ve 10) çevrilme oranını ölçen bir belirteçtir. Protrombin trombine dönüşmesi ve pıhtılaşmanın meydana gelmesi için (2, 5, 7 ve 10) faktörlerinin çevrilmesi ve K vitaminin olması gerekmektedir. K vitamini eksikliğinde bu faktörlerin çevrilmesinde aksaklıklar meydana gelebilir ve pıhtılaşma aksayabilir. Ayrıca karaciğerde sentezlenen koagülasyon faktörlerinin sentezlenmesi aşamasında

meydana gelen bir problem sonucu aynı şekilde pıhtılaşmanın aksamasına yada bozulmasına neden olabilmektedir. Protrombin zaman ölçümü, karaciğer sentez fonksiyonunu belirlemede önemli bir göstergedir. Özellikle akut karaciğer yetmezliğinin tanısında önemli bir belirteçtir. Koagülasyon faktörlerinin yarılanma ömrü çok kısa olması sebebiyle (yaklaşık 6 saat) protrombin zaman ölçümü karaciğer fonksiyonlarını ölçmede hızlı ve güncel bir gösterge olarak kabul edilmektedir (1,2).

Yukarıdaki karaciğer fonksiyon testlerinin normal referans aralıkları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Karaciğer fonksiyon testlerinin kısaltılmış isimleri ve referans aralıkları (9)

Karaciğer Fonksiyon Testinin Kısaltması	Karaciğer Fonksiyon Testinin Uzun İsmi	Referans Aralığı
AST	Aspartat Aminotransferaz	5-35 U/L (0.1.-0.6 µkat/L)
ALT	Alanin Aminotransferaz	7-45 U/L (0.1.-0.8 µkat/L)
ALP	Alkale Fosfataz	Erkek 53-128 U/L (0.9.-2.1 µkat/L)
		Kadın 42-141 U/L (0.7.-2.4 µkat/L)
GGT	Gama Glutamil Transferaz	Erkek 6-55 U/L (0.1.-0.9 µkat/L)
		Kadın 5-38 U/L (0.1.-0.6 µkat/L)
Albümin	Albümin	35-55 g/L
Bilirubin	Bilirubin	Konjuge 0.0-0.2 mg/dL (0-3 µmol/L)
		Ankonjuge 0.2-0.8 mg/dL (3-14 µmol/L)
		Total
		0.1-1.0 mg/dL (3-17 µmol/L)

2. SONUÇ

Karaciğer fonksiyon testleri çok sayıda olmasına rağmen ALT, AST, ALP, 5'Nükleotidaz, GGT, albümin, bilirubin ve protombin zamanı gibi testler daha sıklıkla kullanılmaktadır. Bu fonksiyon testlerinden bazıları karaciğere özgü olması sebebiyle karaciğer hastalıklarında bir biyobelirteç olarak kullanılır. Lakin diğer testler karaciğer dışında beyin, böbrek, akciğer, safra ve pankreas gibi farklı dokularda da bulunduğundan dolayı bu değerlerin kanda azalması yada artmasının sebebi karaciğer dışında farklı dokulara da bağlı olabileceğinden karaciğer hakkında spesifik bilgi verici değildir. Bu sebeple bu testlerin tek başına değerlendirmek yerine diğer testlerle beraber değerlendirilmesi karaciğer hakkında daha sağlıklı bilgi vericidir. Karaciğer fonksiyon testleri kişilerin yaş, cinsiyet, ırk ve yaşam koşullarına göre değişebilmektedir. Bu sebeple karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde kişinin yapısı ve yaşam koşulları göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aydoğan, Ü., Doğaner, Y. Ç. ve Nerkiz, P. (2010). Birinci basamakta karaciğer fonksiyon testlerine genel yaklaşım. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*.14, 3, 132-138.
2. Kantar, F. U. (2017). Karaciğer fonksiyon testi yüksekliğine yaklaşım. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*. 5, 2, 30-38.
3. Çelik, S. Y., Demir, N. ve Demir, Y. (2017). Serum alkalen fosfataz ve asit fosfataz enzimlerinin aktiviteleri üzerine lizinoprilin in-vitro etkisi. *Celal Bayar University Journal of Science*. 13, 1, 233-237.
4. Ersoy, O. (2012). Karaciğer enzim yüksekliğinin değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*. 12, 3, 129-135.
5. Noyan, T. (2009). Serum gama glutamil transferaz: son elde edilen bulgular ve çeşitli hastalıkların fizyopatolojisindeki önemi. *Van Tıp Dergisi*.16, 1, 48-55.
6. Abedi, F., Zarei, B., ve Elyasi, S. (2024). Albumin:a comprehensive review and practical guideline for clinical use. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 80, 1151-1169.
7. Spinella, R., Sawhney, R., ve Jalan, R. (2016). Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications. *Hepatology International*. 10, 124-132.
8. Ruiz, A. R. G., Crespo, J., Martinez, R. M. L., Iruzubieta, P., Mercadal, G. C., Garces, M. L., Lavin, B., ve Ruiz, M. M. (2021). Measurement and clinical usefulness of bilirubin in liver disease. *Advances in Laboratory Medicine*. 2, 3, 352-361.

9. Bishop, M., Fody, E. P., ve Schoeff, L. E. (2016). Klinik Biyokimya Prensipler, Teknikler ve Korelasyonlar, Ankara: *Akademisyen Tıp Kitapevi*.

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ VE ÖNEMİ

Burhan BUDAK¹

1. GİRİŞ

Tümör belirteçleri doku ya da tümör tarafından düşük düzeyde salınan enzim, hormon, immunoglobulin, metabolit veya protein yapısında olan maddelere denir. Bu maddeler biyokimyasal ya da immünokimyasal yöntemlerle analiz edilir. İdeal tümör belirteçlerinde, bulunduğu doku yada tümöre spesifik olması beklenir. Yüksek hassasiyetli tümör belirteçleri tümör küçük iken ya da hastalığın asemptomatik aşamasında saptanmasına ve tedavinin erken başlanmasına büyük olumlu etkisi olur (1). Lakin birçok tümör markırı bulunduğu doku yada tümöre spesifik olmadığından kanser hakkında kesin bilgi vermeyebilir. Bu sebeple hekimler tümör belirtisini anlamak yerine tümörün seyri konusunda tümör belirteçlerinden faydalanırlar (2).

Tümör belirteçleri;

- CA 125
- CA 19-9
- CA 15-3
- CEA
- PSA
- AFP

¹ Öğr. Gör. Dr. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-3715-5861.

- Beta-hCG
- 5-HIAA
- CD 30
- CD 25 olarak verilebilir (1,2).

1.1. CA 125

CA 125, endometrium, fallop tüpü, endoserviks ve over dokusu içinde bulunan 200 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Sağlıklı kişilerde belli aralıkta sentezlenir ve salgılanır. Genellikle menstrüel siklus döneminde ve gebelik esnasında özellikle trimester aşamasında serum düzeyleri değişmektedir. Bunun dışında bazı hastalıklarda serum düzeyleri artmaktadır. Bu hastalıklar;

- Myoma uteri
- Endometriozis
- Hepatit
- Pankreatit
- Pelvik inflamatuvar
- Perikardit
- Pankreas kanseri
- Meme kanseri
- Akciğer kanseri
- Kolorektal over kanseri
- Böbrek yetmezliği

Yukarıda bahsedilen durumlarda CA 125 düzeyleri artmaktadır (1).

1.2. CA 19-9

CA 19-9, hücre yüzey glikoprotein kompleksidir. CA 19-9, mide, kolon, pankreas, safra, tükürük bezleri ve rahim gibi birçok dokunun hücrelerinde üretilir. Bu dokulardaki bir bozukluk durumlarında kanda CA 19-9 seviyelerinin artmasına neden olur. CA 19-9 gastrointestinal ve gastrointestinal dışı iyi ve kötü huylu tümörlerde aşırı derecede eksprese edilir.

İyi huylu tümörler;

- Pankreatit
- Diabetes millitus
- Karaciğer fibrozu
- Ürolojik problemler
- Kolestik hastalıklar olarak verilebilir.

Kötü huylu tümörler ise;

- Hepatoselüler
- Safra kanseri
- Ürolojik kanser
- Tiroid kanseri
- Pankreas kanseri
- Puloner ve tükürük kanseri olarak verilebilir (3).

1.3. CA 15-3

CA 15-3, mucin 1 olarak bilinen meme kanserinin erken belirtisini anlama ve hastalığın seyrini takip etmek için kullanılan bir biyobelirteçtir. Bu yüzey proteini, meme kanseri hücrelerinin yüzeyinde regüle edilir. Bir hastalık durumunda hücre yüzeyinden dökülerek kan dolaşımına salınır. İnsan serumu normalde 30 U/mL den fazla CA 15-3 içermez. Meme

kanserinin nüksetmesi ya da metastaz yapması durumunda CA 15-3 serum seviyesi 100 U/mL değerini aşmaktadır. CA 15-3 sadece meme kanserinde değil yumurtalık kanseri, karaciğer ve akciğer hastalığında da kanser biyomarkırıdır (4).

Bu sebeple tanı amaçlı spesifik bir meme kanseri biyobelirteci olarak kabul edilemez. CA 15-3 analizi yapmak için serum örneklerinin taze olması testin doğruluğu açısından önemlidir (4,5).

1.4. CEA

Kanserli somatik hücrelerde ve normal mukoza hücrelerinden salınan bir glikoproteindir. Özellikle adenokarsinomlarda yüksek miktarda salınır. Lakin karsinom hastalığının dışında farklı durumlarda da salınabilir. Bu durumlar;

- Hipotiroidizm
- Pankreatit
- Sigara içilmesi
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- Siroz gibi durumlarda CEA değeri yükselebilir.

Bu sebepten ötürü tek başına kanser hastalığının teşhisi ya da takibi için uygun değildir (2).

1.5. PSA

PSA (prostat spesifik antijen), hem normal prostat dokusu hem de neoplastik prostat dokusu tarafından üretilen bir glikoproteindir. Serumdaki PSA değeri prostat kanserini belirlemek ve seyrinin öğrenmek amacıyla yaygınlıkla kullanılır. Lakin PSA prostat kanseri olmayan erkeklerde belli oranda sentezlenir ve salınır. 40-50 yaş arası erkeklerde referans aralığı 0-2.5 ng/mL'dir. Bu yaş aralığında bu değer üstüne çıkması

prostat boyutu hakkında bilgi vericidir. Yaş aralığı arttıkça örneğin 70-80 yaş aralığındaki PSA referans aralığı ise 0-6.5 ng/mL'dir. Bu sebeple PSA seviyesi değerlendirilirken yaş aralığı göz önünde bulundurulmalıdır (6).

1.6. AFB

AFB (alfa fetö protein) yaklaşık 600 amino asitten oluşan tek zincirli 70 kDa ağırlığında onkofetal bir glikoproteindir. AFB, karaciğer, fetüsün gastrointestinal sistemi ve yolk kesesinden sentezlenir. Daha sonra fetüsün kanına, amniyotik sıvısına ve bunlardan kısmen anne kanına geçer. Normalde gebeliğin 4.haftasından itibaren fetal serumda tespit edilir. Gebeliğin 12-16 haftası arasında zirveye ulaşır ve doğuma kadar kademeli olarak azalır. Doğum dışında AFB düzeyleri hepatoselüler karsinomlarında yaklaşık %80 oranında yükselme eğilimi gösterir (7,8).

1.7. Beta hCG

Beta hCG, molekül ağırlığı 36 kDa olan bir a ve b alt biriminden oluşmuş bir hormondur. Beta hCG, progesteron arttırıcı bir destek hormon olarak bilinse de gebelikte rahim, plasenta ve fetal açıdan birçok önemli işlevi vardır. İmplantasyon anından itibaren, trofoblast hücreleri tarafından üretilen hCG, LH (luteinize edici hormon) ve korpus luteal progesteron üretimini devralır bu sebepten ötürü hCG/LH reseptörü üzerinde önemli etkileri vardır (9,10).

Plasenta ve diğer trofoblastik tümörler neredeyse her zaman hCG ekspresyonu gösterir. Serum, idrar ve tümör dokusunda yüksek hCG ekspresyonu birçok trofoblastik olmayan tümörde olumsuz prognozunu güçlü bir göstergesidir (11).

Tümör belirteci olan hCG, akciğer, meme, karaciğer, böbrek ve kolon tümörlerinde tümör belirteci olarak kullanılır

lakin tanı koydurucu bir biyobelirteç değildir. Bu sebeple, hastalığın seyrinin izlenmesi için kullanılır (12).

1.8. 5-HIAA

5-HIAA (5-hidroksi indol asetik asit), serotonin vücutta bulunan triptofan aminoasitinin metabolize edilmesi sonucu ortaya çıkan metabolitidir. Serotonin, yaklaşık %80'ni intestinal enterokromafin hücreleri tarafından üretilir ve depolanır. Merkezi sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkisi mevcuttur. Düz kaslarda kasılmayı sağlar. Ayrıca trombositlerde agregasyonu uyarıcı etkisi vardır. Kanser hücrelerinde serotonin, kan değerlerinde referans aralığının üstünde bir değere çıkar. Serotonin, trombosit tarafından üretildiği ve diyetten etkilendiği için tümör belirtici tanısında spesifik tanı koydurucu değildir. Bu nedenden ötürü serumda 5-HIAA değeri ölçülüp yorumlanır. Midgut tümörleri yüksek oranda serotonin salgıladığından 5-HIAA ölçümü tanı koydurucu nitelik taşır. Ayrıca karaciğer metastazı durumlarında 5-HIAA değeri tümörün boyutu ile doğru orantılı bir şekilde artar. İdrar 5-HIAA değeri muz, domates, patlıcan, erik ve kivi gibi yiyecekler değerini yükseltesin ve nikotin, efedrin, asetaminofen ve kafeinden gibi yapıların ise değeri düşmesine neden olabilmektedir. Bu sebeple analiz için idrar toplanmadan üç gün önce diyet yapılması önerilir (13).

1.9. CD 30

CD 30, Hodgkin ve anaplastik lenfoma için tanısal olarak kullanılan bir biyobelirteçtir. Bilhassa embriyonal karsinomlu hastalarda CD 30 antijeni saptanmıştır. Bu nedenle, embriyonal hastaların takibinde bu test kullanılır. Germ hücreli tümörlerde CD 30 tümör belirtici tek başından ziyade AFB, hCG ve LDH testleriyle beraber kullanımı daha sağlıklı sonuç almayı sağlayacaktır (7).

Tablo 1. Tümör belirteçlerinin bulunduğu doku ve referans aralığı

Tümör belirteci	Bulunduğu doku	Referans aralığı	Kaynak
CA 125	Fallop tüpü Endoserviks, Endometriyum Over	35-65 U/mL	(1)
CA 19-9	Pankreas Safr Rahim Kolon-mide Tükürük bezlerindeki epitel hücreleri	< 37 U/mL	(3)
CA 15-3	Meme Yumurtalık	< 30 U/mL	(4)
CEA	Onkofeta Mukoza hücreleri	< 10 ng/mL	(2)
PSA	Prostat	0-6.5 ng/mL	(6)
AFB	Karaciğer Fetüsün gastrointestinal sistemi Yolk kesesi	< 25 µg/L 0-12 IU/mL	(7,8)
Beta hCG	Plasental trofoblastlar	0-5 IU/L	(9-12)
5 HIAA	İntestinal enterokromafin Sinir sistemi Trombosit	0.05-0.5 µg/mL	(13)

2. SONUÇ

Tümör belirteçleri olarak serumda bakılan CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA, PSA, AFB, Beta hCG, 5 HIAA, CD 30 ve CD 25 gibi birçok değer vardır. Tümör belirteçleri bazı enzim ve hormonlardan oluşmaktadır. Bu enzim ve hormonlar sağlıklı kişilerde belli değerler aralığında üretilir ve sabittir. Lakin bazı durumlarda bu değerlerde değişiklik gözlemlenebilir. Bu değerler sadece tümör dokularında artış göstermez. Bazen diyetteki besinlerden ya da farklı dokularda kaynaklanan bozukluk sonucu da artabilir. Bu sebepten ötürü tümör belirteçleri tümör dokusuna bağlı spesifik değişmediğinden dolayı tümör hakkında bize sağlıklı bilgi vermeyebilir.

Bu sebeple tümör belirteçleri kanserin olup olmadığını bakmaktan ziyade kanserin küçülüp küçülmediği ya da nüksetip nüksetmediği durumlarda takip amaçlı bakılır.

KAYNAKLAR

1. Üstüner, I., Kahraman, K., Sönmezler, M. ve Tezcan, S. (2004). Over tümörlerinde tümör belirteçleri ve klinik önemi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*.57, 4, 239-248.
2. Erdenen, F. (2007). Tümör belirteçleri. *İstanbul Tıp Dergisi*.4, 49, 15-19.
3. Lee, T., Teng, T. Z. J. ve Shelat, V. G. (2020). Carbohydrate antigen 19-9-tumor marker: Past, present and future. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 27, 12, 468-490.
4. Pourmadadi, M., Ghaemi, A., Khanizadeh, A., Yazdian, F., Mollajavadi, Y., Arshad, R. ve Rahdar, A. (2024). Breast cancer detection based on cancer antigen 15-3; emphasis on optical and electrochemical methods: A review. *Biosensor and Bioelectronics*. 260, 116425.
5. Coppola, L., Cianflone, A., Pane, K., Franzese, M., Mirabelli, P. ve Salvatore, M. (2021). The impact of different preanalytical methods related to CA 15-3 determination in frozen human blood samples: a systematic review. *Systematic Reviews*. 10, 102.
6. Adhyam, M. ve Gupta, A. K. (2012). A review on the clinical utility of PSA in cancer prostate. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 3, 2, 120-129.
7. Şahin, A. ve Eren, T. Ş. (2015). Mediyastinal Tümör Belirteçleri. *TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi*.
8. Gulevskyy, O. K. ve Akhatova, Y. (2021). Current concept of the structural and functional properties of alfa fetoprotein and the possibilities of its clinical application. *Biotechnology Acta*. 14, 1, 25-37.

9. Cole, L. A. (2010). Biological functions of the hCG and hCG-related molecules. *Cole Reproductive Biology and Endocrinology*. 8, 1, 102.
10. Nwabuabi, C., Arlier, S., Schatz, F., Guzeloglu-Kayisli, O., Lockwood, C. J. ve Kayisli, U. A. (2017). hCG: Biological functions and clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 18, 2047.
11. Stenman, U. H., Alfthan, H. ve Hotakainen, K. (2004). Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clinical Biochemistry*. 37, 549-561.
12. Kölbl, A. C., Schlenk, K., Behrendt, N. ve Anderhassen, U. (2018). The important of hCG in human endometrial adenocarcinoma and breast cancer. *International Journal of Behavioral Medicine*. 33,1, 33-39
13. Hacıoğlu, A., Karaca, Z. ve Keleştimur, F. (2021). Nöroendokrin tümörlere endokrinolog gözü ile yaklaşım: nöroendokrin tümör belirteçleri ve karsinoid kriz yönetimi. *Nuclear Medicine Seminars*. 7, 316-325

BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK BULGULAR ARASINDA ENTEGRATİF YAKLAŞIM¹

Turan AKDAĞ¹

1. GİRİŞ

Modern tıbbın en kritik iki temel tanı bileşeni biyokimyasal analizler ve radyolojik incelemelerdir. Biyokimyasal analizler, organ ve sistemlerdeki patofizyolojik süreçleri moleküler düzeyde ortaya koyarken radyolojik görüntüleme yöntemleri bu süreçlerin anatomik, yapısal ve fonksiyonel yansımalarını gösterir. Günümüzde özellikle metabolik hastalıklar, kanser olgusu, inflamatuvar hastalıklar ve kardiyovasküler patolojilerde biyokimya–radyoloji entegrasyonu vazgeçilmez hale gelmektedir.

Günümüzde biyokimyasal değişimlerin radyolojik bulgularla olan ilişkisi ve bu ilişkinin klinik pratiğe yansımaları giderek daha fazla tartışılmaktadır. Organ düzeyindeki bozulmalar başlangıçta moleküler biyokimyasal değişikliklerle başlar. Görüntüleme yöntemleri ise bu bozulmaların makroskopik karşılıklarını görüntüler. Biyokimyasal analizler ve radyolojik bulgular ile entegratif değerlendirme, gelişmiş tanı doğruluğu ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine önemli katkılar sağlayabileceği öngörülmektedir. Bu bölümde, biyokimyasal ve radyolojik bulgular arasındaki ilişkiler sistematik olarak değerlendirilecek ve bu iki yaklaşım arasındaki tamamlayıcı bağlam ele alınacaktır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram MYO, ORCID: 0000-0003-3175-6751.

2. RADYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Son yıllarda biyokimyasal analizler ve radyolojik görüntüleme alanında kaydedilen önemli teknolojik ilerlemeler, tıbbi tanılama yöntemlerinde belirgin bir dönüşüme yol açmıştır. Güncel yaklaşımlar, tanısal ve prognostik süreçlerin yalnızca tek bir modaliteye dayandırılmasının yetersiz olduğunu ortaya koymakta; hastalıkların çok boyutlu yapısı, biyokimya ve radyoloji başta olmak üzere genetik, patoloji ve klinik değerlendirmelerin bir arada ele alındığı entegratif bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır (Lippi, 2020).

Biyokimyasal ve radyolojik verilerin birlikte yorumlanması; tanı doğruluğunun artırılması, hastalığın evresinin daha sağlıklı belirlenmesi, invaziv girişim gereksiniminin azaltılması, tedaviye yanıtın objektif olarak izlenmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir (Sahar Hadi ve ark., 2024). Bu entegratif yaklaşım, ilgili disiplinleri kapsayan iş birliğini güçlendirmekte; aynı zamanda bilimsel araştırmalarda daha güçlü, tekrarlanabilir ve güvenilir bulguların elde edilmesine olanak sağlamaktadır (Beauchamp ve ark., 2023).

2.1. Biyokimyasal parametrelerin klinik tanıda rolü

Biyokimyasal analizler, organ fonksiyonlarının değerlendirilmesinde temel bileşenlerden biri olup klinik tanı süreçlerinde merkezi bir rol üstlenmektedir. Bu belirteçler, hastalıkların erken tanısı, yaygınlığının ortaya konulması, altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ve tedavi etkinliğinin izlenmesi açısından klinik uygulamada tamamlayıcı bir katkı sağlamaktadır (Ahmad, 2023). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre biyobelirteç kavramı; biyolojik bir sistem ile kimyasal, fiziksel veya biyolojik nitelikte olabilen potansiyel olarak zararlı bir etken arasındaki etkileşimleri yansıtan her türlü ölçüm ve değerlendirmeyi kapsamaktadır. Bu bağlamda

biyobelirteçler, moleküler, hücresel ya da histolojik düzeylerde fonksiyonel, patofizyolojik ve biyokimyasal yanıtları temsil edebilmektedir (Strimbu, 2010).

Bu doğrultuda biyobelirteçler, çeşitli hastalıkların saptanması, değerlendirilmesi, prognozunun belirlenmesi ve izlenmesinde kritik öneme sahiptir (Ahsan, 2019). Genel olarak biyokimyasal parametreler; enzimler (ALT, AST, CK-MB vb.), hormonlar (TSH, kortizol, PTH), inflamasyon belirteçleri (CRP, prokalsitonin, interlökinler), metabolik ürünler (laktat, bilirubin), tümör belirteçleri (AFP, CEA, CA 19-9) ve fibrozis biyobelirteçleri (hiyalüronik asit, P3NP, TIMP-1) şeklinde sınıflandırılabilir (Ahmad, 2023).

2.2. Radyolojik modaliteler ve tanıda rolleri

Gerçek zamanlı görüntüleme olanağı sunan, iyonizan radyasyon içermeyen ve nispeten düşük maliyetli bir yöntem olan ultrasonografi (US), Doppler incelemeleri aracılığıyla doku ve organların hemodinamik durumlarının değerlendirilmesine imkân sağlamaktadır (Marchi ve ark., 2025). Bilgisayarlı tomografi (BT) ise yüksek uzaysal çözünürlüğü sayesinde organ anatomisinin ayrıntılı olarak incelenmesine ve patolojik oluşumların morfolojik özelliklerinin net biçimde ortaya konmasına olanak tanımaktadır (Patel, 2023). Manyetik rezonans görüntüleme (MR), kontrast madde kullanımıyla doku perfüzyonu ve vasküler yapıların değerlendirilmesini sağlar; ayrıca yüksek yumuşak doku kontrastı ile öne çıkmaktadır. Difüzyon ağırlıklı MR, perfüzyon MR ve MR spektroskopisi gibi ileri MR teknikleri sayesinde moleküler ve fonksiyonel düzeyde nicel veriler elde edilebilmektedir (Olsson, 2019).

Metabolik aktivitenin nicel olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), özellikle onkolojik olgularda tümör biyolojisi ve davranışı hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.

18F-FDG, PSMA ve benzeri radyofarmasötiklerin kullanımı sayesinde daha özgül görüntüleme yapılabilmekte ve hastalığın yayılımı ile özellikleri ileri düzeyde değerlendirilebilmektedir (Lau ve ark., 2020). Özellikle karaciğer hastalıklarında elastografi yöntemlerinin doku sertliğini nicel olarak ölçebildiği ve biyokimyasal fibrozis belirteçleri ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (Demirtas, 2020).

3. ORGAN SİSTEMLERİNE GÖRE ENTEGRATİF YAKLAŞIM

Genellikle kan, idrar veya diğer vücut sıvılarında ölçülen özgül biyobelirteçlere dayalı analizler, organların fonksiyonel durumunu ve metabolik değişikliklerini yansıtmakla birlikte, yapısal veya anatomik bozuklukların ortaya konulmasında tek başına sınırlı bir tanısal değere sahiptir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ise organların morfolojik yapısı, boyutu, doku yoğunluğu ve patolojik oluşumlarını görselleştirerek tanı sürecine ayrıntılı katkı sağlamaktadır. Ancak, radyolojik bulguların klinik açıdan doğru yorumlanabilmesi, çoğu durumda biyokimyasal verilerle desteklenmesini gerektirmekte; bu iki yaklaşımın birlikte değerlendirilmediği durumlarda tanısal doğruluk sınırlı kalabilmektedir.

3.1. Hepatobiliyer Sistem

Karaciğer fonksiyon testleri olarak da adlandırılan karaciğer kan testleri, hepatobiliyer hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde rutin klinik uygulamanın temel bileşenlerinden biridir. Anormal karaciğer testi sonuçları, çoğu zaman hepatobiliyer patolojilerin ilk biyokimyasal göstergesi olarak ortaya çıkmakta ve US, BT veya MR ile yapılan batin görüntülemeleri için yaygın bir endikasyon oluşturmaktadır (Metra ve ark., 2022).

Yapılan bir çalışmada aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerindeki yükselmenin hepatosellüler (parankimal) hasara işaret edebileceği; özellikle şiddetli toksik, iskemik veya ilaca bağlı karaciğer hasarlarında BT ve MR görüntülemeye perfüzyon değişikliklerine bağlı olarak diffüz hiperintensite veya hipodensite bulgularının izlenebileceği bildirilmektedir (Gunter, 2021).

Alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) düzeylerinin birlikte artışı tipik olarak kolestatik biyokimyasal paternle uyumlu kabul edilmektedir. İzole ALP yüksekliğinde GGT düzeyinin değerlendirilmesi, artışın karaciğer kökenli olup olmadığının ayırt edilmesinde kullanılır. Kolestaz veya safra yolu obstrüksiyonu şüphesinde ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak USG önerilmekte; USG bulgularının yetersiz veya belirsiz olduğu durumlarda ya da distal/ekstrahepatik obstrüksiyon olasılığı söz konusuysa MR kolanjiyopankreatografi (MRCP) ile ileri değerlendirme yapılması tavsiye edilmektedir (Newsome, 2018).

Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL) tarafından yayımlanan kılavuzlarda, Fibrosis-4 (FIB-4) indeksi ve aspartat aminotransferaz–trombosit oranı indeksi (APRI) gibi biyokimyasal fibrozis skorları ile elastografi ölçümleri (Transient Elastography/FibroScan) arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon bulunduğu bildirilmektedir. Ayrıca elastografinin, biyokimyasal skorlarla birlikte kullanıldığında non-invaziv fibrozis evrelemesinde tanısal doğruluğu tamamlayıcı biçimde destekleyebileceği vurgulanmaktadır (EASL, 2021).

Yakın dönemde gerçekleştirilen bir çalışmada ise mikro-vasküler invazyon (MVI) pozitif hepatosellüler karsinom olgularının, MVI negatif hastalara kıyasla daha yüksek maksimum tümör çapı, AST, ALT ve alfa-fetoprotein (AFP)

düzeyleri ile Albümin-Bilirubin (ALBI) skoru sergiledikleri ortaya konulmuştur. Söz konusu biyokimyasal ve klinik parametrelerin, ekstraselüler kontrast ajan kullanılarak elde edilen dinamik BT ve MR görüntüleme (arteriyel, portal ve venöz fazlar) ile entegre biçimde değerlendirilmesinin prognostik öngörü ve hastalık evrelemesi açısından daha uygun olduğu vurgulanmaktadır (Liu ve ark., 2025).

Yapılan bir başka çalışmada, kanser antijen 19-9 (CA 19-9) düzeylerindeki artışın özellikle kolanjiyokarsinom (CCA) düşünülen hastalarda dikkat çekici olduğu bildirilmiştir. Bu tür olgularda tanısal yaklaşım kapsamında, MRCP ile birlikte kontrastlı MR veya BT kullanılarak safra yolu darlıklarının ve şüpheli tümör odaklarının araştırılması önerilmektedir (Van Beers, 2010).

3.2. Kardiyovasküler Sistem

Aşırı yağ tüketimi, genetik yatkınlık ve yaşam tarzına bağlı faktörlerin etkisiyle kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bu hastalıkların tanı ve izleminde biyokimyasal belirteçler ile görüntüleme tekniklerinin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu kabul edilmektedir. Biyobelirteçler, hastalığın moleküler veya hücresel düzeydeki aktivitesini ve organ fonksiyonlarını yansıtırken; görüntüleme yöntemleri, yapısal, morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin lokalizasyonunu ve derecesini ortaya koymaktadır (Upadhyay, 2015).

Yapılan bir çalışmada, kardiyak troponin düzeylerindeki artış ile kardiyak MR görüntülemeye (CMR) saptanan enfarkt büyüklüğü ve geç gadolinyum tutulumu (LGE) arasında anlamlı ve pozitif korelasyonlar bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca troponin düzeylerinin enfarkt boyutunun belirlenmesi ve klinik prognozun öngörülmesinde faydalı bir biyobelirteç olduğu ifade edilmektedir (Ingkanisorn ve ark., 2004).

Bir çalışmada, akut dönemde koroner BT anjiyografisinin (CCTA) koroner arterlerdeki anatomik stenozun saptanmasında etkili olduğu; buna karşılık kardiyak troponin ölçümlerinin miyokardiyal hasarın derecesini yansıttığı bildirilmiştir (Lee, 2021). Aynı çalışmada, yüksek duyarlılığa sahip troponinlerin kronik kardiyovasküler riskin belirlenmesinde CCTA veya BT temelli koroner kalsiyum skorlaması ile pozitron emisyon tomografisi (PET) bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi durumunda, daha duyarlı ve öngörü gücü yüksek prognostik modellerin geliştirilebileceği öngörülmektedir.

Tuçcu ve ark.' ı (2009) ise ekokardiyografide ölçülen mitral kapak akımına ait Doppler zirve erken diyastolik hızın, mitral anülüs düzeyindeki erken diyastolik miyokard hızına oranı (E/E') ile N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiş ve E/E' oranı ile NT-proBNP düzeyleri arasında ileri düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Araştırmacılar, NT-proBNP ölçümlerinin sistolik fonksiyonları korunmuş ve semptomatik hipertansif hastalarda sol ventrikül diyastol sonu basıncının öngörülmesinde güvenilir bir biyokimyasal belirteç olabileceğini belirtmektedirler.

Arteriyel inflamasyonun, bilinen subklinik ateroskleroz varlığı bulunan orta yaş grubundaki bireylerde yaygın olarak görüldüğü bildirilmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, 18F-florodeoksiglukoz PET (FDG-PET) ile değerlendirilen vasküler inflamasyonun, metabolik sendrom bileşenleri ile birlikte yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ve insülin direnci gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleriyle pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konulmaktadır (Lee, 2018).

Akut pulmoner emboli (PE) olgularında ise D-dimer düzeylerindeki artışın tanısal süreçte yüksek duyarlılık

sağladığı; bununla birlikte bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografinin (BT-PA) klinik değerlendirme ile birlikte altın standart tanı yöntemi olarak kabul edildiği Avrupa Solunum Derneği tarafından bildirilmektedir (Konstantinides ve ark., 2019). Ayrıca, proteomik ve metabolomik verilerin moleküler düzeyde bilgi sunan ileri görüntüleme teknikleri (moleküler PET, T1/T2 haritalama) ile entegre biçimde değerlendirilmesinin; bireysel hastalık riskinin daha hassas öngörülmesine, patofizyolojik süreçlerin erken evrede tanımlanmasına ve prelinik dönemde tanı koyma potansiyelinin anlamlı olarak artırılmasına olanak sağlayabileceği vurgulanmaktadır.

3.3. Endokrin Sistem

Hipofiz, tiroid, adrenal, pankreas, paratiroid bezleri ve kemik metabolizması gibi endokrin sistemlere ait birçok alanda, belirli biyokimyasal belirteçlerin özgül görüntüleme bulguları ile olan ilişkisini inceleyen klinik araştırmalar ve uygulamalar giderek artmaktadır. Bu çalışmalar, biyokimyasal veriler ile görüntüleme bulgularının entegrasyonunun tanı doğruluğunu ve klinik karar süreçlerini anlamlı ölçüde iyileştirdiğini ortaya koymaktadır.

Yapılan bir çalışmada, otoimmün diffüz tiroid hastalığı tanısı bulunan çocuklarda US bulguların (azalmış ekogenite ve parankimal heterojenite) tiroid fonksiyon testleri tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (fT4) ve benzeri parametreler ile doğrudan ilişkili olduğu; hipotiroidi veya hipertiroidi saptanan olgularda US bulgularının daha yüksek ultrasonografik derecelendirme (US-grade) sergilediği bildirilmektedir (Park ve ark., 2021).

681 bireyi kapsayan başka bir çalışmada ise normal US bulguları ile normal tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T4 ve tiroid otoantikörleri) arasında anlamlı korelasyonlar

saptanmıştır. Bu çalışmada, US değerlendirme ile tiroid fonksiyon testlerinin birlikte ele alınmasının tiroid fonksiyonel durumunun öngörülmesinde değerli ve güvenilir bir tanısal araç olabileceği vurgulanmaktadır (Tam, 2015).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (Thyroid Imaging Reporting and Data System, TI-RADS) sınıflaması, nodül boyutu ve US özellikler temelinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (FNAB) endikasyonunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Düşük TSH düzeylerinin varlığında nodülün fonksiyonel karakterizasyonu amacıyla radyoaktif iyot sintigrafisi önerilirken; TSH düzeylerinin normalin üst sınırına yakın veya yüksek olmasının artmış malignite riski ile ilişkili olabileceği ve bu nedenle US bulgularla birlikte değerlendirilmesinin gerektiği bildirilmektedir (Tessler ve ark., 2017).

Doğrulanmış paratiroid adenomu bulunan 23 olgu ile gerçekleştirilen bir çalışmada, preoperatif tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) incelemelerinde adenomun adenoma–arka plan oranı (PBR) ve metabolik hacim gibi kantitatif parametreler hesaplanmış; serum intakt paratiroid hormon (PTH) düzeylerinin bu kantitatif indekslerle ve patolojik olarak belirlenen adenom hacmiyle anlamlı korelasyon gösterdiği beyan edilmiştir (Im, 2014).

Başka bir çalışmada ise primer hiperparatiroidizm olgularında, paratiroid sintigrafinin özellikle hiperkalsemi varlığında patolojik paratiroid dokusunun saptanma olasılığını artırdığı ve PTH düzeylerindeki artışın adenom boyutu ile paralellik gösterdiği ortaya konulmaktadır (Turgut, 2021).

Yapılan çalışmalarda, prolaktin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) gibi hormonların serum düzeyleri

ile hipofiz adenomlarının varlığı, boyutu ve fonksiyonel alt tipleri arasında anlamlı korelasyonlar bulunduğu bildirilmektedir. Özellikle prolaktin ve büyüme hormonu/IGF-1 düzeylerindeki artışın, MR görüntülemeye makroadenom varlığı ve artmış invazyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipofiz adenomlarının değerlendirilmesinde hormonal hiperfonksiyonun biyokimyasal olarak ortaya konulması ile hipofiz MR birlikte kullanılması; adenomların mikro- veya makroadenom olarak sınıflandırılması, lezyon boyutunun kantitatif olarak ölçülmesi ve optik kiazma ile kavernoöz sinüs gibi komşu anatomik yapılarla olan ilişkilerinin ve invazyon derecelerinin belirlenmesi açısından standart tanısal yaklaşım olarak önerilmektedir (Melmed, 2011; Colao, 2019; Russ, 2025).

3.4. Sinir Sistemi

Nörolojik hastalıklarda erken tanı, hastalığın seyrinin öngörülmesi ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi, biyokimyasal biyobelirteçler ile görüntüleme bulgularının bütüncül ve entegre biçimde değerlendirilmesini gerektirmektedir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumda ölçülen biyobelirteçler, santral sinir sisteminde gerçekleşen nörodejenerasyon, inflamasyon, demiyelinizasyon ve sinaptik kayıp gibi patofizyolojik süreçleri moleküler düzeyde yansıtırken; MR, PET ve ileri görüntüleme teknikleri bu süreçlerin yapısal, fonksiyonel ve metabolik karşılıklarını ortaya koymaktadır (Zarkali, 2024).

Alzheimer hastalığında, BOS β -amiloid-42 ($A\beta_{42}$) düzeylerinin azalması ile total tau ve fosforile tau düzeylerindeki artışın; MR görüntülemeye özellikle medial temporal lob atrofisi ile, FDG-PET ise temporoparietal kortikal bölgelerde izlenen hipometabolizma bulguları ile anlamlı korelasyonlar gösterdiği bildirilmektedir (Blennow, 2018; Jack ve ark., 2018). Bu bulgular, Alzheimer hastalığında

biyokimyasal değişikliklerin, yapısal ve fonksiyonel beyin değişimleri ile paralel ilerlediğini ortaya koymaktadır.

Multipl skleroz (MS) hastalarında yapılan bir çalışmada ise BOS oligoklonal bant (OKB) pozitifliği ve artmış nörofilament hafif zincir (NfL) düzeylerinin; MR görüntülemede saptanan artmış T2 lezyon yükü, gadolinyum tutan aktif lezyonlar ve hızlanmış beyin atrofi oranları ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, söz konusu biyobelirteçlerin inflamatuvar aktiviteyi ve nöroaksonal hasarı yansıtarak, görüntüleme yöntemleriyle ortaya konan yapısal değişiklikler ile uyumlu prognostik göstergeler olduğu ifade edilmektedir (Kuhle ve ark., 2020).

İşkemik inme hastaları üzerine yapılan çalışmalarda, serumda artmış nöron-spesifik enolaz (NSE), S100B proteini ve nörofilament hafif zincir (NfL) düzeylerinin, difüzyon ağırlıklı MR görüntülemede (DWI-MR) saptanan enfarkt hacmi ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdiği; ayrıca bu biyokimyasal belirteçlerin klinik prognoz, fonksiyonel sonlanım ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Wunderlich, 2006; Nasution, 2022). Bu bulgular, nöroaksonal hasarın biyokimyasal yansımalarının yapısal beyin hasarı ile paralel seyrettiğini ortaya koymaktadır.

Beyin tümörleri üzerine yapılan çalışmalarda ise manyetik rezonans spektroskopide (MR-MRS) saptanan artmış kolin/N-asetil aspartat (NAA) oranının, artmış hücresel proliferasyon ve nöronal bütünlüğün bozulmasını yansıtarak yüksek dereceli gliomalarda daha agresif tümör yapısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu kapsamda, serum ve BOS da ölçülen glial fibriller asidik protein (GFAP), S100B ve nörofilamentler gibi biyobelirtelerdeki artışın; tümör derecesi, invaziv büyüme paterni ve olumsuz klinik prognoz ile anlamlı korelasyon

gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (Law, 2002; Holla, 2016).

Yapılan çalışmalarda, BOS da artmış laktat düzeyleri ile proinflatuvar sitokinlerin, özellikle interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) düzeylerindeki yükselmenin santral sinir sistemi inflamasyonu ve enfeksiyöz süreçlerin biyokimyasal göstergeleri olarak kabul edildiği bildirilmektedir. Bu biyokimyasal değişikliklerin, MR görüntülemeye leptomeningeal veya pakimeningeal kontrastlanma ile parankimal tutulum bulguları ile anlamlı korelasyonlar gösterdiği ifade edilmektedir (Leib, 1999; Ziai, 2021).

4. SONUÇ

Biyokimyasal analizler ile radyolojik bulguların entegratif değerlendirilmesi, hastalıkların tanı, evreleme, prognozun öngörülmesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde bütüncül ve klinik açıdan önemli bir yaklaşım sunmaktadır. Ayrıca bu entegratif yaklaşım hastalıkların daha iyi anlaşılmasına ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu yaklaşım, erken tanı imkânlarının genişlemesine, gereksiz invaziv girişimlerin azaltılmasına ve tedavi stratejilerinin hasta özelinde optimize edilmesine katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak, biyokimyasal ve radyolojik verilerin multidisipliner bir bakış açısıyla ve standardize edilmiş algoritmalar çerçevesinde birlikte değerlendirilmesi, modern tıbbın hedeflediği etkin, güvenilir ve bireyselleştirilmiş sağlık hizmetlerinin temel bileşenlerinden biri olarak ön plana çıkacağı öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

- Ahmad, A., Imran, M., & Ahsan, H. (2023). Biomarkers as Biomedical Bioindicators: Approaches and Techniques for the Detection, Analysis, and Validation of Novel Biomarkers of Diseases. *Pharmaceutics*, 15(6), 1630. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061630>.
- Ahsan H. (2019). Biomolecules and biomarkers in oral cavity: bioassays and immunopathology. *Journal of immunoassay& immunochemistry*, 40(1), 52–69.
- Beauchamp, N. J., Bryan, R. N., Bui, M. M., et al. (2023). Integrative diagnostics: the time is now-a report from the International Society for Strategic Studies in Radiology. *Insights into imaging*, 14(1), 54. <https://doi.org/10.1186/s13244-023-01379-9>.
- Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of internal medicine*, 284(6), 643–663.
- Colao, A., Grasso, L. F. S., Giustina, A., Melmed, S., et al. (2019). Acromegaly. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>.
- Demirtas D, Koc AS, Sumbul HE. (2020) The Role of Liver Elastography Point Quantification in the Assessment of Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Comparison with Other Non-Invasive Methods. *Akd Tıp D*, 6(1),119-28.
- European Association for the Study of the Liver (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis-2021 update. *Journal of hepatology*, 75(3), 659–689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>.

- Gunter, D., Riaz, S., Haider, E. A., Rebello, R., et al. (2021). Hepatic perfusional changes on CT and MRI: a radiology primer. *Abdominal radiology (New York)*, 46(1), 179-196.
- Im, H. J., Lee, I. K., Paeng, J. C., Lee, K. E., et al. (2014). Functional evaluation of parathyroid adenoma using ^{99m}Tc-MIBI parathyroid SPECT/CT: correlation with functional markers and disease severity. *Nuclear medicine communications*, 35(6), 649–654. doi.org/10.1097/MNM.0000000000000102.
- Ingkanisorn, W. P., Rhoads, K. L., Aletras, A. H., et al. (2004). Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12), 2253–2259.
- Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., ... ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*, 41(4), 543–603. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405.
- Kuhle, J., Plavina, T., Barro, C., Disanto, G., et al. (2020). Neurofilament light levels are associated with long-term outcomes in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(13), 1691–1699.
- Lau, J., Rousseau, E., Kwon, D., Lin, K. S., Bénard, F., & Chen, X. (2020). Insight into the Development of PET Radiopharmaceuticals for Oncology. *Cancers*, 12(5), 1312. https://doi.org/10.3390/cancers12051312

- Lee, K. K., Bularga, A., O'Brien, R., Ferry, A. V., Doudesis, D., et al. (2021). Troponin-Guided Coronary Computed Tomographic Angiography After Exclusion of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(14), 1407–1417. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.055>.
- Lee, Y.-B., & Choi, K.M. (2018). Diet-Modulated Lipoprotein Metabolism and Vascular Inflammation Evaluated by 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Nutrients*, 10(10), 1382.
- Leib, S. L., Boscacci, R., Gratzl, O., & Zimmerli, W. (1999). Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 29(1), 69-74.
- Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Integrated diagnostics: the future of laboratory medicine?. *Biochemia medica*, 30(1), 010501 <https://doi.org/10.11613/BM.2020.010501>.
- Liu, Y., Zhou, Y., Liao, C., et al. (2025). Correlation Between Dynamic Contrast-Enhanced CT Imaging Signs and Differentiation Grade and Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of hepatocellular carcinoma*, 12, 1–14. <https://doi.org/10.2147/JHC.S489387>.
- Marchi, G., Cinquini, S., Tannura, F., Guglielmi, G. et al. (2025). Intercostal Artery Screening with Color Doppler Thoracic Ultrasound in Pleural Procedures: A Potential Yet Underexplored Imaging Modality for Minimizing Iatrogenic Bleeding Risk in Interventional Pulmonology.

- Journal of Clinical Medicine, 14(17), 6326.
<https://doi.org/10.3390/jcm14176326>.
- Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A.R., et al. (2011). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(2), 273–288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>.
- Metra, B. M., Guglielmo, F. F., Halegoua-DeMarzio, et al. (2022). Beyond the Liver Function Tests: A Radiologist's Guide to the Liver Blood Tests. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 42(1), 125–142. <https://doi.org/10.1148/rg.210137>.
- Nasution, I. K., & Bangun, S. (2022). Relationship between Neuron-specific Enolase Serum Levels with Lesion Volume and Clinical Outcome in Acute Stroke Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(B), 324–329. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8431>.
- Newsome, P. N, Cramb, R, Davison, S.M, et al. (2018). Guidelines on the management of abnormal liver blood tests *Gut* 67:6-19.
- Olsson, L. E., Johansson, M., Zackrisson, B., & Blomqvist, L. K. (2019). Basic concepts and applications of functional magnetic resonance imaging for radiotherapy of prostate cancer. *Physics and imaging in radiation oncology*, 9, 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2019.02.001>.
- Park, J. E., Hwang, S. M., Hwang, J. Y., et al. (2021). The relationship between ultrasound findings and thyroid function in children and adolescent autoimmune diffuse thyroid diseases. *Scientific reports*, 11(1), 19709.

- Patel, PR, De Jesus, O. CT Scan. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567796/>.
- Russ S, Anastasopoulou C, Shafiq I. Pituitary Adenoma. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554451/>.
- Sahar, Hadi Hassan Alsalam, Abdullah, et al. (2024). The Role of Laboratory and Radiology in Enhancing Diagnostic Accuracy Through Innovative Practices. *Journal of International Crisis and Risk Communication Research* , 25–29.
- Strimbu K., & Tavel J.A. (2010). What are biomarkers?. *Current opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463–466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>.
- Tam, A. A., Kaya, C., Üçler, R., Dirikoç, et al. (2015). Correlation of normal thyroid ultrasonography with thyroid tests. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 5(4), 569-574. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.08.06>.
- Tessler, F. N., Middleton, W. D., Grant, E. G., et al. (2017). ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 14(5), 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>.
- Tuçcu, A., Yildirimtürk, O., & Aytekin, S. (2009). The diagnostic value of N-terminal B-type natriuretic peptide in diastolic heart failure: comparison with

echocardiographic findings. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir, 37(2), 112–121.

Turgut, S., Erdoğan, E. B. (2021). Primer Hiperparatiroidide Tc-99m MİBİ ile Yapılan Sintigrafik Görüntüleme Sonuçlarının İncelenmesi ve Biyokimyasal Parametreler ile İlişkinin Değerlendirilmesi. Osmangazi Tıp Dergisi, 43(2), 138-4.

Upadhyay R. K. (2015). Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders. Journal of lipids, 2015, 971453. <https://doi.org/10.1155/2015/971453>.

Van Beers B. E. (2008). Diagnosis of cholangiocarcinoma. HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 10(2), 87-93.

Wunderlich, M. T., Lins, H., Skalej, M. (2006). Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. Clinical neurology and neurosurgery, 108(6), 558–563.

Zarkali, A., Thomas, G.E.C., Zetterberg, H., et al. (2024). Neuroimaging and fluid biomarkers in Parkinson's disease in an era of targeted interventions. Nat Commun 15, 5661. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49949-9>.

Ziai, W. C., Parry-Jones, A. R., Thompson, C. B., et al. (2021). Early Inflammatory Cytokine Expression in Cerebrospinal Fluid of Patients with Spontaneous Intraventricular Hemorrhage. Biomolecules, 11(8), 1123.

TİROİD HASTALIKLARININ TANILANMASINDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE TİROİD İNDEKSLERİNİN GELECEĞİ

Uğur BİÇER¹

Burak YAZGAN^{2*}

1. GİRİŞ

Tiroid hastalıkları dünya çapında gözlenen en önemli halk sağlığı problemlerinden birisidir [1-2]. Polikliniklerimizdeki hasta potansiyelinin çok büyük bir kısmı tiroid hastalarından oluşmaktadır. Bu popülasyon başlıca hipertiroidi, hipotiroidi ve tiroid nodülü olarak değerlendirilmektedir. Tiroid kanseri her geçen yıl dünya genelinde görüldüğü gibi ülkemizde de giderek artan hasta gruplarının başında gelmektedir. Tiroid fonksiyon bozuklukları ilerleyen yaşlarda morbite ve mortaliteye sebep olmaktadır [3,4]. Tiroid hastalarının tanımlanmasında laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik değerlendirmeler ayrı ayrı ve birlikte kullanılabilir.

2. TİROİD HASTALIKLARININ SINIFLAMASI

Tiroid hastalıkları iyi huylu (benign) ve kötü huylu (malign) şeklinde incelenmektedir. Benign hastalıkları;

¹ Uzm. Biyolog, Uğur BİÇER, Amasya İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Laboratuvarı, ORCID: 0000-0003-0501-2820.

^{2*} Doç. Dr., Burak YAZGAN, Biyokimya, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin SHMYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, ORCID: 0000-0003-0717-7768.

hipertiroidizm, hipotiroidizm ve tiroidit'tir. Malign hastalıkları ise hurtle hücreli karsinom, papiller karsinom, medüller karsinom, folliküller karsinom ve anaplastik karsinomlar şeklinde görülmektedir.

2.1. Tiroid Bezinin Benign Hastalıkları

2.1.1. Hipotiroidizm

Hipotiroidizmin tanımına göre, hipotiroidizm tiroid hormonunun az sentezlenmesinden dolayı kanda dolaşan tiroid hormon düzeyinin düşüklüğü olarak tanımlanmaktadır [5]. İyot eksikliği bu hasta grubunun başlıca sebeplerindendir [6]. Genel olarak semptom spesifikliği olmadığı için tanı laboratuvar bulguları ile konulur. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) konsantrasyonlarının yükselmesi ve tiroid hormon seviyelerinin azalması olarak tanımlanır [7].

Bu hasta profilinde serumda TSH değerleri artmış ve serbest triiyodotironin (FT3) ve serbest tiroksin (FT4) değerleri düşük olarak gözlemlenmektedir. İyot alımının eksikliğine bağlı olarak tiroid bezinde T3 ve T4 üretimini azalmaktadır. Bu sebeple aktif T3 formu daha çok üretilmektedir. T3 formunun daha çok üretilmesi hipotiroidi bulgularının daha geç ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.

Hipotiroidizmi primer, sekonder ve tersiyer olarak 3 başlık altında inceleyebiliriz.

Primer hipotiroidizm: Tiroid hormon sentezinin bozulmasından dolayı tiroid bezindeki tiroid hormon değerlerinin düşüklüğü durumudur. Hipotiroidizm olgularının %90 gibi çok büyük bir kısmını bu grup oluşturmaktadır. TSH değerleri yüksek, T3 ve T4 değerlerinin ise düşük olması beklenmektedir.

Sekonder hipotiroidizm: Hipofiz bezinden TSH'nın salınımındaki bozukluğa bağlı olarak gelişmekte olan hipotiroidi durumudur [8].

Tersiyer hipotiroidizm: Hipotalamustan tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) salınımındaki bozukluğa bağlı olarak gelişmekte olan hipotiroidi durumudur [8].

Guatr genel olarak iyot eksikliği olan bölgelerde görülen tiroid bezinin büyümesidir. Ülkemizde doğu karadeniz bölgesi endemik guatr bölgelerindendir [9,10]. İyot alımının eksik olduğu durumlarda bezden T3 ve T4 salınımı azalır. Böbrekten iyot atılımı azalır. Aktif olan T3 miktarı artar. Serumda TSH düzeyinde artış, T3 ve T4 düzeyinde azalma görülür. İyot eksikliğini kompanse edebilmek için tiroid bezinde diffüz büyüme görülmektedir.

Hipotiroidi sıklığı popülasyonlar arasında değişiklik gösterebilmektedir. ABD’de yapılmış olan “NHANES III” çalışmasının sonuçlarına göre 12 yaş üzerindeki hipotiroidi hasta prevalansı %4,6 olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların %0,3’ünü aşikâr hipotiroidi, %4,3’ünü de subklinik hipotiroidi oluşturmaktadır. Hipotiroidinin insidansı incelendiğinde kadınlarda görülme oranı 1000’de 3,5 iken erkeklerde görülme oranı 1000’de 0,6 olarak tespit edilmiştir. Hipotiroidi erkeklere oranla kadınlarda yaklaşık 5-8 kat daha fazla görülmektedir [11].

Tiroid hormonlarından biyolojik olarak aktif olan T3 hormonu T4’ten dönüşerek oluştuğu için tedavide temel olarak L-tiroksin (LT4) verilir, T3 veya LT3-LT4 kombinasyonları önerilmez [12]. L-tiroksinin yarı ömrü yaklaşık bir haftadır ve günde tek doz ile kanda yeterli tiroid hormon düzeyini sağlayabilmektedir.

2.1.2. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, tiroid bezinden sentezlenmekte olan tiroid hormon seviyelerinin artması sonucunda, kandaki tiroid hormon seviyelerinin yükselmesi durumudur [13]. Hipertiroidizm dokuların aşırı miktarda tiroid hormonuna maruz kaldığı bir durumdur [14]. Hipertiroidi tiroid bezinden fazla hormon

salgılanması ve sentezi ile karakterizedir. Tirotoksikoz durumu ise kaynağını ayırt etmeksizin tiroid hormon seviyelerinin fazlalığını ifade etmekte olan genel bir terimdir.

Tirotoksikoz; Graves hastalığı örneğinde olduğu gibi tiroid bezinden artmış hormon sentezi kaynaklı olabileceği gibi aynı zamanda tiroid bezi harabiyetiyle artmış tiroid hormonu salgılanması veya eksojen tiroid hormonu alımı ile de ortaya çıkabilir. Aşikâr hipertiroidi serbest T3 ve serbest T4 yüksek iken TSH'ın baskılandığı durumdur. Subklinik hipertiroidide ise serbest T3 ve serbest T4 normal seviyelerde iken TSH baskılanmıştır [15].

İyot alımına bağlı olarak hipertiroidi'de gelişmekte olan tirotoksikozların %60-80'ini Graves hastalığı oluşturmaktadır [16]. Hipertiroidinin kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla daha fazladır [17,18]. Görülme sıklığı yaş ile birlikte doğru orantılı olarak artmaktadır [19].

Tiroid hormonlarının aşırı üretiminin neden olduğu hipertiroidizm için tedavi yöntemi hastanın yaşına, semptomlarına, eşlik eden hastalıklarına ve tercihinine göre değişkenlik gösterebilir. Graves hastalığının tedavisinde antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot ablasyonu ve cerrahi tiroidektomi yöntemlerinden uygun olanı, hastanın kliniğine göre hastanın tercihleri ve fayda zarar durumu göz önünde bulundurularak tercih edilebilir.

2.1.3. Tiroidit

Tiroidit, tiroid dokusundaki inflamasyon olarak tanımlanmaktadır. Akut süpüratif, subakut veya kronik olabilmektedir. Akut süpüratif tiroidit, tiroid hastalıklarının %0,1-0,7'sinde görülmektedir.

Tiroid dokusu enfeksiyona karşı oldukça dirençlidir. Bunun nedeni ise tiroid dokusunun yüksek vasküleriteye, dokuda

büyük miktarda iyot bulunmasına, kapsüllü yapısına ve bez içinde yüksek hidrojen peroksit üretilmesine bağlanmıştır. Yine de enfektif ajanlar tiroide ulaşabilir.

Boyun bölgesinde ısı artışı, hassasiyet, yutkunma güçlüğü, ateş yükselmesi ve lokal lenfadenopati klinik semptomları meydana gelebilir. Tedavi olarak parenteral antibiyotikler, abse drenajı, gerekli olgularda cerrahi müdahale gerekebilir [20].

Subakut tiroidit, patogenezi ve kliniği hala tam olarak bilinmeyen tiroid inflamatuvar hastalığıdır [21]. Hastalık üst solunum yolu enfeksiyonlarını takip etme eğiliminde ve viral bir enfeksiyon tarafından başlatıldığı düşünülmektedir. Subakut tiroiditli hastaların %72'sinde HLA-B35 haplotip ile güçlü ilişki gösterilmiştir [20,21].

Subakut tiroidit, en fazla orta yaşlı kadınlarda görülür ve subakut tiroiditli hastaların %75 -80'ini kadınlar oluşturur. Tiroid bölgesinde şiddetli ağrı ve hassasiyet mevcuttur. Az sayıda hastada ağrı olmamaktadır. Subakut tiroiditli hastalarda herhangi bir tedaviye gerek yoktur. Semptomların giderilmesi için non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya analjezik tedavi verilebilir. Semptomlar şiddetli olduğunda akut süpüratif tiroidit kesin olarak ekarte edildikten sonra prednizolon kullanılabilir [20].

2.2. Tiroid Bezinin Malign Hastalıkları

Tiroid bezi maligniteleri ortalama 40-50 yaşlarında görülmesine rağmen yaşın artması ile görülme sıklığı da artmaktadır [22]. Dünyada sıklık sıralamasında dokuzuncu sıradadır ve her yaşta görülebilen geniş bir dağılıma sahiptir. Ayrıca cinsiyet dağılımında hastaların yaklaşık %75'ini kadınlar oluşturmaktadır [23,24]. İnsidansı artmasına rağmen iyi yönetildiğinde kür şansı vermektedir [25].

Tiroid kanserleri yavaş ilerleyen ve genellikle de iyi prognozlu tümörlerdir. Tiroid kanserleri endokrin sistemin maligniteleri arasında %94 gibi çok büyük bir orana sahiptir.

Tiroid kanserine bağlı ölümlerin endokrin sistem kanserleri arasındaki oranı ise %66 gibi çok büyük bir orana sahiptir. Bu oranların bu derece yüksek olmasının başlıca nedenleri diğer endokrin sistem tümörlerine göre görülme sıklığının fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Görülme sıklığının fazla olması da ölüm oranlarının artmasını beraberinde getirmektedir [26]. Tiroid kanserleri tiroid bezinin epitelyal ve non-epitelyal adı verilen dokularından gelişmektedir. Tiroid kanserlerinde tiroid bezinden kaynaklanan karsinomlar; az diferansiye, folliküller ve papiller olarak isimlendirilmektedirler. Tiroid kanserlerinin %80 –90'ı gibi çok büyük bir kısmını diferansiye tiroid karsinom grubu oluşturmaktadır. Tiroid kanserlerinde geri kalan grup ise %4-5 oranında parafoliküler C hücrelerinden köken almakta olan medüller tiroid kanserlerinden oluşmaktadır. Nadiren görülse de bir diğer tiroid kanser grubu ise tiroidit zemininden gelişmekte olan primer tiroid lenfomasıdır. Tiroid kanser gruplarında 60'lı yaşlardan sonra ileri yaş gruplarında hızlı büyümekte olan, boyunda bir kitle ve lokal invazyon bulguları ile ortaya çıkmakta olan en kötü prognoza sahip olan tiroid kanser grubu ise indiferansiye tiroid kanser grubudur. Bu grup hastalar kliniğe ilk başvurdıklarında hastaların yarısında akciğer metastazı ve lenf nodu tutulumu gerçekleşmiş durumdadır [27].

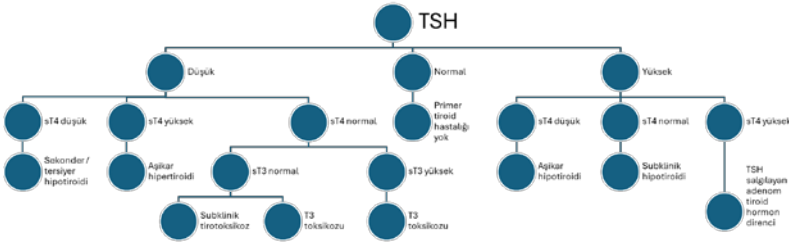
Tiroid kanserlerinde cerrahinin başlıca amaçları en başta hastalığın iyileştirilerek ortadan kaldırılması, hastalığın tedavisi ile metastazların minimal morbiditeye indirilmesi ve hastada mevcut lokal nüksleri azaltmaktır.

3. TIROİD FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN TESTLER

Dünya genelinde ve ülkemizde tiroid nodülleri ve tiroid disfonksiyonunun çok yüksek prevalansta gözlenmesi sebebiyle tiroid fonksiyon testlerine oldukça fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Tiroid hastalıklarının gerek izlemi esnasında, gerekse de teşhis ve taramasında tiroid fonksiyonel testleri yol gösterici olmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan laboratuvar testleri 4 kategoride incelenebilir.

3.1. Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini düzenlenmekte olan: TSH

TSH: Tiroid bezinin fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmakta olan en yaygın test TSH'dır. TSH ile dolaşımda mevcut olan diğer hormonlar arasında bir ilişki mevcuttur. TSH değerlerinde görülmekte olan minimum bir değişiklik, serbest T3 (fT3) ve serbest T4 (fT4) değerlerindeki değişikliklere dinamik olarak aktif yanıt verdiğinden ilk tarama testi olarak kullanılmaktadır. Örnek vermemiz gerekirse fT3 düzeyindeki minimum bir değişiklikle bile TSH değerlerinde büyük değişimlere neden olur. Bu nedenle TSH, serbest hormon değişikliklerinin en erken belirteci olarak görev yapmaktadır.



Şekil 1. TSH düzeyine göre ayırıcı tanı algoritması

Tirotoksikoz hastalıklarının tanısında düşük TSH düzeyleri, çok düşük hatta ölçülemeyen TSH düzeylerinin saptanması için oldukça duyarlı olması gerekir. Bu sebeple Klinik Biyokimya Kılavuzları da TSH ölçümlerinde 0,02 mU/L'den daha düşük düzeylerin ölçülmesinin gerekliliğinin üzerinde durmaktadırlar. Bu şekilde çok hassas değerler, 3. ve 4. kuşak analizler adı verilmiş olan yöntemlerin kullanımı ile sağlanabilmektedir. Bu 3. ve 4. kuşak analizler sayesinde TSH'nın $\leq 0,004$ mU/L düzeylerinin bile ölçülebilmesi mümkün olmaktadır. TSH ölçümünde kullanılmakta olan 2 çeşit ölçüm yöntemi mevcuttur. Bunlar immunoradyometrik analiz (IRMA) ve radyoimmün analiz (RIA) yöntemleridir (28).

Laboratuvardan laboratuvara çok ufak değişiklikler görülmekte olsa da IRMA ile TSH konsantrasyonunun ölçümünde elde edilen normal referans aralığı 0,4-4,2 mU/L'dir. TSH düzeylerinin ölçümünde anormal TSH değerleri bulunduğundan sonra daha detaylı teşhisin konulabilmesi ve hipertiroidi mi yoksa hipotiroidi mi olduğunun tanısının doğrulanması için tiroid hormon düzeylerine bakılması gerekmektedir. Tiroid hormonlarının tiroid bezinden aşırı salgılanması sonucu oluşan tablo hipertiroidi varlığını, bu duruma bağlı olarak da herhangi bir sebeple tiroid hormonlarının normal olması gereken miktardan çok daha yüksek olması ise tirotoksikoz varlığını işaret etmektedir.

TSH ölçüm sonuçlarında elde edilen değerler normalin alt sınırı olan 0,4-0,1 mU/L aralığında olduğu gözlemlenebilmektedir, bununla beraber fT4 ve fT3 değerleri de normal sonuçlar aralığında olduğu gözlemlenmektedir. Bu durumdaki hastalar genellikle subklinik hipertiroidizm olarak adlandırılmaktadırlar ve asemptomatikdirler. Asemptomatik hastalarda hastalığa bağlı olarak ortaya çıkması gereken bulgular kişi de görülmemektedir. Semptomatik hastalarda ölçülen TSH değerleri 0,1 mU/L'nin altında ve ölçülen fT4 ve fT3 değerleri de

yüksek ise bu durum aşikar hipertiroidi olarak adlandırılmaktadır. Bir diğer hasta grubu olan primer hipotiroidili hastalarda ise ölçülmüş olan serum TSH konsantrasyonu değerleri genellikle hastanın kliniği ile orantılıdır. Subklinik hipotiroidi hasta grubunda da klinik semptomları çok az olan ya da hiç olmayan hasta grubudur ve fT4 değeri normal, TSH 10-15 mU/L aralığında olan bu değerleri geçmeyen hastalar bu grubu oluşturmaktadır. Hipotiroidi kliniği olan hastalarda ise TSH değerleri yüksek ve bununla birlikte fT4 hatta fT3 değerlerinin düşüklüğü de gözlemlenmektedir.

3.2. Serum da T4 ve T3 Konsantrasyonu

Serbest Tiroksin (fT4): Serum TSH düzeyinin ölçümünden sonra tanı da en çok kullanılmakta olan ikinci tiroid fonksiyon testi olarak fT4 gelmektedir. fT4 ölçümünde kullanılmakta olan altın standard yöntem “equilibrium dializi” dir. Bunun yanı sıra sıvı kromatografi-kütle spektrometri (LC-MS/MS) yöntemi de günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu iki yöntem birbiri ile de uyumlu olarak iyi bir korelasyon göstermektedir.

Serum T4’ün neredeyse tamamı (%99,97) tiroksin bağlayıcı globuline (TBG), transtiretin’e ve albümine bağlıdır. Serum total T4 analizleri hem bağlı hem de bağlı olmayan (serbest T4) fT4’ü ölçer. Çeşitli hastalıklar veya kullanılmakta olan ilaçlara bağlı olarak tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin düzeyleri etkilendiğinde veya T4 ve T3’ün proteinlere bağlanma afinitelerini arttırdığı ya da azalttığı durumlarda, total T3 ve total T4 ölçümleri yanıltıcı olabilmektedir. Bu durumlar göz önünde bulundurulduğundan dolayı klinik pratikte immünometrik yöntemlerle yapılan direkt sT4 ölçümleri bazı özel durumlar dışında total T4 ölçümüne kıyasla çok daha fazla tercih edilmektedir.

Serumda fT4 ölçümünde kullanılmakta olan yöntemlerin başında gelen immünometrik yöntemler çok güvenilir değildir. Bu immünometrik yöntemler özellikle kritik hastalarda, gebelikte ilerleyen trimesterlerde, heparin ve furosemid gibi ilaçlar kullanan hastalarda, açlık durumunda ve hipoalbuminemi durumlarında tiroidin gerçek sonuçlarını yansıtamayabilir. Yüksek miktarda biyotin alan hastalarda da immünometrik yöntemlerle ile interferans olduğu için fT4 değerleri de doğru sonuçları vermemekte, yalancı yüksek sonuç değerleri görülebilmektedir.

Bazı durumlarda fT4 ölçümünün TSH ile birlikte yapılması gerekmektedir. fT4 ölçümünün önemli olduğu ve göz önünde bulundurulması gereken durumlar şunlardır;

- Hipofiz hastalığı teşhisi olan hastalarda kullanmış oldukları L-tiroksin tedavisinin sonuçlarını değerlendirmede,
- Radyoaktif iyot ve Anti-tiroid ilaç tedavilerine karşı vermiş olduğu yanıtların değerlendirilmesinde,
- Hipertiroidizmin de derecesini baskılanmış TSH varlığında değerlendirebilmek için,
- Subklinik hipotiroidizm tanısını hafif TSH yüksekliğinde doğrulayabilmek için,
- Hipotiroidi semptomlarının gözlemlendiği ve TSH düzeyinde baskılanma saptandığı durumlarda.

Serbest Triiyodotironin (fT3): fT3 testlerinin ölçümünde kullanılmakta olan yöntem fT4 testlerinin ölçümünde kullanılmakta olan yöntemlerle benzerdir. Fakat fT4 ölçümlerine göre fT3 ölçümlerinde sonuçlar daha çok değişkenlik gösterebilmektedir. Hipertiroidi hastalarında tiroid bezinden sentezlenmekte olan T3 oranı artmaktadır, hatta Graves hastalarında total T3 (ng/dl) / total T4 (mcg/dl) oranı 20'nin

üzerine çıkabilmektedir. Tirotoksikozlarda, destruksiyona bağlı olarak T3'deki artış miktarı T4'deki artış miktarından daha az olmaktadır. Ayrıca hafif hipertiroidili hastalarda T4 değerleri normalken T3 değerlerinde yükseklik görülebilmektedir. Bu şekilde meydana gelebilmekte olan tutarsızlıklar klinik değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle güvenilirlikleri fT4'lere kıyasla daha düşüktür. İlgili merkezin imkanları ve klinisyenin tercihi doğrultusunda bu durumlarda göz önünde bulundurularak teşhise yardımcı olarak kullanılabilir.

fT3 değerinin belirlenmesinde dikkat edilmesi gereken en önemli durum, fT4 değerleri normal olan ve TSH baskısı olan hastalarda ölçülmesidir. fT3 düzeylerinin belirlenmesi klinisyenlere; hastanın tedaviye vermiş olduğu yanıtın izlenmesinde, hipertiroidinin şiddetini belirlemede ve bazı hipertiroidili hastaların ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır. Serbest T3 ölçümü ancak hastada tirotoksikoz saptanırsa gerçek hipertiroidi ile destruksiyon kaynaklı tirotoksikozların ayırımı için endikedir. fT3 düzeyi için öngörülmekte olan normal değer aralıkları 2,0 - 5,0 pg/ml (3,5-7,7 pmol/L) arasında kabul edilmektedir. fT3 (pg/ml)/ sT4 (ng/dl) oranı 1,5'in altında ise destruktif tirotoksikoz, 3'ün üzerindeyse hipertiroidi düşünülmektedir [29].

fT3 ölçüm endikasyonları şunlardır;

- T3 toksikozu şüphesinde
- Hipertiroidi ile tirotoksikoz ayırımında
- Antitiroid ilaç kullanan hastaların takibinde
- T4'ün T3'e dönüşümünde blokaj işlevi gören propranolol ve amiodaron gibi ilaçların kullanımında
- Ötiroid hasta sendromunda
- Ciddi iyot yetersizliğinde ayırıcı olmaktadır.

3.3. Tiroid Otoantikör Testleri: Anti-TPO, Anti-Tg, Tiroglobulin (TG), TSH reseptör antikoru (TRAb) ve TSH stimüle edici immunglobulin (TSI)

Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti-TPO): Tiroid hormon sentezinde, TPO çeşitli basamakları katalizlemekte büyük rol üstlenmekte olan önemli enzimlerden birisidir. TPO, Tiroglobulin (Tg) proteinindeki tirozin rezidülerinin iyodinasyonunu katalizleyen kritik bir enzimdir. Bu süreç, tiroid hormonlarının (T3 ve T4) biyosentezi için esastır ve tirozin amino asitlerinin iyotlanması yoluyla öncül hormonların oluşmasını sağlamaktadır.

Aşık primer hipotiroidi tanısı olan hastalarda OİTH bulunduğu bilinse de tanı için bu enzime karşı oluşan anti-TPO antikörünün ölçümünün önemli katkıları olmaktadır. Subklinik hipotiroidisi tanısı konmuş olan hastalarda ilerlemeyi öngörmesi açısından anti-TPO ölçümü önem arz etmektedir. Anti-TPO antikörlerinin yapıda bulunması otoimmün tiroid hastalığının, özellikle Hashimoto tiroiditinin ayırt edici özelliği olmakla birlikte, Graves hastalığı ve postpartum tiroiditte saptanmaktadır.

Tip 1 diyabet gibi riskli gruplarda, gebelik öncesinde ya da gebelik döneminde anti-TPO varlığının tespit edilmesi, ötiroidi hedeflerinin belirlenmesi açısından çok büyük önem arz etmektedir ve bu durumun belirlenmesi gebelikte tedavinin önünü açmaktadır.

Anti-TPO ölçüm endikasyonları şunlardır;

- Tiroid hastalığı olan gebe bireylerde postpartum tiroidit riskini değerlendirebilmek için,
- Tiroid kanseri takibinde tiroid peroksidaz ile birlikte anti TG ölçümü,
- Subklinik hipotiroidi durumunda,

- İnterferon, Amiodaron, interlökin-2, ve lityum gibi ilaçların kullanımına başlanmadan önce,
- Tekrarlayan abortus öyküsü veya infertilite durumunda.

Tiroglobülin (TG): Tg, tiroid foliküler hücreleri tarafından sentezlenmekte olan ve folikül lümenine salgılanan büyük bir glikoproteindir. Tiroid hormonlarının sentezinde Tg'ler öncü bir rol oynamaktadır. Tiroid bezinin fonksiyonları için Tg çok önemli kritik bir role sahiptir. Tg ölçümünün tiroid kanserinin tanısında yeri yoktur, fakat tiroid kanseri hastalarının takibi için bir tümör belirteci olarak kullanılabilir.

Tg antikorları IRMA yöntemi ile de ölçülebilmektedir. Ancak bu iki yöntem arasında sonuçlarda iki kata varan farklılıklar saptanmıştır. 2. jenerasyon ICMA yöntemiyle yapılmakta olan ölçümlerde 0,05 ng/mL'ye kadar hassasiyetle Tg değerleri ölçülebilmektedir. Anti-Tg varlığında IRMA yöntemiyle yapılmakta olan Tg ölçüm sonuçlarına güvenilmemektedir. Çünkü Tg antikorlarını varlığını olduğundan daha düşük göstermektedir. Bu sebepten dolayı Tg antikorları ile Anti-Tg antikorlarının ölçümleri mutlaka birlikte bakılmalıdır. Tg antikorlarının ölçümlerinde RIA yöntemi kullanılmalıdır. RIA yöntemi ile yapılırsa Tg antikorları, anti-Tg antikorlarının varlığından daha az etkilenmektedir. Fakat RIA yöntemi yeteri kadar hassas değildir ve bu yöntem her merkezde yapılamamaktadır. Sıvı kromatografi-kütle spektrometri yöntemi ile Tg ölçüldüğünde, anti-Tg mevcudiyeti sonuçları etkilememektedir, ancak yöntem yeni ve rutinde kullanım için zor olduğundan ancak referans laboratuvarlarda ölçülebilmektedir.

Tiroglubulin Antikorları (Anti-TG): Popülasyonumuzun %10 gibi bir grubunda Anti-TG antikorları mevcuttur. Bu oran diferansiye tiroid kanseri (DTK) olan

hastalarda ise %25'e çıkmaktadır. Günümüzde Anti-TG antikorlarının ölçümünde kullanılmakta olan yöntem IRMA'dır.

Anti-TG değerleri, OİTH tanısı olan ve anti-TPO değerleri pozitif bulunan hastaların hemen hemen hepsinde yüksek bulunduğundan bu antikor tanıya çok fazla bir farklı katkı sağlamamaktadır. Anti-TG düzeylerinin yüksek olup, anti-TPO değerlerinin düşük ya da negatif olduğu gözlemlenen OİTH oranı %5 civarındadır.

Başka otoimmün hastalıkları olan ve yaşlı hastalarda da düşük derecede anti-TG titrelerine rastlanabilmektedir. Bu durumlardan kaynaklı olarak OİTH'de rutin olarak anti-TG bakılması önerilmemektedir. Klinik olarak önerilmekte olan, OİTH olduğu düşünülen hastalarda anti-TPO değerleri negatif olduğu durumlarda anti-TG bakılması tanıya katkı sağlaması açısından uygun olmaktadır. Tiroid kanserlerinin takibinde anti-Tg antikorunun varlığı, Tg antikorlarının ölçümlerini etkileyebileceği için rutin olarak Tg antikorlarının yanında mutlaka anti-Tg antikorlarının da bakılması gerekmektedir.

TSH reseptör antikoru (TRAb): TSH reseptör antikorları, Graves hastalığında TSH reseptörüne karşı meydana gelmekte olan immünizasyona bağlı olarak gelişmektedir. TRAb'ler farklı biyolojik aktivitelere sahip 3 farklı antikorlardan oluşmaktadır. Bunlar; stimulan, blokan ve nötral antikorlardır.

Stimulan antikorlar, TSH reseptörlerinin aktivitesini artırmasına sebep olarak tiroid hormonunun sentez ve sekresyonunun artmasına neden olmaktadır. Blokan antikorlar ise TSH antagonisti gibi davranmaktadır. Nötral antikorlar reseptörün yapısındaki menteşe bölgelerinin apoptozuna yol açmaktadır. Blokan antikor baskın olduğunda hipotiroidi gelişirken, stimulan antikor baskın olduğunda Graves hastalığı saptanmaktadır.

TSH reseptör antikorları (TRAb) immunoglobülinlerden (Ig) meydana gelmektedir. Bu Ig'lerden TSH'ın kendi reseptörüne bağlanmasını bloke eden antikorlar TSH reseptör antikorlarıdır (TRBAb). Radyoizotop işaretli yöntemler ve ICMA yöntemi sayesinde nötral, stimülan ve blokan antikorların tamamını ölçülebilmektedirler. Fakat tiroid stimülan immünglobülin (TSI) ölçen üçüncü jenerasyon testler ise yalnızca stimülan antikorları ölçmektedirler. Bu üçüncü jenerasyon yöntemler olan TSI yöntemlerde insan monoklonal TSH antikorları kullanılmaktadır. Bu antikorlardan kaynaklı olarak spesifite %100 ve sensitivite %95-97 görülmektedir. TSH reseptör stimülan antikorları (TRSAb), TRBAb inhibisyonuna yol açarken, cAMP üretimini artırmaktadır.

TRAb ölçüm endikasyonları şunlardır;

- Hastalarda uygulanmakta olan antitiroid tedavinin sonlandırılacağı durumlarda,
- Graves hastalığında Antitiroid ilaç verilen remisyon kararını vermede,
- Unilateral egzoftalmi ve ötiroid Graves hastalığı ayırıcı tanısında,
- Pretibial miksödem ayırıcı tanısında
- Tirotoksikoz ayırıcı tanısında US ve klinik bulguları yeterli değilse,
- Graves tanısı olan gebe annelerde neonatal tirotoksikozun riskinin belirlenmesi durumunda,
- Gebelik döneminde geçici tirotoksikoz ve geçici gravesin ayırıcı tanısında.

TSH stimüle edici immünglobulin (TSI): TSH reseptörünün membran dışı bölümündeki bazı aminoasit dizinlerine karşı gelişmiş olan TSI Graves hastalarının yaklaşık

%90'ında pozitifdir [30,31]. Antikoru negatif olması Graves hastalığını dışlayamaz. Bunun nedeni, antikoru var olması ancak yeterince kana geçmemesi veya kullanılan kitin antikoru tanımamasıdır [32].

TSI ölçüm endikasyonları şunlardır;

- Gebe kadında neonatal hipertiroidi riskini öngörmek için,
- Radyonüklid tiroid–uptake yapılamayan emziren kadınlarda Graves hastalığını post-partum tiroiditten ayırmak için,
- Tiroid ilişkili oftalmopatisi olan ötiroid hastada Graves hastalığı tanısı için kullanılmaktadır.

Bazı görüşlere göre TSI antikorlarının, Graves hastalığının tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Lakin kullanımı sınırlıdır. 1,5-2 yıllık medikal tedaviden sonra TSI antikorları halen yüksekse tedavi kesildiğinde hipertiroidinin tekrarlayacağı düşünülmektedir [33].

3.4. Tiroid İndeksleri

Tiroid hastalıklarının tanılanmasında rutin testlerin yanında günümüzde bu hormonların birbirine olan oranları ile hazırlanan bazı indekslerin ayırıcı tanıda rolü olabileceği ileri sürülmektedir [34]. Gelecekte diagnostik veya prognostik sürecin değerlendirilmesinde aşağıda belirtilen indeksler önemini arttıracaktır;

FT3 İndeksi (FT3I): FT3I, FT3 değeri ile normal FT3 üst sınırı arasındaki oran olarak hesaplanmaktadır ($FT3I = FT3/4$ pg/ml).

FT4 İndeksi (FT4I): FT4I, FT4 değeri ile normal FT4 üst sınırı arasındaki oran olarak hesaplanmaktadır ($FT4I = FT4/1,23$ mg/dl).

TSH İndeksi (TSHI): TSHI, TSH değeri ile normal TSH alt sınırı arasındaki oran olarak hesaplanmaktadır ($FT4I=FT4/0,38 \text{ mIU/L}$).

FTHI İndeksi (FTHI): FTHI indeksi, (fT3 düzeyi/normal fT3 üst sınırı) / (fT4 düzeyi/normal fT4 üst sınırı) formülü kullanılarak hesaplanmaktadır.

4. SONUÇ

FTHI, Graves hastalığı (GD) ve tiroid nodosa (TNG) gibi hipertiroidi durumlarını subakut tiroiditten (SAT) ayırt etmede faydalıdır. FTHI, Graves hastalığı ve TNG'nin ayırıcı tanısında yetersizdir. fT3I/TSHI oranı, Graves hastalığında TNG ve SAT'a göre daha yüksektir. FTHI ve sT3I/TSHI yöntemlerinin kombinasyonu tanı doğruluğunu artırabilir.

Wu ve ark. [35] tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada, hipertiroidizm-tirotoksikozun ayırıcı tanısında, ölçüm yönteminden bağımsız olduğu için fT3I/TSHI oranı kullanılmıştır. fT3I/TSHI oranının GD hastalarında anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Graves hastalarında fT3/TSH oranının da TNG hastalarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni, tirotoksikozun Graves hastalarında daha şiddetli olmasıdır. Ölçüm birimlerinden bağımsız olmaları, bu yöntemlerin evrenselliğini artırmaktadır. Doğru tanı koydurmada ve tedavi sürecinin daha iyi bir şekilde yürütülmesi adına tiroid fonksiyon indeksleri klavuzlarda yerine alabilecek önemli kriterler olarak düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Nafisa, A., Ikram, N., Khursheed, S., Anjum, R. and Akhtar, N. (2021). Epidemiologic Profile of Thyroid Disorders in a Tertiary Care Hospital, a Five Years Analysis. *Journal of Rawalpindi Medical College*, 25(4), 466-71.
2. Bukhari, S.I., Ali G., Memom, M.Y., Sandeelo, N., Alvi, H., Talib, A., et al. (2022). Prevalence and Predictors of Thyroid Dysfunction Amongst Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Pakistan. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 11, 2739-2743.
3. Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. *Southern Medical Journal*. 2005.
4. Gussekloo J, Van Exel E, De Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *J Am Med Assoc*. 2004;
5. CM T, DC S, RD B, BM E, KL M, editors. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. [Internet]. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 2176 p. Available from: <https://www.elsevier.com/books/sabistontextbook-of-surgery/townsend/978-0-323-29987-9>
6. Schmid C, Zwimpfer C, Brändle M, Krayenbühl PA, Zapf J, Wiesli P. Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid-labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;
7. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-1562. doi:10.1016/S0140-6736(17)30703-1

8. İşgör A. Tiroit. Uludağ M, editor. Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 1050 p.
9. Erdoğan G. Endokrin Ve Metabolizma Hastalıkları. In: Klinik Bilimlere Giriş V. Ankara: Antıp; 1996. p. 370.
10. Koloğlu S. Türkiye’de Endemik Guatr. Ankara: Elif Matbaa; 1984.
11. Hollowell J, ... NSTJ of, 2002 undefined. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). academic.oup.com [Internet]. [a.yer 24 Mayıs 2023] <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/87/2/489/2846568>
12. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, vd. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 12 Aralık 2014 [a.yer 30 Mayıs 2023];24(12):1670-751. Erişim adresi: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2014.0028>
13. Sandalcı Ö. Endokrinoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları. S M, H A, M A, Y O, editors. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. 880 p.
14. Sharma M, Aronow WS, Patel L, et al. Hyperthyroidism. Med Sci Monit. 2011;17(4):RA85-RA91. doi:10.12659/msm.881705
15. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment [Internet]. C. 93. 2016. Erişim adresi: www.aafp.org/afp
16. Jameson JL; Fauci AS et al. Harrison’s Principles of Internal Medicine, 20e. McGraw-Hill. 2018.

17. Tunbridge WMG, Vanderpump MPJ. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;
18. MP V, WM T. The epidemiology of thyroid diseases. In: LE B, RD U, editors. *62 Werner and Ingbar's the thyroid.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 482.
19. Mehta V, Savino JA. Surgical management of the patient with a thyroid disorder. *Clin Geriatr Med.* 1995;11(2):291–309.
20. Majety P, Hennessey JV. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; July 25, 2022.
21. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):1027-1039. doi:10.1007/s11154-021-09648-y
22. Biersack HJ, Grünwald F. *Thyroid cancer (Second Edition).* *Thyroid Cancer (Second Edition).* 2005.
23. Gielecińska A, Kciuk M, Kołat D, et al. Polymorphisms of DNA Repair Genes in Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5995. Published 2024 May 30. doi:10.3390/ijms25115995
24. Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, et al. Thyroid cancer. *Lancet.* 2023;401(10387):1531-1544. doi:10.1016/S0140-6736(23)00020-X
25. Xing, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 13, 184–199 (2013). <https://doi.org/10.1038/nrc343>

26. Garcia M Ward EM,Center MM,Hao Y,Siegel RL,Thun MJ. JA. Global Cancer Facts & Figures 2007. Cancer. 2007;
27. TEMD. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019 [Internet]. 5.Baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım LTD A.Ş.; 2019. 246 p. Available from:
https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200720145447-2020tbl_kilavuzf352b3f16e.pdf
28. Cohen RN, Wondisford FE. Chemistry and biosynthesis of thyrotropin. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. The Thyroid. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 159-75.
29. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. Oct 2016;26(10):1343-1421.
30. Klein I. Clinical, metabolic and organ spesific indices of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:415-27.
31. Dayan CM. Interpretation of throid function tests. *Lancet* 2001;357:619-24.
32. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:841-63.
33. Kabalak T. Tiroid hastalıklarında laboratuvar. Ed. Taylan Kabalak. Tiroid El Kitabı. İzmir: Güven Kitabevi; 2009. Chapter 5, p. 69-88.
34. Pantalone KM, Hatipoglu B, Gupta MK, Kennedy L, Hamrahian AH. Serum serbest tiroksin indeksinin ölçümü, santral hipotiroidizm tanısında serbest tiroksine

kıyasla ek vaka tespiti sağlayabilir . Case Rep Endocrinol. 2015;2015:965191. doi:10.1155/2015/965191.

35. Wu Z, Zhu Y, Zhang M, et al. Serum ratio of free triiodothyronine to thyroid-stimulating hormone: a novel index for distinguishing Graves' disease from autoimmune thyroiditis. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 11: 1-7.

IRISIN IN ISCHEMIA–REPERFUSION INJURY: REDOX REGULATION, MITOCHONDRIAL PROTECTION AND ORGAN-SPECIFIC EXPERIMENTAL MODELS

İrem ARSLANTÜRK¹

Muhammet Volkan BÜLBÜL²

1. INTRODUCTION

Ischemia–reperfusion (I/R) injury describes the paradoxical situation in which the restoration of blood flow, although indispensable for tissue survival, can aggravate damage that was initially caused by the transient lack of perfusion (Kalogeris et al., 2012; Hausenloy & Yellon, 2013). Clinically, ischemia–reperfusion mechanisms are implicated in a wide spectrum of conditions, ranging from acute myocardial infarction and ischemic stroke to renal and intestinal ischemia, and they also influence graft function after solid-organ transplantation (Granger & Kvietys, 2015; Turer & Hill, 2010).

The ischemic phase is characterized by a rapid loss of adenosine triphosphate (ATP) due to the unavailability of oxygen and nutrients, which consequently leads to the decay of oxidative phosphorylation, the build up of acids within cells, and the disbalance of ions across cell membranes (Kalogeris et al., 2012). These alterations render cells highly vulnerable to injury upon

¹ Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D, ORCID: 0009-0006-6268-8594.

² Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D, ORCID: 0000-0003-1526-2065.

reperfusion. The reperfusion phase, although essential for tissue survival, introduces a sudden influx of oxygen that overwhelms compromised mitochondrial and antioxidant systems, leading to excessive generation of reactive oxygen species (ROS) (Murphy & Steenbergen, 2008; Chen et al., 2020).

The oxidative stress and inflammation processes have been acknowledged for a long time as the main causes of the injury due to I/R, but still, more and more proofs bring forward the role of general metabolic and hormonal factors in determining the reactions of the tissues to the ischemic stress (Pedersen & Febbraio, 2012). Myokines that come from skeletal muscle function as hormonal signals that synchronize the adaptation of the body as a whole to metabolic and oxidative challenges. Irisin is one of the myokines that have drawn the most attention because of its capability to influence the redox balance, the state of the mitochondria, the communication of the inflammatory process, and the pathways of the cell's survival (Boström et al., 2012; Jedrychowski et al., 2015).

The present chapter is focused on the following issues: (i) providing a summary of the biochemical and molecular underpinning of I/R injury, (ii) detailing the biological features and signaling pathways of irisin, (iii) documenting the most recent findings regarding irisin in experimental I/R models and (iv) pointing out those organs and mechanisms that are not fully explored but have great translational potential.

2. PATHOPHYSIOLOGY OF ISCHEMIA REPERFUSION INJURY

2.1. Oxidative stress and redox imbalance

The oxidative stress is considered a significant hallmark of I/R injury and specifically involves the initiation of a process

during the early phase of reperfusion (Kalogeris et al., 2012). Reoxygenation of ischemic tissue causes quick reactivation of the mitochondrial electron transport chain, especially at complexes I and III, which in turn leads to electron leakage and production of superoxide anions in excess (Murphy & Steenbergen, 2008; Chouchani et al., 2014).

In the body, the antioxidant systems that are produced by the body itself superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx) are responsible for keeping the balance of redox reactions under normal conditions. But, in events such as I/R injury, these systems are often either incapacitated or their activity is greatly reduced resulting in the generation of ROS and other reactive substances (Granger & Kvietys, 2015). The process of lipid peroxidation produces toxic aldehydes like malondialdehyde (MDA) and 4-hydroxynonenal (4-HNE), which in turn enhance cellular damage through the modification of proteins, lipids, and nucleic acids (Ayala et al., 2014). Thus, in ischemia–reperfusion injury, oxidative stress should not be viewed only as excessive ROS production but as a failure of the integrated redox network that normally couples antioxidant enzymes, mitochondrial quality control, and membrane repair.

2.2. Mitochondrial dysfunction

Role of mitochondria in initiating I/R injury is central since they serve as both primary targets and major sources of ROS (Murphy & Steenbergen, 2008). The lack of blood supply causes a decrease in the potential of mitochondria, disables the process of oxidative phosphorylation, and leads to the accumulation of calcium ions in the mitochondrial matrix (Ong et al., 2015). The disturbances caused by reperfusion, in this case, promote the opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP), which results in the loss of membrane potential and

consequently ATP depletion as well as the discharge of pro-apoptotic agents like cytochrome c (Halestrap et al., 2004; Ong et al., 2015).

In addition, dysregulation of mitochondrial Dynamics including excessive fission, impaired fusion, and defective mitophagy contributes to the accumulation of dysfunctional mitochondria and exacerbates cellular injury during I/R (Bravo-San Pedro et al., 2017; Dorn, 2019).

2.3. Inflammation and nitrosative stress

The inflamed state of the tissue is caused by reperfusion, which the fastest way to activate the inflammatory signaling cascades; this is mainly through nuclear factor- κ B (NF- κ B) (Lawrence, 2009). The activation of NF- κ B leads to the transcriptional upregulation of pro-inflammatory cytokines, among which are tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 β (IL-1 β), and these cytokines, in turn, support leukocyte recruitment, endothelial activation, and microvascular dysfunction (Frangogiannis, 2014).

At the same time, the induction of the inducible nitric oxide synthase (iNOS) enzyme results in the generation of large amounts of nitric oxide (NO). In the superoxide's presence, NO undergoes a reaction to produce peroxynitrite, which is a strong reactive nitrogen species that eventually results in the processes of lipid oxidation, protein nitration, and mitochondrial destruction (Pacher et al., 2007; Radi, 2018).

2.4. Calcium overload and cell death pathways

Another important factor that contributes to I/R cell death is the accumulation of calcium inside the cells. Ischemia disrupts the balance of calcium in the cells, and during reperfusion the influx of calcium through the sarcolemma and mitochondria is further increased (Orrenius et al., 2003). An increase in calcium

levels inside the cell leads to the activation of calpains, phospholipases, and endonucleases, consequently facilitating the apoptosis and necrosis both as cell death mechanisms (Orrenius et al., 2015).

3. IRISIN: BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND SIGNALING PATHWAYS

3.1. Biosynthesis and regulation of irisin

Irisin is released into the circulation after proteolytic shedding of the transmembrane precursor protein FNDC5, which is transcriptionally regulated by the PGC-1 α pathway in skeletal muscle. The regulation of PPAR γ activity is mediated through PGC-1 α , a major activator of mitochondrial biogenesis and cell energy metabolism (Boström et al., 2012). Irisin secretion and FNDC5 expression get highly boosted by physiological stimuli like vigorous physical activities, exposure to cold conditions, lack of oxygen, and stress on metabolism (Pedersen & Febbraio, 2012; Wrann et al., 2013). The characteristics mentioned above indicate that irisin performs the role of a metabolic regulator having a dual function, i.e., one for energy metabolism and the other for stress resistance, and it does so through the endocrine system.

3.2. Tissue distribution and cellular targets

Initially, irisin attracted attention as a muscle-derived factor, but subsequent work has revealed that its expression is not restricted to skeletal muscle; cardiomyocytes, neurons, renal tubular cells and endothelial cells also respond to or produce irisin under metabolic and stress conditions (Mahgoub et al., 2018). Irisin decreases oxidative stress in endothelial cells in part by enhancing nitric oxide bioavailability (Zhu et al., 2015). Irisin modulated neuronal survival, synaptic plasticity, and glial

activation within the central nervous system (Wrann et al., 2013; Lourenco et al., 2019).

3.3. Major signaling pathways

Irisin, at the molecular level, triggers multiple cytoprotective signaling cascades that are relevant to the injury caused by I/R. Increased mitochondrial biogenesis and energy efficiency are the results of the AMPK–PGC-1 α axis stimulation (Li et al., 2019). Irisin has furthermore the ability to activate the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway, which leads to an increase in the production of antioxidant enzymes like heme oxygenase-1 (HO-1) and NAD(P)H:quinone oxidoreductase-1 (NQO1) through transcription (Wang et al., 2017).

Moreover, irisin is responsible for the modulation of the PI3K/Akt and MAPK pathways which ultimately results in lowering apoptosis and increasing cell survival during oxidative stress (Wang et al., 2018).

3.4. Crosstalk with other myokines and adipokines

Irisin, however, does not act alone as its activity is part of a larger endocrine network where multiple myokines and adipokines together take charge of regulating inflammation, energy metabolism, oxidative balance, and tissue repair (Pedersen & Febbraio, 2012; Pedersen & Hojman, 2012).

The overall response to metabolic or ischemic stress is usually not a single “dominant” mediator but a combination of circulating signals released from skeletal muscle, adipose tissue, immune cells, and endothelium. Irisin, in this case, can be viewed as a metabolic–redox integrator whose actions may be either enhanced or reduced, depending on the cytokines and adipose derived hormones present at the same time (Pedersen & Febbraio, 2012; Pedersen & Hojman, 2012).

Irisin has a functional association with adiponectin which is an adipokine that is usually linked to better insulin sensitivity, anti-inflammatory effects, and protection of blood vessels. In the case of metabolic stress where the previously mentioned factors might have a negative impact on cellular redox and thus, irisin could be effective in its action by improving the mitochondrial efficiency and cellular stress responses, working along with the protective mechanisms of the adiponectin like, which might, therefore, lead to the formation of a less harmful reperfusion phenotype. On the other hand, myostatin, which is a negative regulator of muscle mass and an indicator of catabolic signaling, may suggest a systemic state that is less conducive to repair and regeneration. In such a scenario, the actions of irisin as a tissue protector may be partially limited by a procatabolic endocrine background, hence the importance of interpreting the effects of irisin in the wider myokine-adipokine context.

This network view from a translational angle implies that the host's metabolic condition (e.g., obesity, insulin resistance, sarcopenia) and inflammatory profile at baseline should be taken into account when planning irisin based therapeutic interventions in I/R injury, since they define the “signal landscape” in which the hormone operates and thus the interventions will be most effective (Pedersen & Febbraio, 2012; Pedersen & Hojman, 2012). Consequently, the future mechanistic studies must not only focus on single mediator but also consider multimarker endocrine panels (selected myokines/adipokines + redox/inflammation endpoints) in their design in order to explain the variability of I/R outcomes and therapeutic responses better.

4. IRISIN IN EXPERIMENTAL ISCHEMIA REPERFUSION MODELS

4.1. Myocardial ischemia reperfusion

Myocardial I/R injury is the most widely studied animal model that has been used to assess the effects of irisin, primarily because of its strong clinical relevance in acute myocardial infarction and cardiac surgery. In vivo studies in rodents have repeatedly shown that the administration of exogenous irisin not only leads to significant infarct size reduction but also decreases oxidative stress, maintains the overall health of mitochondria, and inhibits the process of apoptosis in cardiomyocytes (Wang et al., 2017; Zhang et al., 2018).

Irisin at the molecular level has been associated with the activation of antioxidant pathways that protect the heart, such as increasing the levels of superoxide dismutase and glutathione-dependent enzymes and reducing the markers of lipid peroxidation. In the literature, irisin provides protection against ischemia-reperfusion (I/R) induced cardiac injury. In an I/R model of mutilated mouse hearts, irisin reduced myocardial infarction size and improved left ventricular function. The effect of irisin on I/R cardiac injury is related to the increased activity of mitochondrial SOD2, which reduces I/R-induced oxidative stress (Mladenov et al., 2023). Apart from this, irisin also enhances the mitochondrial membrane potential and restricts the opening of the mitochondrial permeability transition pore, which, in turn, helps to maintain ATP production during reperfusion (Wang et al., 2021). In addition to this, the anti-apoptotic effect is supported by the modulation of the Bax/Bcl-2 ratios and the decrease in caspase-3 activation, which indicates the coordinated regulation of both intrinsic apoptotic pathways and mitochondrial stability (Ma et al., 2025). All these findings bring forward the position of the heart as a well characterized reference organ for

elucidating the mechanism of irisin mediated protection in the case of I/R injury. Across multiple rodent models, exogenous irisin consistently limits myocardial infarct size and preserves pump function. Mechanistically, these benefits have been associated with higher mitochondrial SOD2 activity, better maintenance of membrane potential, and reduced activation of intrinsic apoptotic pathways.

4.2. Renal ischemia reperfusion

Renal I/R injury has become one of the principle factors for acute kidney injury and is marked by the destruction of tubular epithelium, the generation of reactive oxygen species, disturbances in the microcirculation, and the presence of inflammatory cells. Irisin, in experiments with renal I/R models, has been found to alleviate necrosis of tubules, arrest the increment of oxidative stress markers like malondialdehyde, and favour the recovery of functional parameters including serum creatinine and blood urea nitrogen levels (Liu et al., 2020). Among irisin's protective effects on kidney tissue is its ability to inhibit ER stress, thereby blocking the inflammatory cascades triggered by this stress. This study confirms that irisin activates antioxidant defense elements such as UCP2 and GPX4 in kidney tissue, while also maintaining tubular integrity by suppressing pro-inflammatory signals via the p53 pathway. This multifaceted mechanistic approach allows irisin to be evaluated as a potential therapeutic agent in the treatment of renal IRI (Momenzadeh et al., 2022).

4.3. Cerebral ischemia reperfusion

Evidence concerning the role of irisin in cerebral I/R is still quite limited when compared to cardiac and renal models. The present experimental studies indicate that ischemia induced irisin treatment leads to the reduction of infarct volume, decreasing oxidative damage, and improving the neurological

outcomes through the attenuation of neuroinflammation (Liu et al., 2020; Peng et al., 2020). Irisin supports neuronal survival and function by increasing BDNF (brain-derived neurotrophic factor) levels, particularly in the hippocampus, a region of the brain critical for learning and memory. This protective role is reinforced by the activation of important signaling pathways such as STAT3, AKT, and ERK1/2 (Pignataro et al., 2021). The fact that the neuronal tissue has poor regeneration and oxidative stress is the main factor in secondary brain injury, makes the research on irisin in cerebral I/R area very important but still quite undeveloped.

4.4. Intestinal ischemia reperfusion

Intestinal I/R injury is the main trigger for systemic inflammation and one of the major factors of the multiple organ dysfunction syndrome (MOF) with the intestinal mucosa being the most affected. The intestine owes its high susceptibility to ischemia to its high metabolic activity and continuous blood flow dependence. Though the clinical significance is quite high, irisin related studies in the intestinal I/R models are virtually non-existent (Granger & Kvietys, 2015). The potential interplay between irisin and the integrity of the gut barrier, including the regulation of tight junction proteins like occludin and claudins, is still a subject of exploration (Wang et al., 2025). Besides, the gut is a primary contributor of inflammatory mediators and endotoxins derived from the gut during I/R injury (Deng et al., 2022). Consequently, the impact of irisin on oxidative stress, epithelial permeability, and immune activation in intestinal tissue might uncover new pathways through which irisin alters systemic inflammatory reactions after ischemic insults.

4.5. Comparative overview of ischemia reperfusion models

A comparative study of cardiac, cerebral, renal, and intestinal I/R models points out significant organ-specific variations in metabolic demand, antioxidant strength, and inflammatory responses (Frangogiannis, 2014; Dorn, 2019). Although the heart shows strong patterns of mitochondrial dependent injury, the brain is most vulnerable to oxidative and excitotoxic damage, and the gut is the main actor in the development of systemic inflammation (Minutoli et al., 2016; Mou et al., 2022).

These differences illustrate the need for a specific study of irisin signaling in tissues. Therefore, applying the results of one organ system to another can be quite inaccurate. A comparative, multi organ approach might be needed to gain a complete understanding of the extent and limitations of irisin's protective effect in I/R injury.

5. POTENTIAL MECHANISMS OF IRISIN MEDIATED PROTECTION

Irisin seems to protect against I/R damage by utilizing various distinct yet complementary mechanisms. These mechanisms operate by enhancing the body's own antioxidant protection, preserving the stability of the mitochondria and their function, inhibiting the inflammatory signaling pathway that is dependent on NF- κ B, regulating the calcium balance within the cell, and sustaining the integrity of the endothelial and epithelial barriers (Wang et al., 2017).

These processes are not isolated but rather work together as a single protective network that ultimately reduces the impact of secondary injury during reperfusion. The multifaceted effects

of irisin set it apart from interventions aimed at single targets and endorse its probable importance in intricate pathophysiological scenarios like I/R injury.

6. IRISIN AS A BIOMARKER AND THERAPEUTIC TARGET

Circulating irisin levels are measurable in both experimental animals and humans, suggesting potential utility as a biomarker for I/R severity, tissue injury burden, and prognosis (Mahgoub et al., 2018). Serum irisin level changes could possibly mirror the metabolic and inflammatory conditions throughout the body and, thus, give an indirect indication of the extent to which tissues are able to withstand ischemic stress (Fu & Xing, 2024). Furthermore, exercise-induced increases in irisin may partly explain the protective effects of physical activity against ischemic injury. From a therapeutic perspective, pharmacological modulation of irisin signaling pathways or development of stable irisin analogs may represent novel strategies for reducing I/R associated tissue damage, although clinical validation is currently lacking.

7. CONCLUSION

Irisin emerges from current evidence as a pleiotropic regulator of ischemia–reperfusion injury, acting at the intersection of metabolic control, redox balance, and cell survival signaling. Across preclinical models, exogenous irisin administration consistently attenuates tissue damage by enhancing endogenous antioxidant defense, stabilizing mitochondrial structure and function, dampening NF- κ B–driven inflammatory cascades, and limiting calcium-dependent cell death pathways. These converging actions distinguish irisin from

single-target interventions and support its role as a coordinated modulator of the reperfusion response. Organ-based studies indicate that the pattern and magnitude of protection are strongly tissue dependent. Myocardial and renal ischemia–reperfusion models provide the most detailed mechanistic data, whereas cerebral models remain comparatively sparse and intestinal applications are almost unexplored despite the central contribution of the gut to systemic inflammation and multiple organ dysfunction. This heterogeneity underscores the need for organ-specific characterization of irisin signaling rather than simple extrapolation from one tissue to another. From a translational perspective, irisin should be viewed not as an isolated effector but as part of a broader myokine–adipokine network that is shaped by baseline metabolic and inflammatory status, including obesity, insulin resistance, and skeletal muscle loss. Circulating irisin levels may therefore serve as an integrated biomarker of tissue resilience to ischemic stress, while pharmacological enhancement of irisin signaling or development of stable analogues represents a promising, yet still experimental, therapeutic avenue. Future work integrating multi-organ models, multimarker endocrine–redox panels, and well-designed clinical studies will be essential to define the true potential of irisin as both a biomarker and a therapeutic target in ischemia–reperfusion injury.

REFERENCES

- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 360438.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468.
- Bravo-San Pedro, J. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2017). Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease. *Circulation Research*, 120(11), 1812–1824.
- Chouchani, E. T., Pell, V. R., Gaude, E., Aksentijević, D., Sundier, S. Y., Robb, E. L., ... Murphy, M. P. (2014). Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*, 515(7527), 431–435.
- Deng, F., Lin, Z. B., Sun, Q. S., Min, Y., Zhang, Y., Chen, Y., ... & Liu, K. X. (2022). The role of intestinal microbiota and its metabolites in intestinal and extraintestinal organ injury induced by intestinal ischemia reperfusion injury. *International journal of biological sciences*, 18(10), 3981.
- Dorn, G. W., II. (2019). Evolving concepts of mitochondrial dynamics. *Annual Review of Physiology*, 81, 1–17. doi:10.1146/annurev-physiol-020518-114358
- Frangogiannis, N. G. (2014). The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nature Reviews Cardiology*, 11(5), 255–265.

- Fu, S., & Xing, G. (2024). Changes in serum irisin levels and their significance in carotid atherosclerosis associated with obesity. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 30(12), 194-199.
- Granger, D. N., & Kvietys, P. R. (2015). Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox biology*, 6, 524-551.
- Halestrap, A. P., Clarke, S. J., & Javadov, S. A. (2004). Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—A target for cardioprotection. *Cardiovascular Research*, 61(3), 372–385.
- Hausenloy, D. J., & Yellon, D. M. (2013). Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *The Journal of clinical investigation*, 123(1), 92-100.
- Jedrychowski, M. P., Wrann, C. D., Paulo, J. A., Gerber, K. K., Szpyt, J., Robinson, M. M., ... Spiegelman, B. M. (2015). Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metabolism*, 22(4), 734–740.
- Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., & Korthuis, R. J. (2016). Ischemia/Reperfusion. *Comprehensive Physiology*, 7(1), 113–170.
- Lawrence, T. (2009). The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(6), a001651. doi:10.1101/cshperspect.a001651
- Li, Q., Jia, S., Xu, L., Li, B., & Chen, N. (2019). Metformin-induced autophagy and irisin improves INS-1 cell function and survival in high-glucose environment via AMPK/SIRT1/PGC-1 α signal pathway. *Food science & nutrition*, 7(5), 1695-1703.

- Liu, Y., Fu, Y., Liu, Z., Shu, S., Wang, Y., Cai, J., ... & Dong, Z. (2020). Irisin is induced in renal ischemia-reperfusion to protect against tubular cell injury via suppressing p53. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(7), 165792.
- Lourenco, M. V., Frozza, R. L., de Freitas, G. B., Zhang, H., Kincheski, G. C., Ribeiro, F. C., ... De Felice, F. G. (2019). Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature Medicine*, 25(1), 165–175.
- Ma, T., Wang, J., Sun, G., Li, K., Qu, H., Wang, Y., ... & Wu, B. (2025). Irisin and liraglutide combination therapy mitigates myocardial reperfusion injury in obese rats: Role of endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 768, 110370.
- Mahgoub, M. O., D'Souza, C., & Al Darmaki, R. S. (2018). Irisin as a biomarker in metabolic and cardiovascular disorders: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 3063.
- Minuti, A., Raffaele, I., Scuruchi, M., Lui, M., Muscarà, C., & Calabrò, M. (2025). Role and functions of irisin: a perspective on recent developments and neurodegenerative diseases. *Antioxidants*, 14(5), 554.
- Minutoli, L., Puzzolo, D., Rinaldi, M., Irrera, N., Marini, H., Arcoraci, V., ... & Altavilla, D. (2016). ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation in brain, heart, kidney, and testis ischemia/reperfusion injury. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016(1), 2183026.
- Mladenov, M., Lubomirov, L., Grisk, O., Avtanski, D., Mitrokhin, V., Sazdova, I., ... & Gagov, H. (2023). Oxidative stress, reductive stress and antioxidants in

- vascular pathogenesis and aging. *Antioxidants*, 12(5), 1126.
- Momenzadeh, S., Jami, M. S., Jalalvand, A., Esfarjani, F., Shahabi, S., & Zamani, S. (2022). Irisin, a mediator of muscle crosstalk with other organs: from metabolism regulation to protective and regenerative effects. *Current Protein and Peptide Science*, 23(2), 89-104.
- Mou, Y., Du, Y., Zhou, L., Yue, J., Hu, X., Liu, Y., ... & Dong, B. (2022). Gut microbiota interact with the brain through systemic chronic inflammation: implications on neuroinflammation, neurodegeneration, and aging. *Frontiers in immunology*, 13, 796288.
- Murphy, E., & Steenbergen, C. (2008). Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia–reperfusion injury. *Physiological Reviews*, 88(2), 581–609.
- Ong, S.-B., Samangouei, P., Kalkhoran, S. B., & Hausenloy, D. J. (2015). The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 78, 23–34.
- Orrenius, S., Gogvadze, V., & Zhivotovsky, B. (2015). Calcium and mitochondria in the regulation of cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 460(1), 72–81.
- Orrenius, S., Zhivotovsky, B., & Nicotera, P. (2003). Regulation of cell death: The calcium–apoptosis link. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4(7), 552–565.
- Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315–424.

- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457–465.
- Pedersen, L., & Hojman, P. (2012). Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. *Adipocyte*, 1(3), 164-167.
- Peng, J., Deng, X., Huang, W., Yu, J., & Wang, J. (2020). Irisin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress and neuroinflammation. *Neuroscience Letters*, 725, 134868.
- Pignataro, P., Dicarlo, M., Zerlotin, R., Zecca, C., Dell'Abate, M. T., Buccoliero, C., ... & Grano, M. (2021). FNDC5/Irisin system in neuroinflammation and neurodegenerative diseases: update and novel perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1605.
- Radi, R. (2018). Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(23), 5839–5848.
- Turer, A. T., & Hill, J. A. (2010). Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *The American Journal of Cardiology*, 106(3), 360–368.
- Wang, H., Zhao, Y. T., Zhang, S., Dubielecka, P. M., Du, J., Yano, N., ... Fan, G.-C. (2017). Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *Journal of Cellular Physiology*, 232(12), 3775–3785.
- Wang, Y., Deng, H., Zhang, Z., Wu, H., Wang, X., & Zhang, Z. (2025). Irisin mitigates osteoporotic-associated bone loss and gut dysbiosis in ovariectomized mice by modulating microbiota, metabolites, and intestinal barrier integrity. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 26(1), 374.

- Wang, Y., Liu, H., Sun, N., Li, J., Peng, X., Jia, Y., ... & Tian, J. (2021). Irisin: A Promising Target for Ischemia-Reperfusion Injury Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 5391706.
- Wang, Z., Chen, K., Han, Y., Zhu, H., Zhou, X., Tan, T., ... & Zeng, C. (2018). Irisin protects heart against ischemia-reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondria mechanism. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 72(6), 259-269.
- Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., ... Spiegelman, B. M. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*, 18(5), 649–659.
- Zhu, D. I., Wang, H., Zhang, J., Zhang, X., Xin, C., Zhang, F., ... & Tao, L. (2015). Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 87, 138-147.

TÜRKİYE VE DÜNYADA

TIBBİ BİYOKİMYA

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com