TÜRKİYE CUMHURİYETİ'NİN YÜZÜNCÜ YILI

HÜCRE MEKANİZMALARI VE FİZYOPATOLOJİK ETKİLER

Editör

Ahmet Kemal FİLİZ

BİDGE

BİDGE Yayınları

HÜCRE MEKANİZMALARI VE FİZYOPATOLOJİK ETKİLER

Editör: Doç. Dr. Ahmet Kemal Filiz

ISBN: 978-625-372-424-5

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 25.12.2024
BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

İçindekiler

Kontrollü Hücre Ölüm Mekanizması, Apopitoz 5
Ahmet Kemal FİLİZ 5
Sebahattin KARABULUT 5
Hücresel Homeostazın Korunmasında Klorür Kanallarının Rolü . 14
Ahmet Kemal FİLİZ 14
Sebahattin KARABULUT 14
Egzersizin Serum Apelin Düzeyine Etkisi: Bir Meta Analiz 25
Hamit Hakan ALP 25
Mustafa Sencer ULEMA 25
Salih ÖNER 25
Beyza ERTAN 25
Diabetic Foot and Physiological Complications 42
Mehmet ÖZSAN 42
Nurcan DÖNMEZ 42
Epilepsi ve Adenozin Reseptörleri 65
Arzuhan ÇETİNDAĞ ÇİLTAŞ 65
Deney Hayvanlarında Egzersiz Modelleri 81
Erhan Caner AKKAYA 81
Pı3k/Akt/Mtor Yolağı Ve Patofizyolojik Rolleri 104
Fatih YULAK 104
Mustafa ERGÜL 104
Kas-Kemik Etkileşiminde Miyokinlerin Rolü 116
Ümmahani KUŞ 116
Seher NASIRCILAR ÜLKER 116

The Gut Microbiota and Gut-Brain Axis: A Gateway to Neurological and Systemic Health..... 144
Ersin BEYAZCICEK 144
Sitokinler ve Viral Enfeksiyonlardaki Rolü..... 188
Mehmet Özkan TİMURKAN 188
Ahsen Nisa ASLAN 188
Hakan AYDIN [1] 188

BÖLÜM I

Kontrollü Hücre Ölüm Mekanizması, Apopitoz

Ahmet Kemal FİLİZ[1]
Sebahattin KARABULUT[2]

APOPİTOZ

Apopitoz, hücrelerin kendi yaşam döngülerinin bir parçası olarak programlanmış bir şekilde ölmesi anlamına gelir ve çok hücreli organizmalarda sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesi için hayati öneme sahiptir. Yunanca "apo" (uzak) ve "ptosis" (düşme) kelimelerinden türetilen apopitoz, "düşme" ya da "kopma" anlamına gelir ve genellikle bir ağacın yapraklarının kontrollü bir şekilde dökülmesiyle kıyaslanır. Bu biyolojik süreç, embriyolojik gelişim, doku homeostazı ve hasarlı ya da enfekte hücrelerin yok edilmesi gibi temel fizyolojik olaylarda rol oynar. Aynı zamanda, apopitozun

[1] Doç. Dr; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültes, Fizyoloji Ana Bilim Dalı. akfiliz@cumhuriyet.edu.tr ORCID No: 0000-0001-9260-5549
[2] Doç. Dr; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Anestezi Programı., sbkarabulut@cumhuriyet.edu.tr ORCID No: 0000-0002-3261-4125

işleyişindeki bozukluklar, birçok hastalığın, özellikle kanser, otoimmün hastalıklar ve nörodejeneratif bozuklukların altında yatan ana nedenlerden biri olabilir.

Apopitozun Önemi

Apopitoz, organizmaların hem gelişim hem de yaşam süreçlerinde hayatta kalmaları için kritik bir mekanizmadır. Hücreler, normal fizyolojik koşullarda sürekli olarak çoğalır ve ölür. Bu dengenin korunması, organizmanın sağlıklı bir şekilde işleyişini sürdürmesi için gereklidir. Ancak bu denge bozulduğunda çeşitli hastalıklar ortaya çıkabilir. Apopitozun temel işlevleri şu şekilde sıralanabilir:

1. **Gelişimsel Düzenleme**: Embriyolojik gelişim sırasında, bazı hücreler apopitoz yoluyla programlanmış olarak ölür. Örneğin, insan embriyosunda parmakların ayrılması, apopitoz sürecine bağlıdır. Parmaklar arasında bulunan zar yapılar, apopitoz yoluyla yok edilir ve bu durum normal bir el yapısının oluşmasını sağlar.
2. **Doku Homeostazı**: Vücudun farklı dokularında yaşlanmış, işlevsiz ya da hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılması için apopitoz hayati önem taşır. Bu süreç, yeni hücrelerin oluşumu ile eski hücrelerin ölümü arasında bir denge sağlar.
3. **Kanser Önleme**: Apopitoz, hücrelerin DNA'sında meydana gelen hasarların onarılamaz hale gelmesi durumunda bu hücreleri ortadan kaldırarak kanser oluşumunu önler. Tümör baskılayıcı genler, apopitoz sürecini başlatarak bu koruyucu rolü oynar.

4. **Enfeksiyon Kontrolü**: Virüs ya da bakteri enfeksiyonlarına yanıt olarak enfekte olmuş hücrelerin apopitoz yoluyla öldürülmesi, enfeksiyonun yayılmasını sınırlar.
5. **Otoimmün Hastalıkların Önlenmesi**: Apopitoz, bağışıklık sisteminin işlevlerini düzenler ve yanlış çalışan bağışıklık hücrelerini ortadan kaldırır. Bu mekanizmanın düzgün çalışmaması, otoimmün hastalıklara yol açabilir.

Apopitoz ve Nekroz: Farklar

Apopitoz, genellikle "kontrollü hücre ölümü" olarak tanımlanır ve nekrozun aksine, hücrenin çevresine zarar vermeden düzenli bir şekilde yok edilmesini sağlar. Apopitoz ve nekroz arasındaki temel farklar şunlardır:

1.Hücre Ölümünün Sebebi:

- **Apopitoz:** Genellikle fizyolojik süreçlerin bir parçası olarak gerçekleşir. DNA hasarı, büyüme faktörü eksikliği ya da hücreler arası sinyaller gibi içsel ya da dışsal uyarılar tarafından tetiklenebilir.
- **Nekroz:** Hücre dışı hasar ya da travma (örneğin, enfeksiyon, toksinler veya oksijen eksikliği) nedeniyle meydana gelir.

2.Süreç Kontrolü:

- **Apopitoz:** Kontrollü ve enerji bağımlı bir süreçtir. Hücre içindeki belirli enzimler (kaspatlar) apopitozu düzenler.

- **Nekroz:** Kontrolsüz bir şekilde gerçekleşir ve hücre içeriğinin çevreye yayılmasına neden olur.

3.Sonuçları:

- **Apopitoz:** Hücre parçacıkları (apoptotik cisimcikler) fagositik hücreler tarafından temizlenir ve bu süreç genellikle inflamasyon yaratmaz.
- **Nekroz:** Hücre içeriğinin çevreye salınması inflamasyona ve doku hasarına neden olur.

Apopitoz Sürecinin Moleküler Mekanizmaları

Apopitoz süreci iki ana yolak aracılığıyla düzenlenir: **mitokondriyal yolak** ve **ölüm reseptörü yolak**. Her iki yolakta da kaspaz adı verilen enzimler önemli bir rol oynar.

1. Mitokondriyal Yolak:

İçsel yolak, hücre içindeki stres, DNA hasarı, oksidatif stres veya büyüme faktörlerinin eksikliği gibi sinyaller tarafından tetiklenir. Bu süreçte mitokondriler merkezi bir rol oynar. İçsel yolakta gerçekleşen temel adımlar şunlardır:

- **Bcl-2 Protein Ailesi**: Bu protein ailesi, apopitoz sürecini düzenleyen anti-apoptotik (örneğin, Bcl-2) ve pro-apoptotik (örneğin, Bax, Bak) üyelerden oluşur. Pro-apoptotik proteinler mitokondri zarında gözenekler oluşturarak sitokrom c'nin serbest kalmasına neden olur.
- **Sitokrom c Salınımı**: Sitokrom c mitokondriden sitozole salınır ve apopitozom adı verilen bir protein kompleksinin oluşumunu tetikler.

- **Apopitozom Aktivasyonu**: Apopitozom, kaspaz-9'un aktifleşmesine yol açar.
- **Kaspaz-9 Aktivasyonu**: Bu enzim, kaspaz-3 ve kaspaz-7 gibi yürütücü kaspazların etkinleşmesini sağlar ve hücre ölüm sürecini başlatır.

2. Ölüm Reseptörü Yolak:

Ölüm reseptörü yolak, hücre yüzeyinde bulunan ölüm reseptörleri aracılığıyla aktive edilir. Bu yolak, bağışıklık sisteminin, enfekte ya da hasarlı hücreleri ortadan kaldırmasına olanak tanır. Dışsal yolakta gerçekleşen temel adımlar şunlardır:

- **Ölüm Reseptörleri**: Fas (CD95) ve TNF reseptörleri (TNFR) gibi hücre yüzeyi reseptörleri, bağlanma ligandları (örneğin FasL, TNF-α) tarafından aktive edilir.
- **DISC Kompleksi**: Ölüm indükleyici sinyal kompleksi (DISC), ölüm reseptörlerinin etkinleşmesiyle oluşur.
- **Kaspaz-8 Aktivasyonu**: DISC kompleksi, kaspaz-8'i aktif hale getirir.
- **Yürütücü Kaspazların Aktivasyonu**: Kaspaz-8, kaspaz-3 gibi yürütücü kaspazları aktive eder ve apopitoz sürecini başlatır.

3. Ortak Mekanizma: Yürütücü Kaspazlar

Her iki yolak da hücredeki spesifik proteinlerin parçalanmasını sağlayan yürütücü kaspazların (özellikle kaspaz-3 ve kaspaz-7) aktivasyonuyla birleşir. Bu enzimler, DNA parçalanması ve hücre iskeletinin yıkımı gibi apopitozun son aşamalarını gerçekleştirir.

Apopitozun Düzenlenmesi

Apopitoz süreci sıkı bir şekilde düzenlenir ve bu düzenleme, hem pozitif hem de negatif kontrol mekanizmalarıyla sağlanır. Bu mekanizmalardan bazıları şunlardır:

1.Anti-apoptotik Faktörler:

- Bcl-2 ailesi proteinleri, mitokondriyal yolakta apopitozu baskılar.
- IAP (Inhibitor of Apoptosis Proteins) ailesi, kaspazların aktivasyonunu engeller.

2.Pro-apoptotik Faktörler:

- Bax ve Bak gibi proteinler, mitokondriden sitokrom c salınımını artırır.
- Smac/DIABLO gibi proteinler, IAP'leri inhibe ederek kaspazların etkinleşmesini sağlar.

3.Tümör Baskılayıcı Genler:

- p53, DNA hasarına yanıt olarak apopitozu başlatır ve kanser gelişimini önler.

Apopitoz ve Hastalıklar

Apopitoz sürecindeki dengesizlik, çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına yol açabilir:

1. **Kanser**: Apopitozun azalması, kontrolsüz hücre büyümesine neden olarak kanser gelişimine katkıda bulunur.

2. **Nörodejeneratif Hastalıklar**: Fazla apopitoz, Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıklarında görülen nöron kaybına neden olabilir.
3. **Otoimmün Hastalıklar**: Apopitoz mekanizmalarının bozulması, otoimmün hücrelerin ortadan kaldırılmasını engelleyebilir.
4. **Enfeksiyonlar**: Bazı patojenler, apopitoz sürecini manipüle ederek enfekte hücrelerin bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlar.

Sonuç olarak, apopitoz yaşamın ve sağlığın temel taşlarından biridir. Bu süreç, hem organizmanın gelişiminde hem de yaşam boyunca doku homeostazının korunmasında kritik bir rol oynar. Apopitoz mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, birçok hastalığın tedavisi ve önlenmesi için yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak tanır.

KAYNAKLAR:

İnsan Fzyolojisi, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Prof. Dr. Erdal AĞAR, 2021

Mechanism of anticancer effect of ETP-45658, a PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitor on HT-29 cells F Yulak, AK Filiz, Z Joha, M Ergul Medical Oncology 40 (12), 341

Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology JE Hall, ME Hall - 2020

Apoptosis: A Comprehensive Overview of Signaling Pathways, Morphological Changes, and Physiological Significance and Therapeutic Implications

M Mustafa, R Ahmad, IQ Tantry, W Ahmad, S Siddiqui, M Alam, K Abbas, MI Hassan…Cells, 2024•pmc.ncbi.nlm.nih.gov Apoptosis—50 Years after Its Discovery

F Capela e Silva, CMP Rodrigues - Biomedicines, 2023 - mdpi.com "Mechanisms of Apoptosis and Their Role in Human Disease"

Richard A. Lockshin et al. (2022). "The Role of Mitochondria in Intrinsic Apoptotic Pathways" *Yazarlar*: A. Green, G. Kroemer (2021).

An Introduction to the Molecular Mechanisms of Apoptosis SYLVIE DELHALLE, ANNELYSE DUVOIX, MICHAËL SCHNEKENBURGER, FRANCK MORCEAU, MARIO DICATO, MARC DIEDERICH

First published: 24 January 2006 https://doi.org/10.1196/annals.1299.001Citations: 57 Regulation of apoptosis by Bcl-2 family proteins Alexandrina Burlacu First published: 01 May 2007 https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2003.tb00225.x Citations: 338

Neuronal Apoptosis in Neurodegeneration Authors: Masahiro Okouchi, Oleksandr Ekshyyan, Magdalena Maracine, and Tak Yee AwAuthors Info & Affiliations Publication: Antioxidants & Redox Signaling https://doi.org/10.1089/ars.2007.1511

Apoptosis in the development of the immune system J T Opferman Cell Death & Differentiation volume 15, pages234–242 (2008) Targeting apoptosis in cancer therapy Benedito A. Carneiro &

Wafik S. El-Deiry Nature Reviews Clinical Oncology volume 17, pages395–417 (2020)

BÖLÜM II

Hücresel Homeostazın Korunmasında Klorür Kanallarının Rolü

Ahmet Kemal FİLİZ[1]
Sebahattin KARABULUT[2]

Giriş

Klorür (Cl^-), sodyum (Na^+) iyonundan sonra vücutta en fazla bulunan ve hücresel fizyolojide homeostazın sürdürülmesinde rol oynayan önemli bir anyondur. Sitozol hacmi ve pH'nın regülasyonu, hücre döngüsü, posttranslasyonel modifikasyonlar ve apoptoz gibi birçok moleküler ve hücresel fonksiyon Cl^- iyonunun konsantrasyonundan etkilenmektedir. Hücre ve organellerin zarında bulunan klor taşıyan kanal proteinleri uzun yıllar iyon kanalı araştırmalarının dışında kalmış olsa da, şimdiye kadar 50'nin üzerinde klorür transporterı tanımlanmıştır. 1980'lere kadar standart

[1] Doç. Dr; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültes, Fizyoloji Ana Bilim Dalı. akfiliz@cumhuriyet.edu.tr ORCID No: 0000-0001-9260-5549
[2] Doç. Dr; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Anestezi Programı sbkarabulut@cumhuriyet.edu.tr ORCID No: 0000-0002-3261-4125

fikir Cl^-'nin çoğu hücre zarında dengede olduğu ve bu nedenle fizyolojik açıdan önemli bazı işler yapamadığı şeklindeydi. Bununla birlikte, artık aktif Cl^- transportunun çoğu hücrede mevcut olduğu, Cl^-'yi elektrokimyasal dengenin dışına çıkardığı ve sinirsel sinyalizasyona katkıda bulunmasına izin verdiği iyi bilinmektedir. Nöronal Cl^- kanalları (CLC) plazma zarı boyunca voltajı değiştirebilir ve böylece nöronların, kasların ve endokrin hücrelerinin elektriksel uyarılabilirliğini etkileyebilir. Bu bölümde CLC kanallarının farklı örneklerinin hücre homeostazisine katkısı ele alıncaktır.

1. Klorür Homeostazı

Klorür, başta Na^+ olmak üzere majör katyonların hücre zarından hareketi için başlıca telafi edici iyon olarak görev alan ana fizyolojik anyondur. CLC memeli dokularında ve hücre tiplerinde yaygın olarak ifade edilen ve kas kasılması, membran uyarılabilirliğinin düzenlenmesi, hücre içi organellerin asitleştirilmesi, hücre hacminin düzenlenmesi, transepitelyal sıvı taşınması gibi çok sayıda işlevde rol almaktadır. Cl^- vücudun toplam negatif iyon içeriğinin %70'ini temsil etmesi yönüyle hücre hacminin düzenlenmesinde ve hücre zarı boyunca suyun iletiminde önemli bir ozmolit görevi görmektedir. Ayrıca klorür iyonunun bazı proteinlere bağlanarak işlevlerini değiştirdiği bir "kimyasal" role sahip olduğu da bilinmektedir. Ortalama bir yetişkin insan vücudunda toplamda yaklaşık 115 g ağırlığında bulunan Cl^- iyonunun ektraselüler alandaki konsantrasyonu 96-106 mM düzeylerinde korunurken, hücre içindeki miktarı membrandaki Cl^- kanal ve taşıyıcılarının varlığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir.

Uzun yıllar iyon kanalı araştırmalarının dışında kalan CLC, ilk üyelerinin klonlanması ve kistik fibroz (CF) transmembran iletkenlik düzenleyicisindeki (CFTR) mutasyonların keşfinden sonra ilgi odağı haline gelmiştir. Moleküler olarak tanımlanan ilk voltaj kapılı klorür kanalı, CLC gen ailesinin kurucu üyesi olan CLC-0 olmuştur. Thomas Jentsch ve meslektaşları CLC-0'ı, hayvanların avlarını sersemletmek için kullandıkları büyük akımları üretmek için ihtiyaç duyduğu iyon kanalları için zengin bir kaynak olan deniz canlısı Torpido'nun elektrik organından klonlamışlardır. O zamandan beri birçok taşıyıcı ve yardımcı taşıyıcının Cl^-'yi elektrokimyasal gradyanına karşı taşıdığı bildirilmiş ve insan genomunun analiziyle en az 53 klorür taşıyan protein tanımlanmıştır. Bilinen diğer Cl^- kanallarından CLC-1 iskelet kasındaki majör Cl^- kanalı olup, sarkoplazmik retikulumun dinlenme potansiyelini ve kasılmadan sonra repolarizasyonu düzenlemektedir. Hemen hemen her hücrede ifade edilen CLC-2 hücresel şişme, asidik pH ve hiperpolarizasyon tarafından aktive edilir ve hücre içi Cl^- konsantrasyonunu ve hücre hacmini düzenlemektedir. CLC-5 baskın olarak böbreklerde ifade edilir ve proksimal tübül endositozunda rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. CLC-3 ve CLC-4'ün işlevleri henüz net olarak anlaşılamamıştır. CLC-K/Barttin kanalları ise baskın olarak böbrekte (kalın çıkan Henle halkası ve distal nefron) ve iç kulakta ifade edilen CLC ailesinin iki üyesi olup, bazolateral Cl^- geri dönüşümünde işlev görmektedir. CFTR birçok epitelin apikal zarında bulunan voltaj- bağımsız bir Cl^- kanalıdır ve çoğunlukla hava yolları, bağırsaklar, salgı bezleri, epididim ve safra kanallarında ekprese olmaktadır. Bağırsak epiteli gibi yerlerde CFTR tüm apikal Cl^- iletkenliğinden sorumludur, böylece tuz ve sıvı emiliminde önemli bir rol oynamaktadır. GABA ve glisin kapılı Cl^-

kanalları, özellikle nöronal inhibisyona neden olarak membran elektriksel uyarılabilirliğini düzenlemede işlev görmektedir. GABA ağırlıklı olarak beyinde görev alırken, glisin omurilik ve beyin sapında daha yaygın olarak yer almaktadır. Yetişkin beyinlerde bu nörotransmitterlerin ligand kapılı CLC'ye bağlanması hücreye Cl^- akışına yola açarak hiperpolarizasyona ve nöronal aktivitede inhibisyona yol açmaktadır. Ancak gelişimin erken dönemlerinde, gelişmemiş nöronlardaki Cl^-'nin daha pozitif bir denge potansiyeli GABA ve glisine yanıt olarak uyarılabilirliğe neden olmaktadır.

Genel olarak plazma zarı CLC hücresel işlevleri farklı başlıklar altında gruplandırılabilir; hücre hacminin düzenlenmesi ve iyonik homeostaz, transepitelyal taşıma ve elektriksel uyarılabilirliğin düzenlenmesi. Bunlardan hücre hacminin ve elektriksel uyarılabilirliğin düzenlenmesi detaylı olarak ele alınacaktır.

2. Hücre Hacminin Kontrolünde Cl^- Kanalları

Hücre hacminin kontrolü ozmotik stres altında hücresel işlevi sürdürmede kritik öneme sahiptir. Hücre dışı veya hücre içi ozmolaritedeki değişiklikler hücrede şişmeye ya da büzülmeye yol açabilmektedir. Kısa süreli hacim düzenlemesi hücre büzülmesine ve şişmesine yanıt olarak hücresel ozmolitleri (potasyum, sodyum ve klorür ve taurin, glutamat, inositol) hücre içine alan ya da hücre dışına çıkaran plazma membran kanallarına veya taşıyıcılarına bağlı olarak düzenlenmektedir. Akut hacim düzenlemesi, çeşitli iyon kanalları aracılığıyla K, Na, Cl^- ve organik ozmolitlerin plazma membranı boyunca net taşınmasını içermektedir. Bu taşınmayı genellikle özel su kanalları aracılığıyla ozmotik olarak yönlendirilen su taşınmasını izlemektedir. Klorür iletkenliğinin aktivasyonu, hücre

şişmesi üzerine düzenleyici hacim azalmasında (RVD) önemli bir adımdır.

Çoğu memeli hücresi kontrolü çok sıkı bir şekilde düzenlenen statik bir ortamda bulunsa da, hem dışsal hem de içsel ozmotik zorluklarla karşı karşıya kalabilmektedir. Örneğin, bağırsak epitel hücreleri, emilim sırasında izoozmotik olmayan lümen sıvılarına maruz kalırken, böbrek medullasındaki hücreler yüksek hücre dışı ozmolaritenin yüzleşmek zorundadır. Substrat taşınmasının veya metabolik hızlardaki değişikliklerin bir sonucu olarak hücre içi ozmolit konsantrasyonlarındaki değişiklikler de hücre hacminin sabitliği için bir zorluk teşkil edebilmektedir. Örneğin, hepatositler büyük miktarlarda amino asit ve diğer besin maddelerinin alımına yanıt olarak hücre hacmini değiştirmektedir. Ayrıca, hepatositlerde glikojenin parçalanmasında olduğu gibi metabolik hızlardaki değişiklikler ozmolit konsantrasyonunu etkilenebilmektedir. Hücre hacmindeki değişiklikler iki ana nedenden dolayı zararlı olmaktadır. İlk olarak, büzülme doku mimarisini ve işlevini tehlikeye atarken, aşırı şişme hücre lizizine yol açabilmektedir. İkincisi, görece küçük hacim değişiklikleri bile sitoplazmanın fiziksel ve kimyasal özelliklerini güçlü bir şekilde etkileyerek hassas bir şekilde dengelenmiş enzim ve substrat moleküllerinin konsantrasyonlarını değiştirebilmektedir. Şişme ve büzülme, hücre içi biyokimyasal reaksiyonları, enerjik metabolizmayı tehlikeye atabilir ve programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) tetikleyebilir. Daha düşük hayvan organizmaları kalıcı olarak ozmotik stresle karşı karşıya kalırken, daha yüksek hayvanlar hücre dışı sıvılarının ozmolaritesini sıkı bir şekilde düzenlemektedir.

Memeli hücrelerinde yapısal bütünlüklerini korumak ve optimal bir hücre içi ortamı sürdürmek için, hücre içi ozmolarite

ayarlamalarına ve hücre hacmi düzenlemesine izin veren özel mekanizmalar geliştirmiştir. Bu mekanizmalar genel olarak üç gruba ayrılabilir: (1) esas olarak Na-K-ATPaz'ın aktivasyonuna bağlı olarak kararlı durum hücre hacmi regülasyonu; (2) membran iyon taşıyıcılarının hızlı aktivasyonu nedeniyle "hızlı" hacim düzenlemesi; (3) gen ekspresyonundaki modifikasyonları içeren hücre dışı ozmolaritedeki kronik değişikliklere "yavaş" adaptasyon. Kararlı durum koşulları altında ozmotik kuvvetler, Donnan etkisi olarak da bilinen yüksek hücre içi organik molekül konsantrasyonu tarafından üretilmektedir. Hücreler su birikimini telafi etmek için inorganik iyonları dışarı pompalarlar. Na-K-ATPaz pompası 3 Na^+ iyonunu 2 K^+ iyonu karşılığında hücre dışına taşımaktadır. Plazma zarı K^+ iyonu için Na^+ ve Cl^- iyonlarına göre daha yüksek bir geçirgenliğe sahip olduğundan, dışa doğru bir K^+ sızıntısı negatif bir zar potansiyeli oluşturmaktadır. Buna karşılık, bu negatif potansiyel, zardan geçmeyen inorganik anyonların varlığını telafi ederek Cl^- iyonlarını hücreden uzaklaştırır. Hacim ayarlı anyon kanalları (VRAC), Cl^- iyonlarının akışına aracılık etmektedir. VRAC aktivasyonu hücre hacminin artmasıyla tetiklenmekte olup ve anyonların ve organik ozmolitlerin akışı yoluyla düzenleyici hacim azalması (RVD), hücreleri başlangıç hacmine döndürmek için hareket etmektedir.

VRAC ilk olarak 1988'de lenfositlerde hücresel depolarizasyonu indüklemek, K^+ kanallarını aktive etmek ve daha sonra RVD'yi kolaylaştırmada K^+, Cl^- ve su akışını indüklemek için transmembran ozmotik gradyanlara yanıt veren yeni bir kanal olarak tanımlanmıştır. Aynı yıl, başka bir grup VRAC'ı, hipotonik meydan okumaya yanıt olarak şişme ile aktive olan bir klorür akımı üreten ve inhibisyonu RVD'yi engelleyen bir kanal olarak keşfetmiştir. O

zamandan beri, VRAC'ın kimliğini, yapısını, işlevini ve klinik önemini aydınlatmada büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. VRAC'ın hücresel düzeyde birincil rolü, ozmotik bozulmalara yanıt olarak hacim homeostazını korumaktır. VRAC'ın şişmeye bağlı aktivasyon mekanizması ile ilgili olarak, hipotonik zorluğa yanıt olarak şişen hücrelerin karakteristiği olan düşük hücre içi iyonik kuvvetin VRAC aktivasyonu için hacim sensörünü modüle ettiği bir şeklinde ileri sürülmüştür. Aktive edildikten sonra florür, klorür, bromür ve iyodür dahil olmak üzere anyonların akışı yoluyla RVD'ye aracılık eden VRAC 'lar, bikarbonat, glutamat, aspartat, glutatyon ve laktat dâhil olmak üzere daha büyük negatif yüklü ozmolitlerin yanı sıra ikincil olarak suyu da hücreden dışarı atmaktadırlar.

3. Elektriksel Uyarılabilirliğin Düzenlenmesinde Cl^- kanalları

CLC'nin bir diğer önemli fonksiyonu, membran elektriksel uyarılabilirliğinin düzenlenmesidir. Nöronlarda Cl^- kanallarının açılması plazma membranını hiperpolarize edebilir ya da depolarize edebilir. Cl^-'nin kanallar boyunca taşınmasının yönü tamamen elektrokimyasal potansiyelin transmembran gradyanı tarafından belirlenmektedir. Bu, Nernst denklemine göre Cl^- konsantrasyonu ile transmembran voltajı arasındaki farkla verilmektedir. Memelilerde serum Cl^- konsantrasyonu genel olarak yüksek ve hücre içi klorür konsantrasyonu daha düşük olmaktadır. Nöronların hücre içi Cl^- konsantrasyonu, nörotransmitterler glisin ve GABA'ya yanıtı belirlemektedir. GABA-A ve GABA-C reseptörleri ligand kapılı Cl^- kanalları olduğundan, Glisin ile bunların aktivasyonu Cl^- için elektrokimyasal potansiyele bağlı olarak klorürün pasif bir girişine veya çıkışına yol açabilir. Bu nedenle, bunların aktivasyonu uyarıcı veya daha yaygın olarak gözlemlenen inhibitör bir yanıta yol açabilir.

E_{GABA}, GABAerjik iletimi inhibe edici mi yoksa uyarıcı mı olduğunu belirleyerek nöronal uyarılabilirliği etkilemektedir. Membran potansiyeli (Vm) E_{GABA}'dan daha negatifse, GABA-A aktivasyonu Cl^- akışına neden olmakta ve bu da hiperpolarizasyona (inhibisyon) yol açmaktadır. Aksine, Vm, E_{GABA}'dan daha pozitifse, GABA-A aktivasyonu Cl^- çıkışına neden olur ve bu da depolarizasyona (uyarılmaya) yol açabilmektedir. Klorür homeostazı hücre zarlarındaki katyon-klorür ko-taşıyıcıları (CCC'ler) ve Cl^--$HCO3^-$ değiştiricileri dâhil olmak üzere çeşitli zar proteinleri tarafından korunmaktadır: Klorür alımını aracılık eden Na^+–K^+–$2Cl^-$ ko-transpoter (NKCC1) ve normalde klorürü dışarı atan K^+-Cl^- ko-transporter-2 (KCC2). Olgunlaşmamış nöronlarda, EGABA genellikle NKCC1 tarafından korunan yüksek hücre içi Cl^- seviyeleri nedeniyle depolarize olurken, olgun nöronlarda KCC2 aktivitesi arttıkça E_{GABA} hiperpolarize olmakta ve hücre içi Cl^- seviyelerini düşürmektedir.

Sinir sisteminin gelişimi ve olgunlaşması sırasında nöronlardaki hücre içi klorür seviyeleri önemli ölçüde değişmektedir; örneğin, E18'de 37 mM'deyken P16'da 12 mM'ye düşmektedir. Olgunlaşmamış nöronlardaki bu başlangıçtaki yüksek $[Cl^-]i$, GABA-A reseptörleri aktive olduğunda bir klorür dışarı akışına neden olmakta ve sonuçta membran depolarizasyonuna yol açmaktadır. Böylece olgunlaşmamış sinir sisteminde GABA sinyalizasyonu etkili bir şekilde eksitatör hale getirilmektedir. Bu durumda gelişen sinir sisteminde depolarize edici GABAerjik sinyalizasyon hücrelere kalsiyum girişini teşvik ederken, sonuçta nörit büyümesi ve sinaps gelişimine yol açan çeşitli moleküler kaskadları tetiklemektedir. Ayrıca uyarıcı GABAerjik sinaptik aktivite, glutamaterjik girdilerle birleşerek sinaptik bağlantıyı

şekillendirebilen dev depolarize edici potansiyeller adı verilen aktivite dalgalarını yönlendirmektedir. Doğum sonrası erken nörogelişim sırasında, KCC2 ve NKCC1 ekspresyonundaki değişikliklerin hücre içi klorür konsantrasyonunu azalttığına ve böylece GABAerjik nörotransmisyonun inhibe edici hale gelmesine neden olduğuna inanılmaktadır. $[Cl^-]i$ 'deki düşüş, önceki çalışmalarda gösterildiği gibi nöronlarda olgunlaştıkça NKCC1'in aşağı regülasyonuna atfedilmiş olsa da, NKCC1'in postnatal kesin ifade örüntüsü kısmen tartışmalıdır. Sonraki çalışmalar, özellikle KCC2b izoformu olmak üzere KCC2'nin up-regülasyonunun, beyin olgunlaşması sırasında kortekste gözlenen GABA şiftinde önemli bir rol oynadığını ortaya koyulmuştur. Beyin gelişimi sırasında GABA değişimine özgü katkıları tartışmalı olmasına rağmen, KCC2 ve NKCC1 kanallarının her ikisinin de olgun nöronlarda düşük bir hücre içi klorür seviyesini korumak ve böylece GABA-A reseptörü aktivasyonu üzerine içeriye doğru Cl^- akışını sağlamak için hareket ettiği aşikârdır.

Sonuç

CLC hemen hemen her hücre türünde mevcut olup, plazma membranında veya hücre içi organellerde yer almaktadır. Plazma zarı CLC hücre hacmini ve iyonik homeostazı, elektriksel uyarılabilirliği ve transepitelyal taşımayı düzenleme işlevi görmektedir. Nöronlardaki hücre içi Cl^- konsantrasyonunun bir zamanlar statik olduğu düşünülse de, şimdi nöronal Cl^- homeostazının zardaki CLC'nin çok yönlü düzenlenmesi nedeniyle oldukça dinamik olduğunu bilinmektedir. Çok sayıda genetik bozuklukla bağlantılı olmasının yanı sıra, CLC aynı zamanda epilepsi, depresyon, otizm spekturum bozukluğu gibi bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların da hedefi olmaktadır.

KAYNAKLAR

Watanabe, M., & Fukuda, A. (2015). Development and regulation of chloride homeostasis in the central nervous system. Frontiers in cellular neuroscience, 9, 371.

De Koninck, Y. (2007). Altered chloride homeostasis in neurological disorders: a new target. Current opinion in pharmacology, 7(1), 93-99.

Hewitt, S. A., Wamsteeker, J. I., Kurz, E. U., & Bains, J. S. (2009). Altered chloride homeostasis removes synaptic inhibitory constraint of the stress axis. Nature neuroscience, 12(4), 438-443.

Mahadevan, V., & Woodin, M. A. (2016). Regulation of neuronal chloride homeostasis by neuromodulators. The Journal of physiology, 594(10), 2593-2605.

Huberfeld, G., Wittner, L., Clemenceau, S., Baulac, M., Kaila, K., Miles, R., & Rivera, C. (2007). Perturbed chloride homeostasis and GABAergic signaling in human temporal lobe epilepsy. Journal of Neuroscience, 27(37), 9866-9873.

Meoli, L., & Günzel, D. (2023). The role of claudins in homeostasis. Nature Reviews Nephrology, 19(9), 587-603.

Pressey, J. C., de Saint-Rome, M., Raveendran, V. A., & Woodin, M. A. (2023). Chloride transporters controlling neuronal excitability. Physiological Reviews, 103(2), 1095-1135.

Hoorn, E. J., Gritter, M., Cuevas, C. A., & Fenton, R. A. (2020). Regulation of the renal NaCl cotransporter and its role in potassium homeostasis. Physiological reviews, 100(1), 321-356.

Gururaja Rao, S., Patel, N. J., & Singh, H. (2020). Intracellular chloride channels: novel biomarkers in diseases. Frontiers in physiology, 11, 96.

Preuss, H. G. (2020). Sodium, chloride, and potassium. In Present knowledge in nutrition (pp. 467-484). Academic Press.

Hanssens, L. S., Duchateau, J., & Casimir, G. J. (2021). CFTR protein: not just a chloride channel? Cells, 10(11), 2844.

Virtanen, M. A., Uvarov, P., Mavrovic, M., Poncer, J. C., & Kaila, K. (2021). The multifaceted roles of KCC2 in cortical development. Trends in neurosciences, 44(5), 378-392.

Friard, J., Audrey, L., Rubera, I., & Duranton, C. (2021). LRRC8/VRAC channels and the redox balance: A complex relationship. Cellular Physiology and Biochemistry, 55(S1), 106-118.

Wilczyński, B., Dąbrowska, A., Saczko, J., & Kulbacka, J. (2021). The role of chloride channels in the multidrug resistance. Membranes, 12(1), 38.

Kim, H. J., Lee, P. C. W., & Hong, J. H. (2022). Chloride channels and transporters: roles beyond classical cellular homeostatic pH or ion balance in cancers. Cancers, 14(4), 856.

BÖLÜM III

Egzersizin Serum Apelin Düzeyine Etkisi: Bir Meta Analiz

Hamit Hakan ALP[1]
Mustafa Sencer ULEMA [2]
Salih ÖNER [3]
Beyza ERTAN [4]

GİRİŞ

Apelin, **G-protein bağlı APJ reseptörü** üzerinden etki gösteren bir peptid hormon olup kardiyovasküler, metabolik ve kas-iskelet sistemi işlevlerinde önemli rol oynar. Egzersizin apelin

[1] Prof. Dr. Van Yuzuncu Yil University Faculty of Medicine, Department of Basic Medical Sciences, Department of Biochemistry, Van, Türkiye, 0000-0002-9202-4944
[2] Res. Ass. Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Sports Sciences, Department of Physical Education and Sports Teaching, Van, Türkiye, 0000-0001-5573-0332
[3] Assoc. Prof., Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Sports Sciences, Department of Physical Education and Sports Teaching, Van, Türkiye, 0000-0002-6643-7665
[4] Res. Ass. Dr. Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Sports Sciences, Department of Coach Education, Van, Türkiye, 0000-0001-7202-5555

üzerine etkileri hem akut hem de kronik egzersiz süreçlerinde farklı fizyolojik adaptasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu bölümde, egzersizin apelin ekspresyonu, salınımı ve etkileri üzerindeki mekanizmalar daha derinlemesine ele alınacaktır.

Apelin'in Biyolojik Fonksiyonları

Apelin, başta kardiyovasküler sistem ve enerji metabolizması olmak üzere birçok sistemde görev yapar bunlar:

Kardiyovasküler Sistem: Apelin, kan basıncını düzenler, vazodilatasyonu destekler ve miyokard kontraktilitesini artırır. Egzersizin, apelin reseptörlerinin yoğunluğunu artırdığı ve bu yolla kardiyoprotektif etkiler sağladığı gösterilmiştir (Chong ve ark., 2006).

Metabolizma ve İnsülin Duyarlılığı: Apelin, glukoz ve lipid metabolizmasında insülin duyarlılığını artırarak enerji homeostazını destekler. Egzersiz sırasında artan apelin, kas dokusunda GLUT4 translokasyonunu tetikleyerek glukoz alımını artırır (Dray ve ark., 2008).

Kas Yenilenmesi: Apelin, kas hücrelerinde uyarılan uydu hücrelerini aktive ederek kas yenilenmesini destekler. Egzersiz sonrası artan apelin seviyeleri, yaşlanma ve kas kaybı ile mücadelede önemli bir adaptif yanıt sağlar (Vinel ve ark., 2018).

Egzersizin Apelin Üzerindeki Akut ve Kronik Etkileri

a) **Akut Egzersiz:** Akut egzersiz, apelin salınımını hızlı bir şekilde artırarak periferik kan dolaşımındaki apelin seviyelerini yükseltir. Bu durum, kaslara enerji teminini artırmak ve kas hasarını onarmak için adaptif bir yanıt olarak değerlendirilir (Yamamoto ve ark.,

2019). Özellikle yüksek yoğunluklu egzersiz protokolleri, apelin mRNA ekspresyonunda anlamlı bir artış sağlar. Bu artış, egzersizin yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

b) **Kronik Egzersiz:** Düzenli egzersiz, apelin ve APJ reseptörlerinin ifade seviyelerini artırır. Bu adaptasyon, uzun vadede enerji metabolizmasını ve kardiyovasküler sağlığı destekler (Foussal ve ark., 2010). Kronik egzersizin, yağ dokusunda apelin ekspresyonunu artırarak lipolizi tetiklediği ve böylece enerji dengesini iyileştirdiği bildirilmiştir (Besse-Patin ve ark., 2014).

Egzersiz ve Apelin'in Kardiyovasküler Sistemdeki Etkileri

Egzersiz, kalp kası üzerindeki yüklenmeleri düzenleyerek apelin sekresyonunu artırır. Bu durum, ventriküler kontraktiliteyi ve endotel fonksiyonlarını iyileştirerek kalp sağlığını korur. Özellikle kalp yetmezliği olan bireylerde apelin seviyelerinin düşük olduğu ve düzenli egzersizin bu seviyeleri artırabileceği gösterilmiştir (Chong ve ark., 2006).

Apelin ve Egzersizin Kas-İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Yaşlanma ile apelin seviyelerindeki azalma, kas kütlesi kaybını hızlandırır. Ancak düzenli egzersiz, bu düşüşü tersine çevirir ve apelin sekresyonunu artırarak kas protein sentezini destekler. Apelin'in uydu hücre aktivasyonu üzerindeki etkileri, yaşa bağlı sarkopeniyi önleyici potansiyelini artırır (Vinel ve ark., 2018).

Metabolik Bozukluklar ve Apelin-Egzersiz Etkileşimi

Egzersiz, insülin direnci ve obezite gibi metabolik hastalıkların tedavisinde apelin yolaklarını hedef alan etkili bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Tip 2 diyabet hastalarında yapılan çalışmalar, egzersizin apelin seviyelerini artırarak insülin duyarlılığını ve glukoz metabolizmasını iyileştirdiğini göstermektedir (Dray ve ark., 2008).

Egzersiz ve apelin arasındaki ilişki hem metabolik hem de kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesi açısından önemli mekanizmalar sunar. Apelin'in egzersiz sırasında ve sonrasındaki salınımı, enerji homeostazı, kardiyoproteksiyon ve kas fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi çok yönlü faydalar sağlar. Bu nedenle, apelin ve egzersiz arasındaki etkileşim, yalnızca fizyolojik bir adaptasyon olarak değil, aynı zamanda metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir hedef olarak değerlendirilmektedir. Bu amaçla çalışmamız, egzersiz müdahalelerine katılan bireylerde serum apelin düzeylerinin potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı ve egzersiz kaynaklı fizyolojik adaptasyonlarla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Bu meta-analiz, **PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)** kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın amacı, egzersiz müdahalelerine katılan bireylerde serum apelin düzeylerinin potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini ve egzersiz kaynaklı fizyolojik adaptasyonlarla ilişkisini değerlendirmektir.

Veri Tabanları ve Tarama Stratejisi

Çalışmalar, **PubMed**, **Scopus**, **Web of Science (WoS)** ve **Google Scholar** veri tabanlarında sistematik bir tarama yöntemiyle belirlenmiştir. Tarama sürecinde, egzersiz müdahaleleriyle ilişkili serum apelin düzeylerini raporlayan çalışmalar hedeflenmiştir. Taramada kullanılan anahtar kelimeler; ‘’**egzersiz**’’, ‘’**serum apelin**’’, ‘’**biyobelirteç**’’ ve ‘’**fiziksel aktivite**’’ sözcüklerinden oluşmuştur. İlk taramada toplam **263 referans** tespit edilmiştir.

Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri

Tarama sonucunda elde edilen çalışmalar, belirlenen dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre değerlendirilmiştir:

Dahil Edilen Çalışmalar:

- Egzersiz protokollerine dayalı müdahaleleri raporlayan çalışmalar
- Serum apelin düzeylerini ölçen ve raporlayan makaleler
- İnsan katılımcılar üzerinde yapılmış ve İngilizce dilinde yayınlanmış tam metin çalışmaları

Hariç Tutulan Çalışmalar:

- Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar
- İngilizce olmayan yayınlar
- Tam metnine ulaşılamayan çalışmalar
- Herhangi bir egzersiz protokolü bulunmayan çalışmalar

Tarama sonucunda, **139 duplikasyon** (tekrar eden kayıt) elendi ve toplamda **124 çalışma** incelemeye alındı. Yukarıdaki hariç tutma kriterlerine göre yapılan eleme işlemleri sonucunda geriye **16 çalışma** kalmıştır.

Veri Yönetimi

Çalışmaların yönetimi ve eleme basamaklarının izlenebilirliği için **EndNote** yazılımı kullanılmıştır. Çalışmaların veri tabanından alınması, duplikasyonların kaldırılması ve kriterlere uygunluk değerlendirmesi bu yazılım aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.

Meta-Analiz Süreci

Meta-analiz, **RevMan 5.4.1** yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler, standardize edilmiş ortalama farklar (Standardized Mean Differences, SMD) kullanılarak değerlendirilmiş ve sonuçlar **forest plots** ile görselleştirilmiştir.
Bu yöntemlerle, serum apelin düzeylerinin egzersiz müdahaleleriyle ilişkisini inceleyen sistematik ve güvenilir bir değerlendirme sağlanmıştır.

BULGULAR

Bu meta-analiz, egzersizin serum apelin seviyeleri üzerindeki etkilerini inceleyen 16 çalışmanın sonuçlarını birleştirmiştir. Toplamda 273 denek hem deney hem kontrol gruplarında yer almıştır. Meta-analiz sonuçları şu şekilde özetlenmiştir:

Etki Büyüklüğü

Toplam standartlaştırılmış ortalama fark (SMD), rastgele etkiler modeli kullanılarak 0.425 (95% CI: -0.106 ile 1.566) olarak bulunmuştur. Ancak, sabit etkiler modelinde daha düşük bir değer (SMD = 0.0764, 95% CI: -0.113 ile 0.265) elde edilmiştir. Rastgele

etkiler modeli, farklı çalışmalar arasındaki heterojenliği daha iyi yansıtmaktadır.

Heterojenlik Analizi

Heterojenlik testi sonuçları, çalışmalarda yüksek düzeyde tutarsızlık olduğunu göstermiştir ($Q = 266.1862$, $df = 15$, $p < 0.0001$, $I^2 = \%94.36$). Bu durum, çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıkların veya katılımcı özelliklerinin etki büyüklüğünü önemli ölçüde etkilediğini düşündürmektedir.

Grafiksel Bulgular

Forest plot analizi, çalışmalar arasında sonuçların geniş bir dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmaların çoğunda etkinin nötr ya da pozitif olduğu görülmekte, ancak geniş güven aralıkları dikkati çekmektedir. Funnel plot analizi, yayın yanlılığını değerlendirmek için kullanılmıştır. Grafik, hafif bir asimetri göstermekte ve bu durum yayın yanlılığının varlığına işaret edebilmektedir.

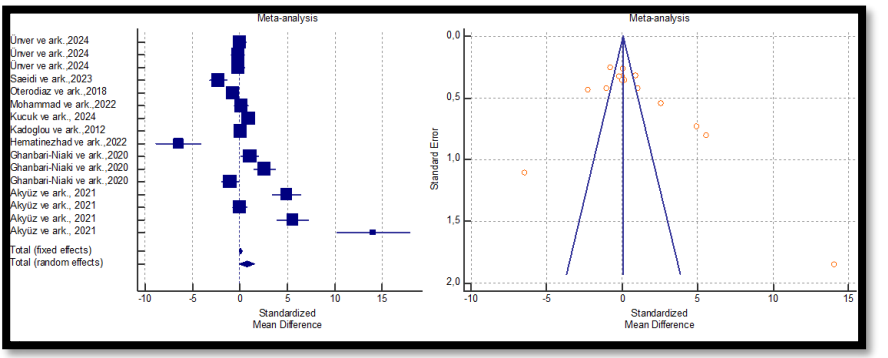
Tablo 1 *– Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalar ve İstatistiksel Sonuçlar*

Study	N1	N2	Total	SMD	SE	95% CI	t	P	Weight (%)	
									Fixed	Random
Ünver ve ark.,2024	18	18	36	0,000	0,326	-0,662 to 0,662			8,73	6,80
Ünver ve ark.,2024	18	18	36	-0,203	0,327	-0,867 to 0,461			8,68	6,80
Ünver ve ark.,2024	18	18	36	-0,199	0,327	-0,863 to 0,465			8,68	6,80
Saeidi ve ark.,2023	17	17	34	-2,273	0,434	-3,157 to -1,390			4,93	6,60
Oterodiaz ve ark.,2018	33	33	66	-0,769	0,252	-1,273 to -0,265			14,56	6,91
Mohammad ve ark.,2022	15	15	30	0,141	0,356	-0,587 to 0,870			7,33	6,75
Kucuk ve ark., 2024	21	21	42	0,915	0,319	0,271 to 1,560			9,12	6,81
Kadoglou ve ark.,2012	27	27	54	0,0364	0,268	-0,502 to 0,575			12,88	6,89
Hematinezhad ve ark.,2022	10	10	20	-6,461	1,108	-8,789 to -4,134			0,76	4,78
Ghanbari-Niaki ve ark.,2020	12	12	24	1,045	0,422	0,170 to 1,920			5,21	6,62
Ghanbari-Niaki ve ark.,2020	12	12	24	2,592	0,543	1,465 to 3,719			3,14	6,35
Ghanbari-Niaki ve ark.,2020	12	12	24	-1,046	0,422	-1,921 to -0,170			5,20	6,62
Akyüz ve ark., 2021	15	15	30	4,949	0,731	3,452 to 6,447			1,73	5,86
Akyüz ve ark., 2021	15	15	30	0,0000193	0,355	-0,728 to 0,728			7,34	6,75
Akyüz ve ark., 2021	15	15	30	5,568	0,802	3,926 to 7,211			1,44	5,66
Akyüz ve ark., 2021	15	15	30	14,061	1,850	10,272 to 17,850			0,27	3,03
Total (fixed effects)	273	273	546	0,0764	0,0963	-0,113 to 0,265	0,793	0,428	100,00	100,00
Total (random effects)	273	273	546	0,730	0,425	-0,106 to 1,566	1,716	0,087	100,00	100,00

Test for heterogeneity

Q	266,1862
DF	15
Significance level	P < 0,0001
I^2 (inconsistency)	94,36%
95% CI for I^2	92,25 to 95,90

Tablo 2 *– Forest Plot - Funnel Plot Grafikleri*



Sonuçlar, egzersizin serum apelin seviyeleri üzerinde potansiyel olarak olumlu bir etkisi olabileceğini düşündürmekle birlikte, heterojenliğin yüksek olması bu ilişkinin tutarlılığını sorgulamaktadır. Daha fazla çalışma, özellikle standart protokoller ve homojen örneklem grupları kullanılarak, bu bulguları desteklemek için gereklidir.

TARTIŞMA

Bu meta-analiz, egzersizin serum apelin seviyeleri üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalardan elde edilen verilerin sistematik bir şekilde özetlenmesini sağlamıştır. Bulgular, sabit etkiler modelinde serum apelin seviyelerinde anlamlı bir değişim olmadığını (SMD = 0,0764, p = 0,428) gösterirken, rastgele etkiler modelinde daha yüksek ancak anlamlılığı sınırda olan bir artış (SMD = 0,730, p = 0,087) bulunmuştur. Ancak, %94,36 gibi yüksek bir heterojenlik oranı (I^2) ve bu heterojenliğin anlamlı olması ($p < 0,0001$), çalışmalar arasındaki tutarsızlığın önemli bir konu olduğunu vurgulamaktadır. Bu bulgular, egzersizin apelin seviyeleri üzerindeki etkisini açıklamada dikkatli olunması gerektiğine işaret etmektedir.

Apelin, kardiyovasküler sistem, metabolizma ve enerji dengesi gibi çeşitli fizyolojik sistemlerde kritik bir rol oynayan bir adipokin olarak bilinmektedir (Kadıoğlu ve ark., 2012; Ghanbari-Niaki ve ark., 2020). Egzersizin apelin üretimi üzerindeki potansiyel etkisi, enerji dengesini ve metabolik fonksiyonları düzenlemede önemli olabilir. Ancak, bu meta-analiz bulguları, apelin seviyelerindeki değişikliklerin çeşitli çalışmalarda tutarlı olmadığını göstermiştir. Heterojenliğin yüksek olması, örneklem büyüklükleri, egzersiz protokolleri (süre, şiddet, tür), katılımcı karakteristikleri (yaş, cinsiyet, metabolik durum) ve ölçüm metotları gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir.

Kadınlar ve erkekler arasındaki fizyolojik farklılıkların apelin seviyeleri üzerindeki etkisini ayrıca incelemek önemlidir. Literatürde bazı çalışmalar, erkeklerde egzersiz sırasında daha belirgin apelin artışı gözlemlenirken, kadınlarda bu etkinin daha az belirgin olduğunu öne sürmüştür (Oterodiaz ve ark., 2018; Hematinazehad ve ark., 2022). Ancak bu farklılıkların mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Ek olarak, bu çalışma içinde incelenen protokoller arasında farklılıklar dikkati çekmektedir. Kısa süreli, yüksek şiddetli egzersizler ile uzun süreli, orta şiddetli egzersizlerin apelin yanıtlarında farklılıklar olduğu rapor edilmiştir (Mohammad ve ark., 2022; Ünver ve ark., 2024). Bu nedenle, gelecekteki çalışmaların egzersiz türü ve şiddetini sistematik olarak standartlaştırması gerekmektedir.

Yayın yanlılığının değerlendirilmesi açısından Funnel Plot analizinde gözlenen asimetri, bazı çalışmalarda pozitif sonuçların daha fazla rapor edilmiş olabileceği olasılığını düşündürmektedir.

Ek olarak, apelin seviyelerindeki değişimlerin moleküler mekanizmalarını daha iyi anlamak için longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle egzersiz sonrası apelin salınımını etkileyebilecek hücresel adaptasyonların incelenmesi, bu konuda daha derinlemesine bilgi sağlayabilir. Ayrıca, bireysel genetik farklılıkların apelin yanıtındaki rolü de gelecekteki araştırmalar için önemli bir odak noktası olabilir.

Sonuç olarak, bu meta-analiz, egzersizin serum apelin seviyeleri üzerindeki etkisini anlamak için mevcut literatüre katkıda bulunmuş olsa da çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar, metodolojik farklılıklar ve yayın yanlılığı gibi sınırlılıklar, kesin sonuçlara ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Gelecekteki araştırmaların, örneklem yapısı, egzersiz protokolleri ve apelin ölçüm yöntemlerini daha iyi standartlaştırması, daha güvenilir ve genel olarak kabul edilebilir sonuçlara ulaşılması için çok önemlidir.

SONUÇ

Bu meta-analiz, egzersizin serum apelin seviyeleri üzerindeki etkileri konusunda mevcut literatürün kapsamlı bir değerlendirmesini sunmuştur. Bulgular, egzersizin apelin seviyelerinde anlamlı bir artış sağlayabileceğini öne sürse de yüksek heterojenlik ve yayın yanlılığı gibi sınırlılıklar, bu ilişkinin net bir şekilde ortaya konmasını zorlaştırmaktadır. Çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar, örneklem büyüklüğü, egzersiz protokolü farklılıkları ve ölçüm yöntemlerindeki çeşitlilikten kaynaklanıyor olabilir.

Gelecekteki araştırmaların bu sınırlılıkları ele alarak, daha homojen ve standartlaştırılmış yöntemlerle apelin biyobelirteçlerin değerlendirmesi gerekmektedir. Özellikle farklı egzersiz türlerinin, şiddetinin ve süresinin apelin seviyeleri üzerindeki etkisini

karşılaştırmak için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, bireysel farklılıkları dikkate alarak, cinsiyet, yaş ve genetik varyasyon gibi faktörlerin de apelin yanıtları üzerindeki etkisini incelemek önemlidir.

Sonuç olarak, bu meta-analiz, egzersiz ve apelin arasındaki ilişkiye yönelik önemli bilgiler sunmuş, ancak kesin sonuçlara ulaşmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır. Bu bulgular, egzersizle ilişkili metabolik adaptasyonların anlaşılmasına katkıda bulunabilir ve sağlık alanında daha etkili stratejiler geliştirilmesine yol açabilir.

KAYNAKÇA

Acevedo, O. G., Aragón-Vela, J., De la Cruz Márquez, J. C., Marín, M. M., Casuso, R. A., & Huertas, J. R. (2022). Seawater Hydration Modulates IL-6 and Apelin Production during Triathlon Events: A Crossover Randomized Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(15), 9581.

Afshounpour, M. T., Habibi, A., & Ranjbar, R. (2016). Impact of combined exercise training on plasma concentration of Apelin, resistin and insulin resistance in patients with type 2 diabetics' male. *HMJ*, *20*(3), 158-69.

Ahsan, M., Garneau, L., & Aguer, C. (2022). The bidirectional relationship between AMPK pathway activation and myokine secretion in skeletal muscle: How it affects energy metabolism. *Frontiers in physiology*, *13*, 1040809.

Akchurin, O. M., & Kaskel, F. (2015). Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood purification*, *39*(1-3), 84-92.

Akyüz, M., Doğru, Y., Rudarli Nalcakan, G., Ulman, C., Taş, M., & Varol, R. (2021). The effects of various strength training intensities on blood cardiovascular risk markers in healthy men. *Turkish Journal of Biochemistry*, *46*(6), 693-701.

Alizadeh Pahlavani, H. (2022). Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: myokines and adipokines as effective actors. *Frontiers in endocrinology*, *13*, 811751.

Aminilari, Z., Daryanoosh, F., Koshkie Jahromi, M., & Mohammadi, M. (2014). The effect of 12 weeks aerobic exercise on

the apelin, omentin and glucose in obese older women with diabetes type 2. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, *17*(4), 1-10.

Asgardoon, M. H., Vasheghani-Farahani, A., & Sherafati, A. (2020). Usefulness of biomarkers for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Current Cardiology Reviews*, *16*(2), 132-140.

Bae, J. H., Kwak, S. E., Lee, J. H., Yangjie, Z., & Song, W. (2019). Does exercise-induced apelin affect sarcopenia? A systematic review and meta-analysis. *Hormones*, *18*, 383-393.

Besse-Patin, A., & Estall, J. L. (2014). An intimate relationship between ROS and insulin signalling: implications for antioxidant treatment of fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(12), 20715-20730.

Besse-Patin, A., Montastier, E., Vinel, C., Castan-Laurell, I., Louche, K., Dray, C., ... & Viguerie, N. (2014). Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *International journal of obesity*, *38*(5), 707-713.

Chong, K. S., Gardner, R. S., Greene, K. E., Vinson, J. M., & Clark, A. L. (2006). The relationship of plasma apelin levels to cardiac function in patients with heart failure. European Journal of Heart Failure, 8(4), 355-360.

Dray, C., Knauf, C., Daviaud, D., Waget, A., Boucher, J., Buléon, M., ... & Valet, P. (2008). Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. Cell Metabolism, 8(5), 437-445.

Dundar, A., Kocahan, S., & Sahin, L. (2021). Associations of apelin, leptin, irisin, ghrelin, insulin, glucose levels, and lipid parameters with physical activity during eight weeks of regular exercise training. *Archives of physiology and biochemistry*, *127*(4), 291-295.

Foussal, C., Lairez, O., Calise, D., Rémedi, M., & Pathak, A. (2010). Apelin protects from apoptosis during ischemia/reperfusion: role of the Akt pathway. Cardiovascular Research, 87(3), 509-519.

Fujie, S., Sato, K., Miyamoto-Mikami, E., Hasegawa, N., Fujita, S., Sanada, K., ... & Iemitsu, M. (2014). Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults. *PloS one*, *9*(4), e93545.

Galedari, M., Azarbayjani, M. A., & Peeri, M. (2017). Effects of type of exercise along with caloric restriction on plasma apelin 36 and HOMA-IR in overweight men. *Science & Sports*, *32*(4), e137-e145.

Ghanbari-Niaki, A., Saeidi, A., Gharahcholo, L., Moradi-Dehbaghi, K., Zare-Kookandeh, N., Ahmadian, M., ... & Hackney, A. C. (2020). Influence of resistance training and herbal supplementation on plasma apelin and metabolic syndrome risk factors in postmenopausal women. *Science & sports*, *35*(2), 109-e1.

Gilbert, J. S. (2017). From apelin to exercise: emerging therapies for management of hypertension in pregnancy. *Hypertension Research*, *40*(6), 519-525.

Izadi, M. R., Ghardashi Afousi, A., Asvadi Fard, M., & Babaee Bigi, M. A. (2018). High-intensity interval training lowers blood pressure and improves apelin and NOx plasma levels in older treated

hypertensive individuals. *Journal of physiology and biochemistry*, *74*, 47-55.

Jang, S. H., Paik, I. Y., Ryu, J. H., Lee, T. H., & Kim, D. E. (2019). Effects of aerobic and resistance exercises on circulating apelin-12 and apelin-36 concentrations in obese middle-aged women: a randomized controlled trial. *BMC women's health*, *19*, 1-8.

Kadoglou, N. P., Vrabas, I. S., Kapelouzou, A., Lampropoulos, S., Sailer, N., Kostakis, A., ... & Angelopoulou, N. (2012). The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, *18*(5), CR290.

Kazemi, F., & Zahediasl, S. (2018). Effects of exercise training on adipose tissue apelin expression in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Gene*, *662*, 97-102.

Kilpiö, T., Skarp, S., Perjés, Á., Swan, J., Kaikkonen, L., Saarimäki, S., ... & Kerkelä, R. (2024). Apelin regulates skeletal muscle adaptation to exercise in a high-intensity interval training model. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *326*(5), C1437-C1450.

Kon, M., Ebi, Y., & Nakagaki, K. (2021). Effects of acute sprint interval exercise on follistatin-like 1 and apelin secretions. *Archives of physiology and biochemistry*, *127*(3), 223-227.

Krist, J., Wieder, K., Klöting, N., Oberbach, A., Kralisch, S., Wiesner, T., ... & Blüher, M. (2013). Effects of weight loss and

exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obesity facts*, *6*(1), 57-69.

Kwak, S. E., Cho, S. C., Bae, J. H., Lee, J., Shin, H. E., Di Zhang, D., ... & Song, W. (2019). Effects of exercise-induced apelin on muscle function and cognitive function in aged mice. *Experimental gerontology*, *127*, 110710.

Men, Y. O. (2022). The Effect of Six-Week Aerobic Exercise Combined with ease max Incr 2 Green Tea Consumption on PON1 and VO and Apelin, Blood Pressure, and Blood Lipids Reduction in. *Archives of Razi Institute*, *77*(6), 2115-2123.

Mohammad, M., Karim, D., Mehdi, M., Marziyeh, S., Hadi, S., & Shila, N. (2022). The combinatory effect of spirulina supplementation and resistance exercise on plasma contents of adipolin, apelin, ghrelin, and glucose in overweight and obese men. *Mediators of Inflammation*, *2022*(1), 9539286.

Otero-Díaz, B., Rodríguez-Flores, M., Sánchez-Muñoz, V., Monraz-Preciado, F., Ordoñez-Ortega, S., Becerril-Elias, V., ... & Antuna-Puente, B. (2018). Exercise induces white adipose tissue browning across the weight spectrum in humans. *Frontiers in physiology*, *9*, 1781.

Shaibani, S., Shemshaki, A., & Hanachi, P. (2012). The effect of rast exercise on plasma levels of apelin and blood pressure in elite women runner. *Qom University of Medical Sciences Journal*, *6*(3), 27-31.

Sheibani, S., Hanachi, P., & Refahiat, M. A. (2012). Effect of aerobic exercise on serum concentration of apelin, TNFα and insulin

in obese women. *Iranian journal of basic medical sciences*, *15*(6), 1196.

Ünver, Ş., Bıyık, İ., Akman, T., Şimşek, E., Küçük, H., Kaplan, A., ... & Çaycı, Y. T. (2024). Effect of acute anaerobic performance on zinc alpha 2 glycoprotein, apelin and lipasin levels. *PeerJ*, *12*, e18093.

Vinel, C., Lukjanenko, L., Batut, A., Deleruyelle, S., Pradere, J. P., Le Gonidec, S., ... & Dray, C. (2018). The exerkine apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nature medicine*, *24*(9), 1360-1371.

Waller, J. D., McNeill, E. H., Zhong, F., Vervaecke, L. S., & Goldfarb, A. H. (2019). Plasma Apelin unchanged with acute exercise insulin sensitization. *Journal of Sports Science & Medicine*, *18*(3), 537.

Wang, L., & Zhu, L. (2022). Exercise during pregnancy may have more benefits than we thought. *EBioMedicine*, *77*.

Wen, R., Huang, R., Xu, K., Cheng, Y., & Yi, X. (2023). Beneficial effects of Apelin-13 on metabolic diseases and exercise. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1285788.

Yamamoto, T., Sato, T., & Fukuda, T. (2019). Exercise-induced changes in apelin mRNA expression and its physiological role in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 316(3), E665-E673.

Zhang, J., Ren, C. X., Qi, Y. F., Lou, L. X., Chen, L., Zhang, L. K., ... & Tang, C. (2006). Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life sciences*, *79*(12), 1153-1159.

BÖLÜM IV

Diabetic Foot and Physiological Complications

Mehmet ÖZSAN[1]
Nurcan DÖNMEZ[2]

INTRODUCTION

Diabetes is an increasingly prevalent health issue worldwide and is a significant cause of morbidity and mortality due to its chronic complications. Diabetes is a metabolic disorder that leads to problems in the body's ability to regulate blood sugar (glucose) levels. There are two main types of diabetes: Type 1 and Type 2. Type 1 diabetes is an autoimmune disease where the immune system attacks insulin-producing beta cells in the pancreas. Type 2 diabetes is characterized by insulin resistance and inadequate insulin production (American Diabetes Association, 2014).

[1] Asst. Prof. Dr., Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Medicine, Basic Medical Sciences, Niğde, Türkiye. Orcid: 0000-0001-9546-3478, Mehmet_ozsan@hotmail.com
[2] Prof. Dr., Selçuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department, Konya, Türkiye. Orcid: 0000-0003-4271-598X, nurcandonmez@selcuk.edu.tr

Diabetes not only leads to uncontrolled high blood sugar levels but is also associated with long-term complications. These complications include cardiovascular diseases, kidney diseases, nerve damage, and eye problems (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). Notably, the complication known as diabetic foot, which can cause severe wounds and infections in the feet, can significantly reduce the quality of life of individuals with diabetes and lead to severe outcomes such as amputation (Boulton et al., 2005).

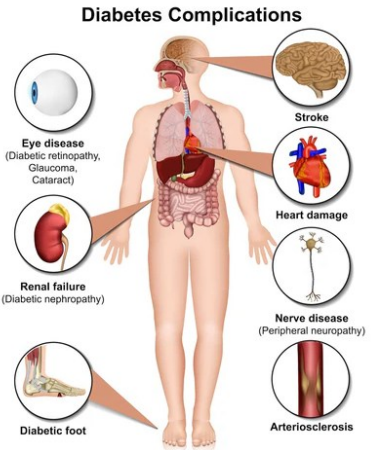
Diabetic foot occurs as a result of high blood sugar levels causing damage to nerves and blood vessels and is often associated with conditions such as diabetic neuropathy and peripheral arterial disease (Kanan et al., 2022). The treatment of diabetic foot wounds and infections can be challenging and can significantly lower the quality of life of patients. Factors such as hyperglycemia, nerve damage, peripheral arterial disease, and anatomical abnormalities of the foot play a crucial role in the development of diabetic foot (Fowler, 2008).

This article aims to provide a comprehensive review of the physiological complications of diabetes, with a particular focus on diabetic foot. Additionally, by addressing the diagnosis, treatment methods, and innovative treatment approaches for diabetic foot, it aims to deepen the current knowledge in this field.

DIABETES

Diabetes is a chronic disease that affects the body's ability to regulate blood sugar (glucose) levels. Glucose, the body's main source of energy, is obtained from food and transported to cells by the hormone insulin. Diabetes occurs when the body either does not

produce enough insulin or cannot effectively use the insulin it produces (American Diabetes Association, 2014). This condition leads to elevated blood sugar levels and can cause serious health problems over time.



Figue 1: Diabetes Complication (https://viasox.com/blogs/viasox-blog/diabetic-foot-ulcers)

There are two main types of diabetes: Type 1 and Type 2 diabetes. Type 1 diabetes is an autoimmune disease where the body's immune system attacks and destroys the insulin-producing beta cells in the pancreas. In this case, the body cannot produce any insulin. Type 2 diabetes is characterized by insulin resistance and a decrease in insulin production. As a result, blood sugar levels rise because the body cannot produce enough insulin or use it effectively (Centers for Disease Control and Prevention, 2020, Ceylan et al., 2023).

Type 1 Diabetes and Its Causes

Type 1 diabetes is usually diagnosed in childhood or adolescence, but it can also occur in adults. This type of diabetes

develops when the body's immune system mistakenly attacks the insulin-producing cells in the pancreas. As a result, the body produces very little or no insulin, leading to uncontrolled high blood sugar levels (American Diabetes Association, 2014). The exact cause of Type 1 diabetes is unknown, but genetic factors and environmental triggers are believed to play a role. Environmental factors, such as viral infections, may trigger the immune system to attack the beta cells in the pancreas. Individuals with a family history of diabetes are at a higher risk of developing Type 1 diabetes (Knip et al., 2005).

Type 2 Diabetes and Its Causes

Type 2 diabetes is the most common form of diabetes and is usually diagnosed in adults, although it is increasingly being seen in children and adolescents. This type of diabetes is characterized by insulin resistance and the pancreas's inability to produce enough insulin. Type 2 diabetes is often associated with lifestyle factors and genetic predisposition (Centers for Disease Control and Prevention, 2020, Kaya et al., 2023). The causes of Type 2 diabetes include genetic predisposition, obesity, lack of physical activity, and unhealthy eating habits. Risk factors also include a family history of diabetes, high blood pressure, high cholesterol levels, and polycystic ovary syndrome (PCOS). Aging increases the risk of developing Type 2 diabetes, as insulin resistance increases with age (DeFronzo et al., 2015).

Gestational Diabetes

Gestational diabetes is a type of diabetes first diagnosed during pregnancy and usually resolves after childbirth. This condition arises when the body's increased insulin demand during

pregnancy is not met, leading to elevated blood sugar levels. Gestational diabetes poses various health risks for both the mother and baby and can increase the mother's risk of developing Type 2 diabetes postpartum (American Diabetes Association, 2014).

Effects of Diabetes During Pregnancy

Diabetes during pregnancy can cause a range of complications for both the mother and fetus. High blood sugar levels in the mother can increase the risk of conditions such as hypertension and preeclampsia. Additionally, there is an increased risk of giving birth to a large baby (macrosomia), which can lead to difficult deliveries and the need for a cesarean section. For the fetus, gestational diabetes can lead to postnatal hypoglycemia, respiratory problems, and long-term health issues such as obesity (Metzger et al., 2008).

METABOLIC DISORDERS

Diabetes profoundly affects the body's energy balance and metabolism. Insufficient insulin production or ineffective use of insulin prevents cells from using glucose as an energy source. This leads to elevated blood glucose levels and energy deprivation in cells (Göl et al., 2019). Consequently, the body turns to alternative energy sources, which can result in metabolic disorders such as ketosis and acidosis (DeFronzo et al., 2015, Hatipoğlu and Kahraman 2021). Insulin resistance, where the body's cells cannot effectively use insulin, is a primary cause of Type 2 diabetes. Insulin deficiency, where the pancreas cannot produce enough insulin, is characteristic of Type 1 diabetes. In both cases, the body cannot regulate blood sugar levels, leading to high blood sugar levels and long-term organ damage (Kahn et al., 2006).

Nerve Damage (Neuropathy)

Diabetic neuropathy is a complication that affects the nervous system and is usually associated with prolonged high blood sugar levels. There are several types of neuropathy: peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, proximal neuropathy, and focal neuropathy. Peripheral neuropathy affects the nerves in the hands and feet, causing symptoms such as numbness, pain, and tingling. Autonomic neuropathy affects internal organs, disrupting functions such as digestion, bladder control, and heart rate (Vinik et al., 2013). Symptoms of diabetic neuropathy vary depending on the type of nerve affected. Peripheral neuropathy typically presents as numbness, burning sensation, and pain in the feet and hands. Autonomic neuropathy can cause gastrointestinal problems like nausea, vomiting, diarrhea, or constipation, bladder control difficulties, and low blood pressure. Diabetic neuropathy can lead to serious complications, making it easier for foot ulcers and infections to develop, thus increasing the risk of amputation (Boulton et al., 2005).

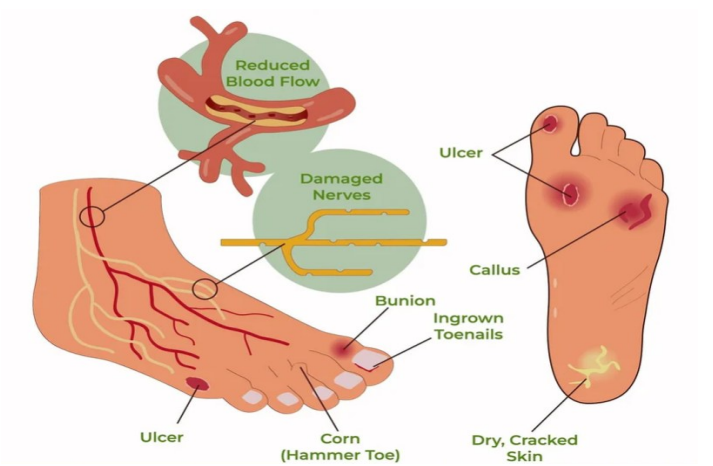
Changes in Blood Circulation

Peripheral artery disease (PAD) is characterized by reduced blood flow due to the narrowing or blockage of arteries in the legs. Diabetes significantly increases the risk of developing PAD. This condition reduces blood flow to the legs and feet, slowing the healing process of wounds and increasing the risk of infection (Beckman et al., 2019). Diabetes can accelerate plaque formation in the arteries, leading to atherosclerosis. High blood sugar levels damage the inner lining of blood vessels, increasing inflammation and promoting plaque buildup. This raises the risk of serious cardiovascular complications such as heart disease, stroke, and peripheral artery

disease. In individuals with diabetes, arterial stiffness and narrowing can impede adequate blood flow to organs and extremities, leading to serious health issues (Fowler, 2008).

DIABETIC FOOT

Diabetic foot is a condition characterized by ulcers, infections, and other serious complications in the feet, resulting from nerve and blood vessel damage caused by prolonged high blood sugar levels. It is particularly associated with common complications of diabetes such as diabetic neuropathy and peripheral artery disease (Boulton et al., 2005). Symptoms of diabetic foot are often related to complications like neuropathy and peripheral artery disease. These symptoms include loss of sensation, numbness, tingling, and burning sensation in the soles of the feet. Visible changes like dryness, cracks, wounds, and ulcers on the skin of the feet may also be present. Patients often notice these symptoms late because nerve damage may prevent them from feeling pain (Singh et al., 2005).



Figue 2: Diabetic Foot (https://viasox.com/blogs/viasox-blog/diabetic-foot-ulcers)

Observing symptoms of diabetic foot is crucial for early diagnosis and treatment. Observable signs include changes in the color of the foot, swelling, increased warmth, thinning skin, and cracks. Additionally, wounds, ulcers, and signs of infection should be carefully monitored. These findings are important to prevent the progression of diabetic foot and the development of serious complications (Boulton et al., 2008).

Diabetic foot can lead to serious medical consequences and significantly affect patients' quality of life. Complications such as infections, ulcers, and gangrene, if untreated, can result in amputation. From a social perspective, diabetic foot restricts patients' daily activities and creates psychological stress. It also increases healthcare costs, adding an economic burden (Armstrong et al., 2017).

Approximately 15-25% of diabetic patients develop diabetic foot at some point in their lives. The prevalence of this complication varies depending on factors such as diabetes control and access to healthcare services. The prevalence of diabetic foot is especially higher in low- and middle-income countries (Zhang et al., 2017).

The prevalence of diabetic foot varies across different populations. For example, the prevalence of diabetic foot in Asia and Africa is higher compared to Europe and North America. These differences can be explained by factors such as genetic predisposition, lifestyle factors, and the quality of healthcare services (Apelqvist et al., 2011).

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF DIABETIC FOOT

Effects of Hyperglycemia

Prolonged high blood sugar levels (hyperglycemia) exert a toxic effect on nerves and blood vessels, contributing to the development of diabetic foot. Hyperglycemia increases inflammation, impairs immune response, and slows down wound healing, thus increasing the risk of infection (Fowler, 2008). Additionally, hyperglycemia raises oxidative stress levels, leading to cellular damage. This condition causes structural changes in both small and large blood vessels. Consequently, the risk of atherosclerosis (artery hardening) increases, leading to peripheral artery disease. Peripheral artery disease hinders the delivery of adequate oxygen and nutrients to tissues, further complicating wound healing and making infections more likely (Beckman et al., 2019).

Importance of Blood Sugar Control

Maintaining good control of blood sugar levels is crucial in preventing the development and progression of diabetic foot. Regular monitoring of blood sugar and appropriate treatment methods can minimize the effects of hyperglycemia and reduce the risk of complications (American Diabetes Association, 2014). Additionally, tight blood sugar control can prevent the development and progression of neuropathy. Neuropathy leads to loss of sensation in the feet, causing minor injuries to go unnoticed. These injuries can become infected and ulcerate over time. Therefore, keeping blood sugar levels optimal helps prevent complications such as neuropathy and peripheral artery disease. Effective use of diet, exercise, and

medications are key components in blood sugar control, significantly reducing the risk of diabetic foot (DeFronzo et al., 2015).

Nerve Damage and Neuropathy

Diabetic neuropathy, resulting from nerve damage, causes loss of sensation, numbness, and burning sensations in the feet. This condition can prevent patients from noticing minor injuries on their feet, leading to infection. Nerve damage also causes dryness and cracks in the skin, increasing the risk of infection (Vinik et al., 2013). Factors such as uncontrolled diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and smoking contribute to the development of neuropathy. The risk of neuropathy increases with the duration of diabetes. Early diagnosis and treatment are essential in preventing neuropathy complications (Boulton et al., 2005).

Peripheral Artery Disease

Peripheral artery disease (PAD) reduces blood flow to the legs, making wound healing difficult and increasing the risk of infection. PAD is a major cause of diabetic foot ulcers and gangrene. Insufficient blood flow prevents tissues from receiving adequate oxygen and nutrients (Beckman et al., 2019). Factors such as uncontrolled diabetes, smoking, high cholesterol levels, and hypertension play a significant role in the development of PAD. Lifestyle changes like regular exercise, healthy eating, and smoking cessation can effectively reduce the risk of PAD (Fowler, 2008).

Anatomical Abnormalities of the Foot and Diabetic Foot Relationship

In diabetic patients, structural abnormalities of the foot can lead to abnormal pressure points, triggering the development of wounds and ulcers. Deformities of the foot can cause increased

pressure and friction, compromising skin integrity (Armstrong et al., 2017). Foot deformities can result from neuropathy and muscle weakness. Proper foot care and the use of suitable footwear are important in managing these deformities in diabetic patients. Orthopedic interventions and appropriate shoe selection can minimize the risk of wounds by reducing pressure points (Boulton et al., 2008).

Circulatory Disorders

Diabetes causes damage to both small and large blood vessels, disrupting circulation. This condition, especially in the feet, makes wound healing difficult and increases the risk of infection. Circulatory disorders prevent tissues from receiving adequate nutrition (Fowler, 2008). Poor circulation hinders wound healing, leading to the development of ulcers and gangrene. It also increases the risk of spreading infections. Low blood flow deprives tissues of sufficient oxygen and nutrients, increasing the risk of necrosis and amputation (Beckman et al., 2019).

Examination and Evaluation

Physical examination is a fundamental step in diagnosing diabetic foot. During the examination, the doctor evaluates the overall condition of the foot and tests nerve functions. The monofilament test is commonly used to assess sensory loss in the foot. Additionally, pulse checks and Doppler ultrasound are used to evaluate blood flow. These methods help identify neuropathy and circulation problems in the foot (Boulton et al., 2008). Diabetic foot evaluation is based on various criteria. The condition of the skin, the presence of wounds and ulcers, signs of infection, sensory loss, and circulation are assessed. These criteria help determine the patient's

risk level and formulate an appropriate treatment plan. Evaluation is repeated at regular intervals to monitor the progression of the condition (Lavery et al., 2003).

X-rays are widely used in the diagnosis of diabetic foot and the evaluation of its complications. They are used to examine bone structure and help detect bone infections like osteomyelitis. Additionally, bone deformities and fractures can be visualized with X-rays (Lavery et al., 2003). Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) are used to examine the details of soft tissue and bone structure. MRI is particularly effective in early detection of soft tissue infections and bone inflammations (osteomyelitis). CT provides more detailed visualization of bone structure and anatomical abnormalities (Lipsky et al., 2012).

Blood tests play an important role in the diagnosis and management of diabetic foot infections. Inflammatory markers such as white blood cell count and C-reactive protein (CRP) levels are used to detect the presence of infection. Additionally, blood sugar and HbA1c levels are monitored to assess diabetes control (Lipsky et al., 2012). Wound cultures and biopsies can be performed to detect signs of infection. These tests help identify specific bacteria and other pathogens causing the infection. Depending on the severity of the infection, they are crucial in selecting appropriate antibiotic treatment and formulating a treatment plan (Lipsky et al., 2012).

PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC FOOT

Nerve Damage (Neuropathy)

Diabetic neuropathy develops when prolonged high blood sugar levels cause nerve damage. This condition leads to loss of sensation, tingling, and pain, particularly in the feet and legs. Nerve

damage reduces the foot's sensitivity to injuries, allowing minor injuries to go unnoticed and potentially worsen (Vinik et al., 2013). Neuropathy also causes dryness and cracks in the skin of the feet, increasing the risk of infection. Additionally, deformities and abnormal pressure points on the foot may develop, paving the way for ulcers and severe infections. Neuropathy is one of the main causes of diabetic foot complications (Boulton et al., 2005).

Vascular Problems (Peripheral Artery Disease)

Peripheral artery disease (PAD) is characterized by reduced blood flow due to narrowing or blockage of the arteries in the legs. Diabetes significantly increases the risk of developing PAD. Reduced blood flow makes wound healing difficult and increases the risk of infection (Beckman et al., 2019). PAD is a major cause of diabetic foot ulcers and gangrene. Impaired circulation prevents tissues from receiving adequate oxygen and nutrients, leading to tissue necrosis and severe infections. PAD plays a critical role in exacerbating diabetic foot complications (Fowler, 2008).

Infections Impaired immune function in diabetic patients increases susceptibility to infections. Nerve damage and vascular problems weaken the skin barrier, allowing bacteria and other pathogens to enter easily. Diabetic foot infections are often severe and can lead to serious complications such as osteomyelitis (bone infection) (Boulton et al., 2005). Early diagnosis and appropriate treatment are crucial to preventing the spread of infection and reducing the risk of amputation. Antibiotic therapy is chosen based on the severity of the infection, and wound care is essential for controlling infection. Regular foot care and appropriate footwear are also effective in reducing the risk of infection (Lipsky et al., 2012).

Complications of Diabetic Foot

Foot Ulcers Diabetic foot ulcers are open wounds that occur on the feet of diabetic patients, usually as a result of nerve damage (neuropathy) and circulation problems (peripheral artery disease). These ulcers can develop on the soles, heels, or toes. Treatment of ulcers focuses on wound cleaning, infection control, and wound care. Wound cleaning involves debridement of necrotic tissue, and appropriate antibiotic treatment is applied if there is an infection. Special shoes or orthopedic devices are used to reduce pressure on the wound (Armstrong et al., 2017). Regular foot care and blood sugar control are essential to prevent diabetic foot ulcers. Patients should wash and dry their feet daily and check for any signs of wounds or infections. Proper shoe selection helps prevent foot injuries. Additionally, regular doctor visits and foot examinations can detect and treat potential complications early (Singh et al., 2005).

Gangrene

Gangrene is the death of body tissue due to a lack of blood flow. In diabetic patients, gangrene usually develops as a result of peripheral artery disease and infected foot ulcers. If untreated, gangrene can spread rapidly and become life-threatening. Treatment involves the surgical removal of infected tissue and the use of broad-spectrum antibiotics. In advanced cases, amputation may be necessary (Boulton et al., 2005). The most effective way to prevent gangrene is the early diagnosis and treatment of diabetic foot wounds. Regular foot care, improved circulation, and infection control reduce the risk of gangrene. Patients should also avoid habits that negatively affect circulation, such as smoking (Fowler, 2008).

Osteomyelitis (Bone Infection)

Osteomyelitis is an infection of the bone that can develop as a complication of diabetic foot ulcers. Symptoms include severe pain, swelling, and increased warmth in the infected area. Treatment involves long-term antibiotic use and the surgical removal of infected tissue. Sometimes, repeated surgical interventions are necessary to completely eliminate the infection (Lipsky et al., 2012). Preventing osteomyelitis involves regular care and early treatment of diabetic foot wounds. Cleaning wounds in hygienic conditions and quickly treating signs of infection prevent the spread of infection to the bones. Additionally, maintaining controlled blood sugar levels reduces the risk of infection (Lipsky et al., 2012).

Risk of Amputation

Amputation is one of the most serious complications of diabetic foot and is typically performed in cases of untreatable infections, gangrene, and advanced osteomyelitis. The consequences of amputation have profound physical, psychological, and social effects. Physically, patients' mobility is limited, and the use of prosthetics may be necessary. Psychologically, issues such as depression and anxiety may arise. Socially, patients' quality of life decreases, and their dependence on others for daily activities increases (Lavery et al., 2006). The most effective way to reduce the risk of amputation is through the early diagnosis and treatment of diabetic foot complications. Regular foot care, wound care, and infection control help mitigate this risk. Additionally, regular doctor visits and foot examinations ensure that complications are detected and treated early (Singh et al., 2005).

Treatment and Management

Diabetic foot care is critical for preventing complications and maintaining patients' quality of life. Regular foot care allows for the early detection of wounds and infections and prevents the progression of complications. Patients should check their feet daily and consult a healthcare professional if they notice any changes (Boulton et al., 2008). Preventive measures include choosing appropriate footwear, maintaining regular foot hygiene, and using wound care products. Additionally, controlling blood sugar levels and maintaining a healthy lifestyle are effective in preventing complications. Avoiding harmful habits such as smoking also improves circulation and reduces the risk of infection (Lavery et al., 2006).

Antibiotics play a crucial role in the treatment of diabetic foot infections. The appropriate antibiotic is chosen based on the type and severity of the infection. Diabetic patients also use insulin or oral antidiabetic medications to keep blood sugar levels under control (Lipsky et al., 2012). Wound care should be performed regularly to reduce the risk of infection and speed up the healing process. Wounds should be cleaned, covered with sterile dressings, and the pressure on the wound should be reduced. The products and dressing methods used in wound care are determined based on the condition of the wound and the risk of infection (Armstrong et al., 2017).

Debridement, the process of cleaning infected or necrotic tissue, is frequently used in the treatment of diabetic foot ulcers. Surgical cleaning prevents the spread of infection and promotes the healing of healthy tissues. This procedure speeds up the wound healing process and reduces the risk of complications (Lavery et al.,

2006). The timing of surgical intervention is determined based on the condition of the wound and the severity of the infection. Early intervention prevents the spread of infection and the development of more serious complications. Regular follow-up and care after surgical intervention are important for the successful completion of the healing process (Lipsky et al., 2012).

Rehabilitation Process and Its Importance

Rehabilitation helps patients return to their daily lives after diabetic foot complications. This process includes components such as physical therapy, prosthetic use, and patient education. Rehabilitation increases patients' mobility and improves their quality of life (Armstrong et al., 2017). Physical therapy uses various exercises and techniques to increase muscle strength and flexibility. In diabetic foot patients, physical therapy promotes wound healing and improves blood circulation in the legs. It also helps patients maintain their independence in daily activities (Lavery et al., 2006).

Diabetic Foot Care

Regular foot care for diabetic patients is vital for preventing complications. Daily foot care includes washing, drying, and checking for changes in the skin. Additionally, using appropriate moisturizers prevents skin dryness (Boulton et al., 2008). Regular inspection of the feet allows for the early detection of wounds and infections. Patients should consult a healthcare professional immediately if they notice any changes in their feet. Choosing proper footwear and socks is also important for maintaining foot health (Singh et al., 2005).

Patient education plays a key role in preventing diabetic foot complications. Patients should be informed about foot care, blood

sugar control, and infection signs. Education programs help patients understand their risk factors and take necessary precautions (Armstrong et al., 2017). Support groups and resources allow diabetic patients to share information and experiences. These groups increase patients' motivation and provide psychological support. Additionally, seminars and education programs organized by healthcare professionals provide patients with access to up-to-date information (Boulton et al., 2008).

Specially designed foot care products for diabetic patients help prevent wounds and skin problems. These products include moisturizers, wound care creams, and special shoes. Patients should learn how to use these products and use them regularly (Lavery et al., 2006). Choosing proper shoes and socks is a crucial factor in preventing diabetic foot complications. Shoes should not be tight and should provide adequate support. Socks should be chosen to prevent sweating and protect the skin. Orthopedic shoes and socks are ideal choices for diabetic patients (Singh et al., 2005).

New Research and Treatments for Diabetic Foot

Innovative approaches in the treatment of diabetic foot are being developed to improve patients' quality of life and reduce the risk of complications. These include biotechnological therapies, cellular therapies, and gene therapies. For example, growth factors and stem cell therapies have the potential to accelerate wound healing. Additionally, bioengineered skin grafts and wound dressings support healing by reducing the risk of infection (Margolis et al., 2013). Clinical studies play a critical role in evaluating the effectiveness and safety of new methods for treating diabetic foot. Recent studies have shown that stem cell therapy significantly

accelerates wound healing and reduces complication rates. These studies enhance the clinical applicability of treatment methods and provide patients with more effective treatment options (Han et al., 2014).

Recent research in diabetic foot treatment highlights the potential of many innovative methods. For example, drug delivery systems developed using nanotechnology increase treatment efficacy by delivering targeted medication to the wound site. Additionally, technological advances such as biosensors and smart bandages enable monitoring of wound healing and reduction of infection risk (Zhao et al., 2018). The integration of research results into clinical practice leads to significant advancements in diabetic foot treatment. New treatment methods not only provide faster and more effective wound healing but also effectively prevent complications. The use of these innovative treatments in clinical practice improves patients' overall health and reduces the burden on healthcare services (Armstrong et al., 2017).

CONCLUSION

Effective management of diabetic foot is crucial for maintaining patients' quality of life and preventing serious complications. An effective management strategy should include regular foot care, blood sugar control, early diagnosis, and treatment. Proper management of diabetic foot reduces the risk of infection, speeds up the healing process, and prevents serious outcomes such as amputation (Boulton et al., 2008).

Health policies play a significant role in developing strategies to prevent and treat diabetic foot complications. Policies should include preventive measures such as patient education,

regular foot examinations, and access to appropriate treatment. Moreover, efficient use of resources by healthcare systems for diabetic foot management contributes to reducing complications and improving patients' quality of life (Apelqvist et al., 2011).

Future research areas will focus on developing innovative approaches to diabetic foot treatment. These include genetic and biotechnological therapies, cellular treatments, and the use of advanced technologies. Additionally, a better understanding of the pathophysiology of diabetic foot will help identify new therapeutic targets (Margolis et al., 2013).Expected advancements in treatment methods will be realized through the increase in personalized medicine applications and the wider use of technology. Specifically, using genetic analyses and biomarkers will enable the creation of treatment plans tailored to the individual needs of patients. Furthermore, advanced technologies such as smart bandages and biosensors will make the treatment process more effective and efficient (Zhao et al., 2018).

The arrangement of headings and subheadings ensures that the content is more understandable and organized. It can be said that the headings are sufficient and appropriately supported by subheadings relevant to the topic.

REFERENCES

American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 37(Supplement 1), S81-S90.

Apelqvist, J., Bakker, K., Van Houtum, W. H., Schaper, N. C., & International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). (2011). Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 24(S1), S181-S187.

Armstrong, D. G., Boulton, A. J., & Bus, S. A. (2017). Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. New England Journal of Medicine, 376(24), 2367-2375.

Beckman, J. A., Duncan, M. S., Damrauer, S. M., Wells, Q. S., Barnett, J. V., Wasserman, D. H., ... & Wilson, P. W. (2019). Microvascular disease, peripheral artery disease, and amputation. Circulation, 140(6), 449-458.

Boulton, A. J. M., Armstrong, D. G., Albert, S. F., Frykberg, R. G., Hellman, R., Kirkman, M. S., & American Diabetes Association. (2008). Comprehensive foot examination and risk assessment. Diabetes Care, 31(8), 1679-1685.

Boulton, A. J. M., Vileikyte, L., Ragnarson-Tennvall, G., & Apelqvist, J. (2005). The global burden of diabetic foot disease. The Lancet, 366(9498), 1719-1724.

Centers for Disease Control and Prevention. (2020). National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services.

Ceylan, C., Özsan, M., Dönmez, N. (2023). “The Effects of Regular Treadmill Exercise on Some Blood Parameters in Diabetes Mellitus,” Harran Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi, vol. 12, no. 1, pp. 112–117.

DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers, 1(1), 1-22.

Fowler, M. J. (2008). Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical Diabetes, 26(2), 77-82.

Göl, M. F., Erdoğan, F. F., Kanan, D. D., Kanbur, M., Gölgelİ, A., & Öztürk, A. (2019). The effects of kindling induced by pentylentetrazol on behaviors, emotional learning, brain, and serum nitric oxide levels in mature and immature rats. Archives of Epilepsy.

Hatipoğlu, D., Kahraman, O. (2021). Hypoglycemic shock and acute liver injury in a dog associated with xylitol toxicity. Journal of Advances in VetBio Science and Techniques, 6(2), 165-170.

Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2006). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. The Lancet, 383(9922), 1068-1083.

Kanan, D. D., Güney, Ö., & Aksu, F. (2022). Exosomes and their relationship with neurodegenerative diseases. Sağlık Bilimleri Dergisi. DOI: 10.34108/eujhs.861542

Kaya, S, Yalçın, T, Boydak, M, Dönmez, HH. (2023). Protective effect of N-acetylcysteine against aluminum-induced kidney tissue damage in rats. Biological Trace Element Research, *201*(4), 1806-1815.

Knip, M., Veijola, R., Virtanen, S. M., Hyöty, H., Vaarala, O., & Åkerblom, H. K. (2005). Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. Diabetes, 54(Supplement 2), S125-S136.

Lavery, L. A., Peters, E. J., Armstrong, D. G., & Murdoch, D. P. (2003). Risk factors for recurrent foot ulcers in persons with diabetes. Diabetes Care, 26(5), 1519-1524.

Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Cornia, P. B., Pile, J. C., Peters, E. J., Armstrong, D. G., ... & Warren, B. (2012). 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clinical Infectious Diseases, 54(12), e132-e173.

Metzger, B. E., Gabbe, S. G., Persson, B., Buchanan, T. A., Catalano, P. A., Damm, P., ... & Schmidt, M. I. (2008). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care, 33(3), 676-682.

Singh, N., Armstrong, D. G., & Lipsky, B. A. (2005). Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA, 293(2), 217-228.

Vinik, A. I., Nevoret, M. L., Casellini, C., & Parson, H. (2013). Diabetic neuropathy. Endocrinology and Metabolism Clinics, 42(4), 747-787.

Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D., & Bi, Y. (2017). Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. Annals of Medicine, 49(2), 106-116.

https://viasox.com/blogs/viasox-blog/diabetic-foot-ulcers

BÖLÜM V

Epilepsi ve Adenozin Reseptörleri

Arzuhan ÇETİNDAĞ ÇİLTAŞ

Giriş

Epilepsi, beyin hücrelerinin anormal elektriksel aktivitesi nedeniyle ortaya çıkan ve yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen nörolojik bir hastalıktır (Çiltaş & ark., 2023; Devinsky & ark., 2018). Bu durum, spontan, senkronize ve tekrarlayıcı nöbetlere yol açabilir (Taşkıran & ark., 2021; Engelborghs & ark., 2000;). Nöbetler, epilepsinin karakteristik bir patolojik özelliğidir. Nöbetler kendi başına çeşitli uyaranlarla tetiklenebilirken, epileptik nöbet, tekrarlayan, provoke edilmemiş nöbetlerin ortaya çıkmasıyla tanımlanır ((During & Spencer, 1992). Epilepsi prevalansı çocuklarda 1000 kişide 3-14, (Medina & ark., 2005; Oka & ark., 2006) ve yetişkinlerde 1000 kişide 5-19'dur (Medina & ark., 2005; Tellez-Zenteno & ark., 2005).

Epilepsinin ayırt edici özelliklerinden biri çeşitli etiyolojisidir. Altta yatan nedenler (1) genetik, (2) yapısal/metabolik ve (3)

bilinmeyen olarak kategorize edilir. Bu üç terimin geleneksel idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik terimlerinin yerini alması amaçlanmıştır (Berg & ark., 2010). Genetik epilepsi, nöbetlerle doğrudan bağlantılı olduğu bilinen veya varsayılan genetik kusurlardan kaynaklanır (örneğin, çocukluk çağı absans epilepsisi, otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi ve Dravet sendromu). Yapısal/metabolik epilepsiler beyin hasarı, inme, tümör ve enfeksiyonu içerir; bazı genetik epilepsiler açık yapısal veya metabolik kusurlar nedeniyle nöbetlere neden olur. Ne yazık ki, çocukluk çağı epilepsilerinin neredeyse yarısının nedeni bilinmemektedir (Wirrell & ark., 2011).

Epilepsi nöbetlerin özelliklerine ve nedenlerine göre sınıflandırılmaktadır (Fisher &ark., 2017).

- Beynin belirli bir bölgesinden başlayan fokal (parsiyel) başlangıç,
- Beyin genelinde yaygın bir etki gösteren jeneralize başlangıç
- Bilinmeyen başlangıç

Epilepsi sınıflandırılması, hastalığın altında yatan mekanizmaları anlamak, tanı ve tedavi stratejilerini geliştirmek için önemlidir.

Epilepsi Oluşum Mekanizmaları

Epilepsinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Epileptogenez, sağlıklı bir beyni epileptik bir beyne dönüştüren süreçtir ve epilepsinin gelişimini ve ilerlemesini yönlendiren mekanizmaları içerir. Beyindeki farklı hasar türleri epilepsiye neden olabilse de epileptojenik süreçte bazı

ortak noktalar tespit edilmiştir (Klein & ark., 2018). Kısaca, travmatik beyin hasarı , status epileptikus, ateşli nöbetler veya enfeksiyonu içerebilen beyindeki hasarlar, inflamatuar süreçler, mikroglial ve astroglial aktivasyonun yanı sıra epigenetik değişiklikleri de içeren bir dizi olayı tetikler (Klein & ark., 2018). Ancak epileptogenezise glutamat nörotransmisyonun artması, GABA inhibitör nörotransmisyonun azalması, voltaj kapılı iyon kanallarındaki değişiklik, oksidan/antioksidan dengesizliği, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, genetik ve immün gibi faktörlerde yer almaktadır (Scheffer & ark.,2017; Aguiar & ark., 2012). Son yapılan çalışmalarda, nöbet kontrolünde adenozin reseptörlerinin rolü kanıtlanmıştır. Çok sayıda kanıta dayalı olarak adenozin, genel olarak epilepside olduğu gibi tıbbi tedaviye dirençli epilepside de en umut verici hedeflerden biri olmaya devam etmektedir.

Adenozin ve epilepsi arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır ve bu alandaki bilimsel çalışmalar devam etmektedir. Adenozin ve reseptörlerinin spesifik etkileşimleri, epileptik nöronal ağları nasıl etkileyebileceği konusunda daha fazla açıklık kazandıkça, bu alanın tedavi potansiyeli artabilir ve epilepsi tedavisinde potansiyel bir rol oynayabilir.

Adenozin ve Adenozin Reseptörleri

Adenozin, bir riboza bağlı adenin'den oluşan güçlü ve endojen bir nükleosiddir (Cacciari & ark., 2005). Adenozinin en önemli kaynağı ATP (adenozin trifosfat)'dir. Adenozin birçok fizyolojik fonksiyonlarda rol oynamaktadır ((Matsumoto & ark., 2012). Adenozin, normal şartlar altında hücre dışı alanda yapısal olarak düşük konsantrasyonlarda bulunan ve hücresel sıkıntı durumlarında

arttığı bilinen endojen bir pürin nükleozididir. Artışın nedeni, işlevi, başlatıcı stresli uyaranların ardından organları hasardan korumak olan oto düzenleyici döngünün aktivasyonuyla ilgilidir (Poolsa & Holgate, 2006). Adenozin, hem hücre içi hem de hücre dışı bölgelerde, AMP ve S-adenosil homosistein olmak üzere iki farklı substratı içeren iki farklı yolla oluşturulur ve nükleosid taşıyıcıları tarafından hücre zarları boyunca taşınır (Zhou & ark., 2009, Livingston & ark., 2004). Hücre içi adenozinin düzenlenmesi adenozin kinaz (ADK) ile sağlanırken, hücre dışı adenozin seviyeleri, adenozini inosine indirgeyen adenozin deaminaz (ADA) tarafından düzenlenir. Yetişkin beyninde, ADK ağırlıklı olarak astrositlerde eksprese edilir ve adenozin için ana metabolik temizleme yoludur (Studer & ark., 2006). Adenozin beyinde ve vücuttaki etkilerini G-proteinine bağlı reseptörlerle gerçekleştirilmektedir. Adenozin reseptörleri A1R, A2AR, A2BR ve A3R olmak üzere dört alt tipi vardır (Chen, Lee, & Chern, 2014). A1 ve A3 reseptörleri, G proteinlerinin Gi ailesine bağlanır ve böylece K^+ kanallarını uyarır, geçici voltaja bağımlı Ca^{2+} kanallarını azaltır ve cAMP oluşumunu engeller; A2AR, Gs ailesinin üyelerine bağlanırken A2BR, Gs,Gq ve G_{12} dahil olmak üzere birçok G proteinine bağlanır (Xu & ark., 2011).

Adenozin A1 Reseptörleri ve Epilepsi

Adenozin A1 reseptörü (A1R) , en bol bulunan adenosin reseptörüdür. A1R neokorteks, serebellum, hipokampus , glial hücrelerde ve otonom sinir terminallerinin pre- ve postsinaptik uyarıcı sinapslarında bulunur (Chen & ark., 2013). A1 reseptörleri adenilat siklazın inhibisyonuna aracılık eder. A1R'lerin aktivasyonu, nöronal hipereksitabilitenin azaltılması, nöroproteksiyon , nöbet kontrolü, ağrının azaltılması ve uyku/uyanıklığın kontrolü dâhil

olmak üzere çeşitli işlevlere aracılık eder (Cunha, 2016 ; Sawynok, 2016). A1R'lerin fizyolojik nörotransmisyondaki rolü, N tipi kalsiyum kanallarının blokajı ve G-protein ile birleştirilmiş içe doğrultucu potasyum (GIRK) kanallarının aktivasyonu yoluyla nöronal hiperpolarizasyonun indüklenmesi yoluyla gerçekleşir (Gundlfinger & ark., 2007)

Birçok çalışma, adenozin ve epilepsi arasında ilginç bir bağlantı ortaya koymaktadır. Özellikle A1Rleri, nöronal aktiviteyi baskılayarak epileptik nöbet oluşumunu engeller ve antikonvülsan etkiler gösterir (Rebola & ark., 2003). İskemi ve eksitotoksisite hayvan modellerinde yapılan çalışmalar A1R uyarımının nöroprotektif olduğunu (Fredholm ve ark., 2005a), A1R blokajının ise ya nöroproteksiyon sağlayamadığını (Lee & ark., 2004) ya da nöronal hasarı ağırlaştırdığını (Vianna & ark., 2005) göstermiştir. Benzer şekilde, nöbetler sırasında salınan adenozinin, öncelikle A1R'lerin aktivasyonu yoluyla nöronal uyarılabilirliği azaltarak nöbetlerin sonlandırılmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Ribeiro & ark., 2003).

A1R aktivasyonunun hiperpolarize edici etkisi hala nöbetlerin A1R'ye bağlı olarak baskılanmasına katkıda bulunan ana mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir.A1R reseptörleri daha çok presinaptik uçlarda lokalize olduğundan glutamaterjik iletimi inhibe ederek epileptiform aktiviteyi kontrol eder (Rebola & ark., 2005). Aslında, A1R glutamat, asetilkolin ve serotonin salınımını etkili bir şekilde kontrol eder, ancak birkaç çalışmada beyinde GABA ve noradrenalin salınımını kontrol etmekte yetersiz kaldığını göstermiştir. Bu, A1 reseptörlerinin özellikle beyindeki uyarıcı sinir terminallerinde sinaptik bir nöromodülatör rolü yerine getirdiği fikrine yol açar ((Cunha & ark., 2001). Endojen adenosin

seviyeleri temel olarak adenosin metabolizmasının anahtar enzimi olan adenosin kinazın (ADK) aktivitesine bağlıdır. Bu fikir çeşitli kanıtlara dayanmaktadır: (1) Hipokampal kesitlerde ADK'nın farmakolojik inhibisyonu, A1R aracılı presinaptik inhibisyonu arttırır (Pak & ark., 1994). (2) ADK'nın farmakolojik inhibisyonu, çeşitli epilepsi modellerinde nöbet baskılanmasını sağlar (Ugarkar & ark., 2000a , b) (3) hücre dışı adenosin konsantrasyonu üzerine adenozin deaminazın inhibisyonunun çok az etkisi vardır veya hiç yoktur (Huber & ark., 2001). (4) Derin beyin stimülasyonu, adenosin kinazın inhibisyonu ve adenosin A1R'nin aktivasyonu yoluyla epileptik nöbetleri baskılar (Xie & ark., 2023). Adenozin reseptör agonistlerinin eksojen kullanımının nöbet aktivitesini azalttığı, bununla birlikte antagonistlerin ise prokonvülsan bir etki gösterdiği belirtilmiştir. Özellikle antikonvülsan etkisisni A1 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir (Dunwiddie & Masino, 2001).

Adenozin A2 Reseptörleri ve Epilepsi

Adenozin A2R, adenozin adlı bir molekülün bağlandığı ve hücre içindeki çeşitli biyolojik süreçleri düzenleyen bir reseptördür. Adenozin A2R, G proteinine bağlı reseptörler sınıfına aittir ve iki ana alt tipi vardır: A2A ve A2B (Fredholm & ark., 2011). Adenozin 2A reseptörleri daha çok nucleus accumbens kabuğunda, striatumda ve tuberculum olfatoriumda daha yüksek seviyelerde özellikle dopaminerjik ve glutataminerjik nöronlarda yoğunlaşırken (de Lera Ruiz, Lim & Zheng, 2014), hipokampüs, serebral korteks, amigdala ve serebellumda daha düşük seviyelerde bulunmuştur (Cunha & ark., 1994). Adenozin 2B reseptörleri ise bağışıklık hücrelerinde, akciğerlerde ve kan damarları gibi dokularda fazla oranda bulunmaktadır. A2B reseptörü, genellikle iltihaplanma süreçlerini düzenleyen ve bağışıklık hücrelerinin aktive olmasında rol oynayan

bir reseptördür. Ayrıca damar genişlemesi ve hücre proliferasyonu gibi etkileri vardır (Pasquini & ark., 2021).

Adenozin A2A reseptörlerinin epilepsinin patofizyolojisi üzerindeki etkileri, özellikle nöbetlerin kontrolü, beyindeki elektriksel aktivite ve nörotransmitter dengesi açısından önem taşır. A2A reseptörleri daha çok uyarıcı ve nörotransmitter salınımını artırıcı bir etkiye sahiptir. A2A reseptörlerinin sinaptik düzeydeki azalması, beyin sinapslarındaki adenozin seviyelerinin fazla artmasını engelleyerek, aşırı uyarılma ve sinaptik toksisiteyi hafifletebilir. Bu, nörolojik hastalıklar, özellikle epilepsi gibi durumlarda faydalı olabilir (Matos & ark., 2012; Popoli & ark., 2003; Silva & ark., 2007). A2AR genindeki genetik değişiklikler çocuklarda akut ensefalopati ve nöbetlerle ilişkilendirilmiştir, bu da A2AR'lerin düzensizliğinin nöbet ilerlemesinde ve eksitotoksik beyin hasarında rol oynayabileceğini göstermektedir (Shinohara et al,2013).

Beyindeki düşük seviyeleri nedeniyle A2B reseptörler epilepside doğrudan rol oynamıyor gibi görünüyor. Ancak A2B reseptörlerinin aktive olması, nöroinflamasyonu artırabilir. Beyindeki inflamasyon, nöronlar arasındaki elektriksel iletişimi bozulması, nöbetlerin sıklığını ve şiddetini artırabilir. Ayrıca, A2B reseptörlerinin uyarılması, glial hücreler aracılığıyla daha fazla proinflamatuar molekülün salınmasına yol açabilir. Bu durum da nöbetlerin ortaya çıkmasında etkili olabilir. A2B reseptörlerinin, özellikle glial hücreler ve mikroglial hücreler aracılığıyla beyin dokusunda iltihaplanmayı tetiklemesi, epileptik nöbetlerin gelişmesini destekleyebilir. Bu yüzden, A2B reseptörlerinin aktivasyonunun, epilepsi hastalarında nöbet sıklığını artırabileceği düşünülmektedir (Roseti & ark., 2017).

Adenozin A3 Reseptörleri ve Epilepsi

Epilepside A3R'nin rolü hakkında çok az bilgi bulunmaktadır; bu durum, adenozinin merkezi etkilerinin çoğunun A1R ve A2AR ile ilişkili olduğu görüşüyle uyumludur (Fredholm & ark., 2005). A3R'lerin adenosine olan düşük afinitesi nedeniyle, yalnızca dışarıdan yüksek adenosin konsantrasyonlarının ulaştığı, yani yüksek frekanslı nöronal deşarjlar sırasında aktive olurlar. A3R'nin epilepsideki rolü hâlâ sınırlıdır. A3R'nin aktivasyonunun pro- veya antikonvülsan etkiler gösterip göstermediğine dair hâlâ çelişkili bilgiler bulunmakla birlikte, A3R'nin GABAAR'nin stabilitesini değiştirerek nöronal uyarılabilirliği değiştirebileceği öne sürülmektedir (Laudadio &Psarropoulou, 2004; Roseti & ark., 2008).

Sonuç

Epilepsi ve adenozin reseptörleri arasındaki ilişki, nörolojik bozuklukların tedavisinde potansiyel bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Adenozin reseptörlerinin, beyin hücrelerinin elektriksel aktivitesini düzenleyerek nöbetlerin oluşumunu etkileyebileceği ve epilepsinin kontrolünde önemli bir rol oynayabileceği gösterilmektedir. Bu alandaki araştırmalar, epilepsi tedavisinde daha etkili ve hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için umut vaat etmektedir.

Kaynakça

Ciltas, A. C., Toy, C. E., Güneş, H., & Yaprak, M. (2023). Effects of probiotics on GABA/glutamate and oxidative stress in PTZ-induced acute seizure model in rats. Epilepsy Research, 195, 107190.

Devinsky, O., Vezzani, A., O'Brien, T. J., Jette, N., Scheffer, I. E., de Curtis, M., & Perucca, P. (2018). Epilepsy (primer). Nature Reviews: Disease Primers, 4(1).

Taskiran, A. S., Ergul, M., Gunes, H., Ozturk, A., Sahin, B., & Ozdemir, E. (2021). The effects of proton pump inhibitors (pantoprazole) on pentylenetetrazole-induced epileptic seizures in rats and neurotoxicity in the SH-SY5Y human neuroblastoma cell line. Cellular and Molecular Neurobiology, 41, 173-183.

Engelborghs, S., D'hooge, R., & De Deyn, P. P. (2000). Pathophysiology of epilepsy. Acta neurologica belgica, 100(4), 201-213.

Aaberg, K. M., Surén, P., Søraas, C. L., Bakken, I. J., Lossius, M. I., Stoltenberg, C., & Chin, R. (2017). Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. Epilepsia, 58(11), 1880-1891.

Medina, M. T., Durón, R. M., Martínez, L., Osorio, J. R., Estrada, A. L., Zúniga, C., ... & Holden, K. R. (2005). Prevalence, incidence, and etiology of epilepsies in rural Honduras: the Salama Study. Epilepsia, 46(1), 124-131.

Oka, E., Ohtsuka, Y., Yoshinaga, H., Murakami, N., Kobayashi, K., & Ogino, T. (2006). Prevalence of childhood

epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. Epilepsia, 47(3), 626-630.

Téllez-Zenteno, J. F., Matijevic, S., & Wiebe, S. (2005). Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. Epilepsia, 46(12), 1955-1962.

Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., ... & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009.

Wirrell, E. C., Grossardt, B. R., Wong-Kisiel, L. C., & Nickels, K. C. (2011). Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy research*, *95*(1-2), 110-118.

Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E. M., & Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, *58*(4), 531–542.

Klein, P., Dingledine, R., Aronica, E., Bernard, C., Blümcke, I., Boison, D., ... & Löscher, W. (2018). Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate?. *Epilepsia*, *59*(1), 37-66.

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... & Zuberi, S. M. (2017). ILAE

classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 512-521.

Aguiar, C. C. T., Almeida, A. B., Araújo, P. V. P., Abreu, R. N. D. C. D., Chaves, E. M. C., Vale, O. C. D., ... & Vasconcelos, S. M. M. (2012). Oxidative stress and epilepsy: literature review. Oxidative medicine and cellular longevity, 2012.

Cacciari, B., Pastorin, G., Bolcato, C., Spalluto, G., Bacilieri, M., & Moro, S. (2005). A2B adenosine receptor antagonists: recent developments. Mini reviews in medicinal chemistry, 5(12), 1053-1060.

Matsumoto, T., Tostes, R. C., & Webb, R. C. (2012). Alterations in vasoconstrictor responses to the endothelium-derived contracting factor uridine adenosine tetraphosphate are region specific in DOCA-salt hypertensive rats. *Pharmacological Research*, *65*(1), 81-90.

Polosa, R., & Holgate, S. T. (2006). Adenosine receptors as promising therapeutic targets for drug development in chronic airway inflammation. *Current drug targets*, *7*(6), 699-706.

Zhou, Y., Schneider, D. J., & Blackburn, M. R. (2009). Adenosine signaling and the regulation of chronic lung disease. *Pharmacology & therapeutics*, *123*(1), 105-116.

Livingston, M., Heaney, L. G., & Ennis, M. (2004). Adenosine, inflammation and asthma–a review. *Inflammation Research*, *53*, 171-178.

Studer, F. E., Fedele, D. E., Marowsky, A., Schwerdel, C., Wernli, K., Vogt, K., ... & Boison, D. (2006). Shift of adenosine

kinase expression from neurons to astrocytes during postnatal development suggests dual functionality of the enzyme. *Neuroscience*, *142*(1), 125-137.

Chen, J. F., Lee, C. F., & Chern, Y. (2014). Adenosine receptor neurobiology: overview. International review of neurobiology, 119, 1–49.

Chen, J. F., Eltzschig, H. K., & Fredholm, B. B. (2013). Adenosine receptors as drug targets--what are the challenges?. *Nature reviews. Drug discovery*, *12*(4), 265–286.

Cunha R. A. (2016). How does adenosine control neuronal dysfunction and neurodegeneration?. *Journal of neurochemistry*, *139*(6), 1019–1055.

Sawynok J. (2016). Adenosine receptor targets for pain. *Neuroscience*, *338*, 1–18.

Rebola, N., Coelho, J. E., Costenla, A. R., Lopes, L. V., Parada, A., Oliveira, C. R., ... & Cunha, R. A. (2003). Decrease of adenosine A1 receptor density and of adenosine neuromodulation in the hippocampus of kindled rats. European Journal of Neuroscience, 18(4), 820-828.

Fredholm, B. B., Chen, J. F., Cunha, R. A., Svenningsson, P., & Vaugeois, J. M. (2005). Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol*, *63*(1), 191-270.

Lee, H. K., Choi, S. S., Han, K. J., Han, E. J., & Suh, H. W. (2004). Roles of adenosine receptors in the regulation of kainic acid-induced neurotoxic responses in mice. *Molecular brain research*, *125*(1-2), 76-85.

Vianna, E. P. M., Ferreira, A. T., Doná, F., Cavalheiro, E. A., & da Silva Fernandes, M. J. (2005). Modulation of seizures and synaptic plasticity by adenosinergic receptors in an experimental model of temporal lobe epilepsy induced by pilocarpine in rats. *Epilepsia*, *46*, 166-173.

Ribeiro, J. A., Sebastiao, A. M., & De Mendonca, A. (2003). Participation of adenosine receptors in neuroprotection. *Drug news & perspectives*, *16*(2), 80-86.

Fredholm, B. B., IJzerman, A. P., Jacobson, K. A., Linden, J., & Müller, C. E. (2011). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors--an update. *Pharmacological reviews*, *63*(1), 1–34.

Rebola, N., Porciúncula, L. O., Lopes, L. V., Oliveira, C. R., Soares-da-Silva, P., & Cunha, R. A. (2005). Long-term effect of convulsive behavior on the density of adenosine A1 and A 2A receptors in the rat cerebral cortex. *Epilepsia*, *46 Suppl 5*, 159–165.

Cunha, R. A. (2001). Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. Neurochemistry international, 38(2), 107-125.

Pak, M. A., Haas, H. L., Decking, U. K. M., & Schrader, J. (1994). Inhibition of adenosine kinase increases endogenous adenosine and depresses neuronal activity in hippocampal *slices. Neuropharmacology, 33*(9), 1049-1053.

Ugarkar, B. G., DaRe, J. M., Kopcho, J. J., Browne, C. E., Schanzer, J. M., Wiesner, J. B., & Erion, M. D. (2000a). Adenosine

kinase inhibitors. 1. Synthesis, enzyme inhibition, and antiseizure activity of 5-iodotubercidin analogues. *Journal of medicinal chemistry, 43(15), 2883-2893.*

Ugarkar, B. G., Castellino, A. J., DaRe, J. M., Kopcho, J. J., Wiesner, J. B., Schanzer, J. M., & Erion, M. D. (2000b). Adenosine kinase inhibitors. 2. Synthesis, enzyme inhibition, and antiseizure activity of diaryltubercidin analogues. Journal of medicinal chemistry, 43(15), 2894-2905.

Huber, A., Padrun, V., Déglon, N., Aebischer, P., Möhler, H., & Boison, D. (2001). Grafts of adenosine-releasing cells suppress seizures in kindling epilepsy. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(13), 7611-7616.

Xie, P., Liu, S., Huang, Q., Xiong, Z., Deng, J., Tang, C., Xu, K., Zhang, B., He, B., Wang, X., Liu, Z., Wang, J., Zhou, J., Guan, Y., Luan, G., Li, T., & Zhai, F. (2023). Deep brain stimulation suppresses epileptic seizures in rats via inhibition of adenosine kinase and activation of adenosine A1 receptors. *CNS neuroscience & therapeutics*, *29*(9), 2597–2607.

Dunwiddie, T. V., & Masino, S. A. (2001). The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annual review of neuroscience*, *24*, 31–55.

de Lera Ruiz, M., Lim, Y. H., & Zheng, J. (2014). Adenosine A2A receptor as a drug discovery target. *Journal of medicinal chemistry*, *57*(9), 3623–3650.

Cunha, R. A., Johansson, B., van der Ploeg, I., Sebastião, A. M., Ribeiro, J. A., & Fredholm, B. B. (1994). Evidence for

functionally important adenosine A2a receptors in the rat hippocampus. *Brain research*, *649*(1-2), 208–216.

Pasquini, S., Contri, C., Borea, P. A., Vincenzi, F., & Varani, K. (2021). Adenosine and inflammation: here, there and everywhere. *International journal of molecular sciences*, *22*(14), 7685.

Matos, M., Augusto, E., Machado, N. J., dos Santos-Rodrigues, A., Cunha, R. A., & Agostinho, P. (2012). Astrocytic adenosine A2A receptors control the amyloid-β peptide-induced decrease of glutamate uptake. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *31*(3), 555–567.

Popoli, P., Frank, C., Tebano, M. T., Potenza, R. L., Pintor, A., Domenici, M. R., Nazzicone, V., Pèzzola, A., & Reggio, R. (2003). Modulation of glutamate release and excitotoxicity by adenosine A2A receptors. *Neurology*, *61*(11 Suppl 6), S69–S71.

Silva, C. G., Métin, C., Fazeli, W., Machado, N. J., Darmopil, S., Launay, P. S., Ghestem, A., Nesa, M. P., Bassot, E., Szabó, E., Baqi, Y., Müller, C. E., Tomé, A. R., Ivanov, A., Isbrandt, D., Zilberter, Y., Cunha, R. A., Esclapez, M., & Bernard, C. (2013). Adenosine receptor antagonists including caffeine alter fetal brain development in mice. *Science translational medicine*, *5*(197), 197ra104.

Roseti, C., Martinello, K., Fucile, S., Piccari, V., Mascia, A., Di Gennaro, G., Quarato, P. P., Manfredi, M., Esposito, V., Cantore, G., Arcella, A., Simonato, M., Fredholm, B. B., Limatola, C., Miledi, R., & Eusebi, F. (2008). Adenosine receptor antagonists alter the stability of human epileptic GABAA receptors. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America, *105*(39), 15118–15123.

Fredholm, B. B., Chen, J. F., Cunha, R. A., Svenningsson, P., & Vaugeois, J. M. (2005). Adenosine and brain function. *International review of neurobiology*, *63*, 191–270.

Laudadio, M. A., & Psarropoulou, C. (2004). The A3 adenosine receptor agonist 2-Cl-IB-MECA facilitates epileptiform discharges in the CA3 area of immature rat hippocampal slices. *Epilepsy research*, *59*(2-3), 83–94.

BÖLÜM VI

Deney Hayvanlarında Egzersiz Modelleri

Erhan Caner AKKAYA[1]

Giriş

Egzersiz, yaşamın her aşamasında bireylerin fiziksel ve zihinsel sağlığı üzerinde önemli etkiler yaratan bir fizyolojik stres faktörüdür. İnsanlarda düzenli fiziksel aktivitenin kardiyovasküler sistemden metabolik dengeye, nörolojik işlevlerden bağışıklık sistemine kadar pek çok alanda olumlu etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Bu etkilerin altında yatan mekanizmaları anlamak ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla yapılan bilimsel araştırmalarda deney hayvanları sıkça kullanılmaktadır.

Deney hayvanlarında egzersiz, hem gönüllü hem de zorunlu olarak çeşitli modellerle uygulanmaktadır. Koşu bandı ve yüzme egzersizleri, egzersiz protokollerinin oluşturulmasında temel yöntemler olarak öne çıkar. Bu modeller; egzersizin fizyolojik,

[1] Öğretim Görevlisi Doktor, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, erhan.akkaya@usak.edu.tr

biyokimyasal ve moleküler düzeydeki etkilerini anlamada eşsiz bir pencere sunar.

Belirli bir durumun tedavisinde bir egzersiz müdahalesinin olumlu veya olumsuz sonuçları, klinik bir ortamda uygulanmadan önce test edilmelidir. Egzersizin türleri (aerobik ve anaerobik), zamanı (sabah ve akşam) ve süresi (sürekli ve akut) beklenen yararlı etkilere ulaşmak için kritik belirleyiciler olduğundan, deney hayvanlarıyla yapılan egzersiz çalışmaları bu belirleyicilerin optimal şekilde düzenlenebilmesi için kritik öneme sahiptir.

Egzersiz tipleri

Egzersiz fizyolojisi, vücudun egzersizin akut stresine ve fiziksel antrenmanın kronik stresine fizyolojik olarak nasıl uyum sağladığıyla ilgilenir. Egzersizin temel fizyolojik mekanizmalarını ortaya çıkarmak, çevresel koşulların bu fizyolojik mekanizmalar üzerindeki etkilerini anlamak ve egzersizin sağlık ve hastalık üzerindeki etkilerinin belirlemek; fiziksek aktivitenin insan sağlığı üzerindeki öneminin bilimsel anlamda ortaya konabilmesi için son derece önemlidir (Seo & ark., 2014).

Egzersiz tipleri sınıflandırılırken temel olarak aerobik ve anaerobik olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Aerobik egzersiz, büyük kas gruplarının aktif olduğu ve vücudun oksijen tüketiminin belirgin olarak arttığı egzersizlerdir. Aerobik egzersizde ATP büyük oranda oksijenin kullanıldığı metabolik yollar tarafından sentezlenmektedir. Aerobik egzersizlerden oluşan antrenmanlarda temel amaç kardiyovasküler dayanıklılığı artırmaktır. Bu tip egzersize verilebilecek örnekler arasında koşma, bisiklete binme, yüzme, tempolu yürüyüş, ip atlama ve kürek çekme gibi egzersizler bulunmaktadır. Anaerobik egzersizlerde ise iskelet kasları kullanacağı enerjiyi büyük oranda oksijenin kullanılmadığı

metabolik yolaklardan sağlamaktadır. Buna göre genel olarak yüksek şiddetli ve kısa süreli kas aktivitelerinden oluşan egzersizler anaerobik egzersiz olarak sınıflandırılmaktadır. Anaerobik egzersizlerden oluşan antrenmanlarda temel amaç; kas dayanıklılığını, kas gücünü ve kas kütlesini artırmaktır. Ağırlık kaldırma ve sprint egzersizleri anaerobik egzersizlere örnek olarak verilebilir (Powell & ark., 2011).

Dünya çapındaki tüm ölümler, yaklaşık %70 oranında bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle gerçekleşmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar bu ölümlerin neredeyse yarısına yakınından sorumludur. Bu da kardiyovasküler hastalıkların dünya genelindeki tüm ölümlerin yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu anlamına gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri arasında yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol, tütün kullanımı, diyabet, aşırı alkol tüketimi, obezite ve yetersiz fiziksel aktivite yer alır. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde genel olarak aerobik egzersizlerden oluşan antrenmanlar anaerobik egzersizlerden oluşanlara göre daha etkin bir yaklaşım sunmaktadır. Bu noktada hastaya önerilecek fiziksel aktivitenin süresi, sıklığı ve şiddeti gibi birçok özelliği kişiden kişiye değişmektedir (Garber & ark., 2014).

Deney hayvanlarının avantaj ve dezavantajları

Egzersiz çalışmalarında deney hayvanı kullanımının avantajları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1 Egzersiz çalışmalarında deney hayvanı kullanımının avantajları

Deney Hayvanlarının Avantajları:
• Düşük maliyet ve kolay ulaşım
• Homojenite (genetik, fizyolojik)
• Sedanter yaşam ve ad libitum beslenme
• Histolojik inceleme ve biyokimyasal analiz
• Genetik modellerde çalışabilme imkânı
• Egzersiz süresi ve şiddetinin sıkı kontrolü

Egzersiz çalışmalarının insanlarla yapılmasının en önemli zorlukları arasında yüksek maliyet ve takip zorluğu bulunmaktadır. Deney hayvanlarının bu açıdan düşük maliyeti ve kolay ulaşımı önemli bir avantaj sağlamaktadır. Deney hayvanlarında kısa sürede çok sayıda genetik olarak homojen yavru üretilebilmesi deneysel tasarımların oluşturulmasında ve sürdürülmesinde avantaj sağlamaktadır (Kregel & ark., 2006). Deney hayvanlarının yaşam ortamı kafeslerde sedanter şekildedir. Ayrıca özel bir diyet uygulaması olmayan çalışmalarda standart olarak ad libitum beslenme uygulanmaktadır. Sedanter yaşam ve ad libitum beslenme, egzersizin sağlık üzerindeki etkilerini incelemek için deneysel tasarımların oluşturulmasında önemli kolaylıklar sağlar. Deney hayvanları egzersizin dokular üzerindeki etkilerinin incelenebilmesi ve hücresel moleküler mekanizmalar üzerindeki etkilerinin tespit edilebilmesi açısından insan çalışmalarıyla karşılaştırıldığında çok önemli avantajlar sunmaktadır. Özellikle santral sinir sistemi üzerindeki incelemeler insan çalışmalarında önemli sınırlılıklar ile karşımıza çıkmaktadır. Deney hayvanları bu açıdan pratik uygulama imkanları sunmaktadır (Allen & ark., 2002). Deney hayvanlarında;

kanser, çeşitli nörodejeneratif, metabolik ve kardiyovasküler hastalık modelleri oluşturulup egzersizin bu hastalıklar üzerindeki etkileri araştırılabilir. Özellikle; knock-out, knock-in, ve transgenik modellemeler sayesinde genetik olarak oluşturulacak hastalık modelleri ile çalışabilme imkanı özellikle moleküler mekanizmaları anlamak ve tedavi yöntemlerini test etmek açısından çok değerlidir (Koch & ark., 2013). Son olarak, araştırılmak istenen egzersiz modelleri süre, şiddet ve uygulama zamanı gibi birçok açıdan farklılık gösterebilir. Çalışmada kullanılacak egzersiz uygulamalarının bu anlamda takibi deney hayvanlarında insanlara göre çok daha sıkı şekilde kontrol edilebilir.

Her ne kadar egzersiz çalışmalarında deney hayvanı kullanımının birçok avantajı olsa da bazı dezavantajları da mevcuttur. Bu dezavantajlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2 Egzersiz çalışmalarında deney hayvanı kullanımının dezavantajları

Deney Hayvanlarının Dezavantajları:
• Mekanik strese doku tepkisinde farklılıklar
• Kas-iskelet sisteminin boyutu ve hareket modellerindeki farklılıklar
• Deney hayvanlarında stres yanıtları
• Elektrik şoku uygulaması
• Egzersiz türlerinin sınırlılığı
• Sosyal ve kültürel faktörlerin yokluğu

Deney hayvanları ile yapılan egzersiz çalışmalarının en önemli dezavantajlarından biri insanlarla birebir kıyaslanabilirlik

sorunlarıdır. Deney hayvanlarının; kas-iskelet, kardiyovasküler ve sinir sistemi insanlardan farklıdır. Egzersize verilen doku tepkisi ve egzersizin oluşturduğu hücresel moleküler etkiler türler arasında değişiklik gösterebilir. Ayrıca insanlarda duygudurum, stres yönetimi ve diğer psikolojik etkenler önemliyken; deney hayvanlarında bu faktörler gözlemlenemez. Deney hayvanlarında kas-iskelet sisteminin boyutu ve hareket modellerindeki farklılıklar da göz önüne alındığında deneysel tasarımlar oluşturulurken insanlarla kıyaslanabilirlik sorununa dikkat edilmelidir (Seo & ark., 2014). Zorlamalı egzersiz modelleri ve çevresel bazı faktörler (sıcaklık, nem, ışık vb.) deney hayvanlarında stres yanıtına neden olup egzersizin gerçek etkilerini maskeleyebilir. Bazı durumlarda, görevin öğrenilmesini motive etmek için elektrik şoku gibi olumsuz pekiştiriciler kullanılmaktadır. Bu uygulama, hayvanlarda stres yanıtına neden olabileceği gibi bazı etik sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, deney sonuçlarını etkilememek ve çalışmanın başarılı bir şekilde yürütülmesini engellememek için hayvan egzersizini motive etmek amacıyla olumsuz pekiştiricilerin uygulanması dikkatlice düşünülmelidir (Helmreich & ark., 2005). Hayvanlara uygulanan egzersiz türleri genellikle basittir (örneğin koşu, yüzme). İnsanlarda ise yoga, bisiklet ve kürek çekme gibi çok çeşitli egzersiz türleri bulunur. Deney hayvanlarında bu tip egzersizler için model oluşturmak son derece zordur. Ayrıca insanlarda egzersiz, sosyal etkileşimler ve toplumun kültürel özellikleriyle yakından ilişkilidir. Hayvanlar bu bağlamda modellenemez.

Dayanıklılık antrenmanı modelleri

Dayanıklılık antrenmanları, anaerobik eşiğin aşılmadığı (VO2max=%50-60) düz koşu ve yüzme gibi aerobik egzersizlerden oluşan, kardiyovasküler performans artışı hedeflenen antrenman modelleridir. Deney hayvanlarında kullanılan aerobik egzersiz

modelleri arasında; koşu bandında koşma (Ke & ark., 2011), koşu tekerleğinde koşma (Wang & ark., 2010) ve yüzme (Kregel & ark., 2011) yer almaktadır. Bu aerobik egzersiz modelleri geçmişten günümüze özellikle egzersizin metabolik ve kardiyovasküler hastalıkları önleme ve tedavi etmedeki etkinliğini araştırmak, bu hastalıklarda oluşturduğu histolojik ve moleküler değişimleri ortaya koymak amacıyla sıklıkla kullanılmıştır. Deney hayvanlarında kullanılan aerobik egzersiz modellerinin avantaj ve dezavantajları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3 Deney hayvanlarında kullanılan aerobik egzersiz modelleri

	Avantajlar	**Dezavantajlar**
Koşu bandı	-Hız, eğim ve süre gibi parametreler hassas bir şekilde ayarlanabilir. -Zorunlu katılım sağlanabilir. -Kalp atış hızı ve oksijen tüketimi gibi fizyolojik ölçümler yapılabilir. -İnsanlarda yapılan koşu egzersizlerine yakın bir modeldir.	-Koşu bandının maliyeti yüksek olabilir. -Zorunlu katılım stres yanıtına neden olabilir. -Hayvanların koşu bandında koşmayı öğrenmesi zaman alabilir ve bu süreçte ayak yaralanması riski vardır.
Koşu tekerleği	-Hayvanlar, koşu tekerleğinde gönüllü egzersiz yapar. Stres yanıtı düşüktür. - Eğitim gerektirmez. -Koşu bandına kıyasla daha düşük maliyetlidir ve sürekli insan müdahalesi gerektirmez.	- Egzersizin süresi, yoğunluğu ve temposu kontrol edilemez. -Hayvanların motivasyon farklılıkları sonuçları etkileyebilir. -Ayak yaralanması riski vardır.
Yüzme	-Düşük maliyetlidir. -Zorunlu katılım sağlanabilir.	-Su sıcaklığının devamlı kontrol edilmesi gerekir.

	-Ayak yaralanması riski yoktur. -Hayvana eklenen ağırlıklarla egzersizin zorluk seviyesi değiştirilebilir.	-Zorunlu katılım stres yanıtına neden olabilir.

Deney hayvanlarında aerobik egzersizlerle oluşturulacak dayanıklılık antrenmanları çeşitli protokollere göre uygulanır. Protokol seçilirken egzersizin akut ya da kronik etkilerinin mi değerlendirileceği ve egzersizin bir hastalık modelinde mi uygulanacağı gibi parametreler göz önünde bulundurulmalıdır. Kronik aerobik egzersiz protokollerinde hayvanların dayanıklılığı süreç içerisinde arttığından genellikle egzersiz süresi ve şiddeti de uygun şekilde artırılır. Yüzme egzersiziyle oluşturulmuş 8 haftalık örnek bir orta şiddetli devamlı antrenman protokolü Tablo 4'te verilmiştir (Groussard & ark., 2019).

Tablo 4 Orta şiddetli devamlı antrenman protokolü

Hafta	**Gün**	**Süre**	**Yük (%vücut ağırlığı)**
1	5 gün/hafta	30 dk/gün	%0
2	5 gün/hafta	40 dk/gün	%0
3	5 gün/hafta	30 dk/gün	%1
4	5 gün/hafta	40 dk/gün	%1
5	5 gün/hafta	40 dk/gün	%2
6	5 gün/hafta	50 dk/gün	%2
7	5 gün/hafta	50 dk/gün	%3
8	5 gün/hafta	60 dk/gün	%3

Koşu bandında koşu egzersizi deney hayvanı çalışmalarında görece basitliği ve etkinliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanılan koşu bandı cihazlarında bant sayısı değişken olup koşu bantlarında birden fazla hayvan aynı anda koşabilir. Koşu bandında koşu egzersizleri; sabit veya giderek artan hızlarda, farklı eğimlerde ve sürelerde, sürekli bir şekilde veya aralıklı olarak gerçekleştirilebilir (Wang & ark., 2010). Koşu bandında koşu egzersizlerine deney hayvanlarının egzersize zorunlu katılımı söz konusudur. Bu durum stres yanıtına neden olabilir. Bu stres yanıtının azaltılması, hayvanların koşu bandının farklı ortamına alışması ve hayvanların koşu eğitiminin gerçekleştirilebilmesi için antrenman protokolüne başlamadan önceki haftalarda mutlaka koşu bandı deney hayvanlarına tanıtılmalı, hayvanlar yürüme ve düşük şiddetli koşu egzersizleriyle eğitilmelidir. Deney hayvanlarının koşuya motivasyonu için çoğu koşu bandı cihazında elektrik şoku veren bir mekanizma bulunmaktadır. Bu elektrik şokunun hayvanlarda stres yaratmayacak düzeylerde kullanılması kritik öneme sahiptir. Ayrıca egzersiz seansları sırasında meydana gelebilecek ayak yaralanmaları açısından dikkatli olunmalıdır.

Gönüllü koşu tekerleği egzersizi, deney hayvanlarında aerobik egzersiz uygulamalarında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, hayvanların kafeslerine bir koşu tekerleği konarak hayvanların gönüllü olarak bu tekerlekte koşması beklenir. Gönüllü egzersiz, zorlamalı egzersiz modellerine göre hayvanların daha doğal bir davranış sergilemelerini ve hayvanlarda oluşabilecek stres yanıtının düşük olmasını sağlar (De Bono & ark., 2006). Hayvanların tekerlekte geçirdiği süre ve koştuğu mesafe genellikle bir sensör yardımıyla ölçülür. Gönüllü koşu yapan kemirgenler günlük olarak birkaç kilometre koşabilir (örneğin, bir fare 5-10 km arasında koşabilir). Gönüllü koşu tekerleği egzersizi ile haftalar veya aylar boyunca süren kronik egzersiz çalışmaları yapılabilir. Bu

nedenle özellikle egzersizin kronik etkilerini araştırmak için uygun bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hayvanlara sürekli gözlem veya müdahale gerekmediği için uygulaması kolaydır. Ayrıca maliyet açısından da koşu bandına göre çok daha uygun bir yöntemdir. Bu avantajlarının yanında bazı önemli dezavantajları da bulunmaktadır. Bu dezavantajların en önemlisi oluşabilecek standardizasyon sorunlarıdır. Egzersiz süresi, yoğunluğu ve temposu hayvanın tercihine bağlıdır. Bu nedenle, farklı hayvanlar arasında egzersiz yoğunluğu ve süresi açısından ciddi farklılıklar olabilir. Daha kontrollü ve standardize çalışmalar için koşu bandı gibi alternatif modellerle birlikte kullanılabilir (Ke & ark., 2011).

Deney hayvanlarında yüzme egzersizi, hayvanlarda tüm vücut kaslarının çalıştığı ve aerobik egzersiz çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir egzersiz biçimidir. Yüzme egzersizi de koşu bandı egzersizi gibi zorunlu bir egzersiz yöntemidir. Dolayısıyla egzersiz süresi ve şiddeti araştırmacı tarafından kontrol edilebilir. Egzersizin şiddeti genellikle hayvanın vücuduna bağlanan ağırlıklar sayesinde değiştirilebilir. Koşu bandına göre daha ucuz ekipmanlarla uygulanabilir. Ayrıca koşu bandında bulunan ayak yaralanması riski yoktur. Kemirgenler doğuştan yüzme yeteneğine sahip olduklarından, hayvanlar zaten kendiliğinden motivasyona sahiptir (Suvrathan & ark., 2010). Dolayısıyla herhangi bir olumlu ya da olumsuz pekiştiriciye ihtiyaç yoktur. Ancak oluşabilecek stres yanıtlarını en aza indirmek için egzersiz protokolüne başlanmadan önceki haftalarda hayvanlar kısa süreli olarak suya bırakılmalı ve yüzmeye alışmaları sağlanmalıdır. Yüzme egzersizinin kullanılacak su tanklarında uygun düzenlemelerin yapılıp birçok hayvana aynı anda egzersiz yaptırılabilmesi gibi bir avantajı da söz konusudur. Ancak bu durumda her hayvan için yeterli yüzme alanı sağlanması gerekmektedir. Yetersiz alanda yaptırılan egzersiz stres yanıtını artırabilir. Egzersiz seansları sırasında hipoterminin önlenmesi

amacıyla mutlaka su sıcaklığı takip edilmelidir. Ayrıca egzersiz seansları arasında suyun temizliği yapılmalıdır. Hayvanın fizyolojik kapasitesine uygun süre ve yoğunlukta egzersizler uygulanmalıdır. Bunun üzerindeki uygulamalarda hayvanlarda boğulma riski ortaya çıkabilir (Suvrathan & ark., 2010).

Direnç antrenmanı modelleri

Direnç antrenmanları; kas kütlesi, gücü ve kuvvetinde artış sağlamak veya kas zayıflığını (atrofi) önlemek için çoğunlukla anaerobik egzersizlerden oluşan antrenmanlardır. Tekrar sırasında kaldırılabilecek maksimum ağırlık miktarını temsil eden 1 RM (repetition maximum) değeri, direnç antrenmanındaki egzersiz yoğunluğunun belirlenmesinde önemlidir (Hopp, 1993). Egzersiz şiddeti ve süresi, kas kütlesi ve kas kuvveti edinmede önemli bir rol oynar ancak direnç antrenmanı seansları arasındaki dinlenme aralığının da kas hipertrofisini veya güç kazanımını düzenlemede rol oynadığı bilinmektedir (Kraemer & Ratamess, 2004).

Dayanıklılık antrenmanlarındaki aerobik egzersizler gibi direnç antrenmanlarının da kognitif fonksiyonlarda gelişme ve diğer sağlık yararları sağlayabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Bherer & ark., 2013). Katabolik durumlar, yatağa bağımlı hastalıklar, ameliyat sonrası yatak istirahati veya yerçekimi eksikliği nedeniyle kaslarda atrofi görülebilmektedir. Direnç antrenmanlarının bu gibi durumlarda atrofiyi önlemedeki önemi bilinmektedir ancak altta yatan mekanizmaların ortaya konabilmesi için insanlardaki antrenmana benzeyen deney hayvanı direnç antrenmanı modellerinin geliştirilmesi son derece önemlidir (Lowe & Alway, 2002). Deney hayvanlarında uygulanan bazı direnç antrenmanı egzersizleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5 Deney hayvanlarında uygulanan bazı direnç antrenmanı egzersizleri

Egzersiz	**Özellik**
Ağırlık kaldırma	-Ölçülebilir niteliktedir. -Kas hipertrofisini incelemek için uygun bir modeldir. -Zorunlu egzersiz olduğundan stres yanıtı yüksek olabilir. -Özel ekipman gerektirir. -Motivasyon gerektirmesi nedeniyle pekiştirici ihtiyacı vardır.
Merdiven tırmanma	-Ağırlık kaldırma kadar stresli değildir. -Pekiştirici ihtiyacı düşüktür.
Elektrik stimülasyonu	-Ölçülebilir niteliktedir. -Motivasyon gerektirmez. Ancak kas kasılması fizyolojik değildir. -Cerrahi ve tekrarlayan anestezi uygulaması gerekir.
Kronik germe	-Motivasyon gerektirmez. -Cerrahi işlem gerektirmez.

Birçok hayvan direnç egzersizlerini kolayca yapamaz. Bu nedenle, hayvanları egzersize teşvik etmek için özel olarak tasarlanmış donanımlar, cerrahi müdahaleler ve bazı pekiştiriciler (örn. yiyecek yoksunluğu ve elektrik şoku) kullanılır. Deneysel tasarım oluşturulurken egzersiz motivasyonu için kullanılacak yöntemler iyi bir şekilde değerlendirilip oluşabilecek stres

yanıtlarını en düşük seviyede tutmak gerekmektedir (Krisan & ark., 2004). Ayrıca yaralanma riskini en düşük seviyede tutmak için kullanılacak ekipman ve yöntemlerin hayvana uygun şekilde tasarlanması gerekmektedir.

Ağırlık kaldırma egzersizlerinde sıklıkla kemirgenler için omuz askısı, ağırlık kemeri ya da ağırlık yeleği gibi ekipmanlar kullanılmaktadır. Bu ekipmanlarla birlikte hayvanın tekrarlayan şekilde dik konuma gelmesiyle insanlardaki ağırlık kaldırma egzersizlerine benzer bir egzersiz modeli oluşturulmaktadır. Ağırlık kaldırma egzersizi protokolleri değişkemlik göstermektedir, ancak gözlemlenen sonuç, arka bacak kaslarının yaklaşık %20'lik hipertrofisidir (Cassilhas & ark., 2013). Bu direnç antrenmanı modelinin en büyük dezavantajı, hayvanları egzersizi yapmaya motive etmek için elektrik şoku gibi zararlı uyaranların kullanılmasıdır (Lowe & Alway, 2002). Ağırlığı doğru bir şekilde yüklemek için egzersizleri uygulamadan önce 1 RM mutlaka ölçülmelidir. Hayvanları kaldırabileceğinden yüksek ağırlıklara maruz bırakmak yaralanmalara ve stres yanıtlarına neden olabilir. Ağırlık ekipmanlarıyla birlikte arka ayak üzerinde dik konuma gelme şeklindeki model dışında bir ağırlıklı kaldıracın olduğu özel ekipmanlar sayesinde kemirgenin ön bacaklarıyla ağırlığı çekeceği şekilde bazı modeller de geliştirilmiştir (Nicastro & ark., 2012). Ancak bu modelde de strese neden olabilecek elektrik şoku gibi bazı pekiştiriciler kullanılmaktadır.

Merdiven tırmanma egzersizi, deney hayvanlarında direnç antrenmanlarını modellemek için kullanılan popüler bir yöntemdir. Bu yöntem, genellikle hayvanların yük taşırken bir merdivene tırmanması şeklinde gerçekleşir. Genellikle 80-120 cm uzunluğunda, 70-90 derece eğimli bir merdiven kullanılır. Merdivenin tepesinde hayvanın dinlenebileceği bir platform bulunur. Merdivenin basamak yüksekliği hayvanın boyutuna uygun

olmalıdır. Kuyruğa bağlanan küçük ağırlıklar, genellikle hayvanın vücut ağırlığının belirli bir yüzdesi olarak hesaplanır ve bu ağırlık zamanla hayvan güçlendikçe kademeli olarak artırılır. Tırmanma sayısı ve tekrarı hayvanın kondisyonuna göre belirlenir. Hayvana kapasitesinin üzerinde yük taşımaya zorlamak stres yanıtlarına ve yaralanmalara neden olabilir. Merdiven tırmanma ile; gastroknemius, flexor digitorum longus ve plantaris kaslarında hipertrofi oluştuğu gösterilmiştir (Cassilhas & ark., 2013). Kemirgenlerin merdivene alışma döneminde olumlu (ödül) veya olumsuz (elektrik şoku) pekiştiricler kullanılabilse de iyi bir alışma dönemi geçiren hayvanlar antrenman protokolü başladıktan sonra genellikle bu egzersize iyi uyum gösterirler. Pekiştirici kullanımına gerek kalmaz ve hayvanlar için ağırlık kaldırma egzersizlerine göre daha az stres yanıtı oluşturur (Sanches & ark., 2013).

Elektriksel stimülasyon ile kaslara elektrik akımı uygulanarak, sinirlerin uyarılması ve kas kasılmalarının tetiklenmesi sağlanır. Stimülasyon doğrudan bir sinire (örneğin, siyatik sinir) veya hedef kas grubuna uygulanabilir. Cerrahi yöntemler ile belirli kas ya da kas gruplarına yerleştirilen elektrotlar ile elektriksel uyarılar verilir. Bu sayede belirli kasları tek taraflı ya da çift taraflı olarak çalıştırabilme imkanı sunar (Song & ark., 2012). Elektriksel stimülasyonun parametreleri (voltaj, frekans, süre) kontrol edilebilir, böylece sonuçlar arasında tutarlılık sağlanır. Tekrarlayan stimülasyonlarla; kas dayanıklılığı, gücü ve hipertrofisi üzerinde çalışılabilir. Hayvanın aktif katılımı gerekmeden kas egzersizi yapılabilir yani motivasyon için çeşitli pekiştiriciler gerektirmeyen bir yöntemdir. Bu yöntemde elektrik stimülasyonu uygulaması hayvan anestezi altındayken yapılır. Bu nedenle tekrarlayan uygulamalar için tekrarlayan anestezi gereksinimi söz konusudur. Bu durum hayvanın bazı fizyolojik özelliklerinde değişime neden olabilir ve stres yanıtı gelişebilir (Musch & ark., 1989). Ayrıca

elektriksel stimülasyon ile sağlanan kas kasılması doğal bir kas kasılması olmadığı için bazı adaptasyonlar gerçek hayatta oluşan egzersiz etkilerinden farklı olabilir. Elektriksel stimülasyon doku hasarlarına neden olabileceğinden uygulama prosedürü titizlikle hazırlanmalı ve uygulanmalıdır.

Bir kası pasif olarak gerilmiş bir pozisyonda tutmak insanlarda (Antonio & Gonyea, 1993) ve hayvanlarda (Lowe & Alway, 2002) hipertrofiye neden olur. Kronik germe modelinde arka ayaklar günün belirli sürelerinde plantar ya da dorsal fleksiyonda sabitlenir. Buna bağlı olarak dorsifleksör ya da plantar fleksör kaslarının boyu uzatılarak gerilir. Kronik germe modelinde de elektrik stimülasyonunda olduğu gibi aktif bir egzersiz durumu söz konusu değildir ve hayvan motivasyonuna ihtiyaç yoktur. Cerrahi gerektirmeyen, basit ekipmanlarla uygulanabilen, unilateral ya da bilateral hipertrofi sağlanabilen ve aynı anda birden çok hayvana uygulanabilen bir yöntemdir (Lowe & Alway, 2002).

Hayvanların aktif katılımını gerektiren ağırlık kaldırma ve merdiven tırmanma antrenmanlarına ek olarak bazı farklı yöntemler de geliştirilmiştir. Örneğin bir koşu bandında hayvana ağırlık bağlanarak hayvanın bu yükü taşımasıyla gerçekleştirilen direnç egzersizi gibi metotlar da mevcuttur (de Salles & ark., 2009). Hayvanların pasif katılımını gerektiren elektrik stimülasyonu ve kronik germe metoduna ek olarak vasküler oklüzyon yöntemi de kullanılmaktadır. Bu yöntemde kasın çalıştığı bölgedeki venöz kan dönüşü kısmen veya tamamen engellenir. Bu durum, çalışılan kasta metabolik stresin artmasına ve kas hücrelerinde adaptif değişikliklerin tetiklenmesine neden olur (Kawada & Ishii, 2005).

Sınırlılıklar ve öneriler

Hayvan egzersiz protokolleri araştırma hedeflerine ulaşmak için iyi tasarlanmalıdır. Bu nedenle; çevresel faktörler (sıcaklık ve

nem), egzersiz yoğunluğu, cinsiyet ve yaş gibi egzersiz performansını etkileyen birçok faktör dikkate alınmalıdır (Coimbra & ark., 2008). Çoğu hayvan çalışmasında, dişiler ve erkekler bir egzersize verilen yanıtın derecesi bakımından farklılık göstermektedir. Bu nedenle, belirli bir egzersiz uygulamasının sonuçları her iki cinsiyet için genelleştirilemez (Foryst-Ludwig & Kintscher, 2013).

Hayvanın egzersiz yapma isteksizliğinden veya bir egzersiz seansının erken sonlandırılmasından kaynaklanan yetersiz bir performans, deney sonuçlarını belirgin şekilde etkileyebilir. Bu nedenle, egzersiz tabanlı çalışmalarda deneysel tasarım planlanırken katı dışlama kriterlerinin (örneğin, koşu bandında koşmayan) dikkate alınması gerekir. Ayrıca hayvanların verilen egzersize katılmayı reddetme ve işbirliği yapmama durumunu en aza indirmek için bir egzersiz çalışmasına başlamadan önce hayvanlar verilecek egzersiz biçimlerine aşina olmalıdır. Bu nedenle mutlaka antrenman protokolüne başlamadan önce hayvanlar egzersiz düzenekleriyle tanıştırılmalı ve düşük şiddette egzersizlerle egzersiz biçimine adapte edilmelidir (Kregel & ark., 2006). Hayvanların egzersize adaptasyonunu ve motivasyonunu etkileyen başka bir önemli değişken ise hayvanlar üzerinde oluşturulan hastalık modelleridir. Çeşitli hastalık modellerinde hayvanların egzersiz kapasitesi düşebilir. Dolayısıyla antrenman protokolleri oluşturulurken bu durum mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Son olarak, araştırmacılar egzersiz çalışmalarını çoğunlukla gün içinde aydınlık koşullarda yapmaktadır. Ancak kemirgenlerin karanlıkta aktif (noktürnal) hayvanlardır. Bu durumun, hayvanların egzersize olan isteksizliğine ve adaptasyon sorunlarına neden olabileceği dikkate alınmalıdır.

Deney hayvanları ile yapılan egzersiz araştırmalarının bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmalarda hayvanlar gruplanırken

genelde antrene olacak gruplar ve sedanter kontrol grupları oluşturulmaktadır. Bu durum hayvanların iki aşırı fiziksel aktivite türünü temsil etmesine yol açmaktadır. Ancak insan popülasyonunda bu derecede keskin farklılıklar bulunmaz. Bunun dışında, çeşitli antrenman protokollerinde kullanılan farklı aparatlar nedeniyle aynı egzersiz tiplerinde bile hayvan çalışmalarında önemli varyasyonlar gözlemlenir. Ayrıca çalışmalarda fiziksel egzersizin çeşitli özelliklerinin tanımında ve kontrolünde tutarlılık olmaması egzersiz sonuçlarının tartışmalı yorumlarına yol açabilir. Bu durumlar belirli bir standardizasyon oluşturma konusunda önemli sınırlılıklar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Deney hayvanlarının egzersiz uygulamalarında hayvanın işbirliği, refahı ve protokollere adaptasyonu için bazı öneriler Tablo 6'da maddeler halinde özetlenmiştir.

Tablo 6 Öneriler

• Dehidratasyon önlenmelidir.
• Beslenme ve kilo takibi yapılmalıdır.
• Antrenman öncesi alıştırma yapılmalıdır.
• Egzersiz öncesi ısınma yapılmalıdır.
• Egzersiz sonrası soğutma yapılmalıdır.
• Ortam sıcaklığı ve nemi uygun şekilde ayarlanmalıdır.
• Egzersiz zamanı uygun şekilde düzenlenmelidir.

Egzersiz çalışmalarında deney hayvanlarının su ihtiyacı artabilir. Hayvan refahı ve hayvanların egzersize olan motivasyonunu yüksek tutmak için mutlaka yeterince suya ve besine ulaşabildiğinden emin olmak gerekir (Zoorob ve ark., 2013). Daha önce bahsedildiği gibi hayvanlar antrenman programına başlamadan önce mutlaka egzersizin yapılacağı odaya ve düzeneklere

alıştırılmalıdır. Bu yapılmadığı takdirde hayvanlardan egzersize uyum açısından yeterli verim alınamayacaktır. Egzersiz öncesi ısınma ve egzersiz bitiminde soğutma için mutlaka düşük şiddetli kısa süreli egzersizler programa dâhil edilmelidir. Bu şekilde hem hayvanların egzersize adaptasyonu gelişir hem de çeşitli yaralanmaların önüne geçilmiş olur. Son olarak, ortam şartlarının optimal düzeyde tutulması sağlanmalıdır. Çok soğuk ya da sıcak, ışıklandırması uygun olmayan, gürültülü ve yüksek nemli ortamlar hayvanlarda stres yanıtlarına neden olabilir.

Sonuç

Deney hayvanlarında egzersiz çalışmaları; kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler sağlık, metabolizma, nörolojik bozukluklar ve daha birçok alan hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Koşu bandı, yüzme ve ağırlık kaldırma gibi yöntemler, her biri kendi avantajları ve sınırlamaları ile farklı araştırma sorularına yanıt verebilecek şekilde uyarlanabilmektedir. Bu çalışmalar, hem temel bilimlerde fizyolojik mekanizmaları anlama hem de translasyonel araştırmalarda insan sağlığına katkı sağlama açısından önemli veriler sağlamaktadır.

Yöntemlerin standardizasyonu, hayvan refahının korunması ve etik kurallara uyumun sağlanması kritik öneme sahiptir. Egzersizin moleküler ve genetik düzeydeki etkilerini anlamaya yönelik araştırmalar, tedavi ve rehabilitasyon stratejilerinin geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır.

KAYNAKÇA

Seo, D. Y., Lee, S. R., Kim, N., Ko, K. S., Rhee, B. D., & Han, J. (2014). Humanized animal exercise model for clinical implication. Pflugers Archiv : European journal of physiology, 466(9), 1673–1687. https://doi.org/10.1007/s00424-014-1496-0

Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: What kind? How much? How intense? On top of what? Annu Rev Public Health. 2011;32:349-65. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101151. PMID: 21128761.

Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc. 2011 Jul;43(7):1334-59. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213fefb. PMID: 21694556.

Kregel KC, Allen DL, Booth FW, Fleshner MR, Henriksen EJ, Musch TI, O'Leary DS, Parks CM, Poole DC, Ra'anan AW, Sheriff DD, Sturek MS, Toth LA (2006) Resource Book for the design of animal exercise protocols. American Physiological Society (APS), Bethesda

Allen DL, Harrison BC, Leinwand LA (2002) Molecular and genetic approaches to studying exercise performance and adaptation. Exerc Sport Sci Rev 30(3):99–105

Koch LG, Pollott GE, Britton SL (2013) Selectively bred rat model system for low and high response to exercise training. Physiol Genomics 45(14):606–614

Hasenfuss G (1998) Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. Cardiovasc Res 39(1):60–76

Helmreich DL, Parfitt DB, Lu XY, Akil H, Watson SJ (2005) Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. Neuroendocrinology 81(3):183–192

Ke Z, Yip SP, Li L, Zheng XX, Tam WK, Tong KY (2011) The effects of voluntary, involuntary, and forced exercises on motor recovery in a stroke rat model. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2011:8223–8226

Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ (2010) Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. Physiol Res 59(5):633–644

Groussard, C., Maillard, F., Vazeille, E., Barnich, N., Sirvent, P., Otero, Y. F., Combaret, L., Madeuf, E., Sourdrille, A., Delcros, G., Etienne, M., Teixeira, A., Sauvanet, P., Pialoux, V., & Boisseau, N. (2019). Tissue-Specific Oxidative Stress Modulation by Exercise: A Comparison between MICT and HIIT in an Obese Rat Model. Oxidative medicine and cellular longevity, 2019, 1965364. https://doi.org/10.1155/2019/1965364

De Bono, J. P., Adlam, D., Paterson, D. J., & Channon, K. M. (2006). Novel quantitative phenotypes of exercise training in mouse models. American journal of physiology. Regulatory, integrative and

comparative physiology, 290(4), R926–R934. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00694.2005

Suvrathan, A., Tomar, A., & Chattarji, S. (2010). Effects of chronic and acute stress on rat behaviour in the forced-swim test. Stress (Amsterdam, Netherlands), 13(6), 533–540. https://doi.org/10.3109/10253890.2010.489978

Hopp JF (1993) Effects of age and resistance training on skeletal muscle: a review. Phys Ther 73(6):361–373

Kraemer WJ, Ratamess NA (2004) Fundamentals of resistance training: Progression and exercise prescription. Med Sci Sports Exerc 36(4):674–688

Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T (2013) A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. J Aging Res 2013:657508

Lowe DA, Alway SE (2002) Animal models for inducing muscle hypertrophy: are they relevant for clinical applications in humans? J Orthop Sports Phys Ther 32(2):36–43

Krisan AD, Collins DE, Crain AM, Kwong CC, Singh MK, Bernard JR, Yaspelkis BB 3rd (2004) Resistance training enhances components of the insulin signaling cascade in normal and high-fat-fed rodent skeletal muscle. J Appl Physiol (1985) 96(5):1691–1700

Cassilhas RC, Reis IT, Venâncio D, Fernandes J, Tufik S, de Mello MT (2013) Animal model for progressive resistance exercise: a detailed description of model and its implications for basic research in exercise. Motriz, Rio Claro 19(1):178–184

Nicastro H, Zanchi NE, da Luz CR, Chaves DF, Lancha AH Jr (2012) An experimental model for resistance exercise in rodents. J Biomed Biotechnol 2012:457065

Sanches IC, Conti FF, Sartori M, Irigoyen MC, De Angelis K (2013) Standardization of resistance exercise training: Effects in diabetic ovariectomized rats. Int J Sports Med 68:1495–501

Musch TI, Warfel BS, Moore RL, Larach DR (1989) Anesthetic effects on liver and muscle glycogen concentrations: Rest and postexercise. J Appl Physiol (1985) 66(6):2895–2900

Song Y, Forsgren S, Yu J, Lorentzon R, Stal PS (2012) Effects on contralateral muscles after unilateral electrical muscle stimulation and exercise. PLoS One 7(12):e52230

Antonio J, Gonyea WJ (1993) Progressive stretch overload of skeletal muscle results in hypertrophy before hyperplasia. J Appl Physiol (1985) 75(3):1263–1271

de Salles BF, Simao R, Miranda F, Novaes Jda S, Lemos A, Willardson JM (2009) Rest interval between sets in strength training. Sports Med 39(9):765–777

Kawada S, Ishii N (2005) Skeletal muscle hypertrophy after chronic restriction of venous blood flow in rats. Med Sci Sports Exerc 37(7):1144–1150

Coimbra R, Sanchez LS, Potenza JM, Rossoni LV, Amaral SL, Michelini LC (2008) Is gender crucial for cardiovascular adjustments induced by exercise training in female spontaneously hypertensive rats? Hypertension 52(3):514–521

Foryst-Ludwig A, Kintscher U (2013) Sex differences in exercise-induced cardiac hypertrophy. Pflugers Arch 465(5):731–737

Zoorob R, Parrish ME, O'Hara H, Kalliny M (2013) Sports nutrition needs: Before, during, and after exercise. Prim Care 40(2):475–486

BÖLÜM VII

Pı3k/Akt/Mtor Yolağı Ve Patofizyolojik Rolleri

Fatih YULAK
Mustafa ERGÜL

PI3K/AKT/mTOR YOLAĞI

GİRİŞ

Fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K) 1985 yılında keşfedildi ve daha önce bilinmeyen bir fosfoinozitid kinaz olarak tanımlandı. Onlarca yıllık araştırmalardan sonra, PI3K/AKT yolu, çoklu işlevleri nedeniyle hala incelenmeye değerdir. PI3K/AKT sinyalizasyonu, organizmanın büyümesi ve glikoz dengesi, lipid metabolizması, protein sentezi ve hücre çoğalması ve hayatta kalması gibi kritik hücresel süreçler sırasında büyüme faktörü sinyallerini aracılık ederek hücresel fizyolojide önemli bir rol oynar. AKT ve mTOR bu yolağın asıl proteinleridir ve serin treonin kinaz grubuna girerler.

PI3K ailesi, inozitol 3-OH zincirini fosforilleyen lipit kinazlardır. Sınıf I PI3K ailesi bir heterodimer yapısına sahiptir ve altsınıf IA (PI3Kα, β, δ, γ) ve altsınıf IB olmak üzere iki gruba ayrılır.

Altsınıf IA, tirozin kinazlar tarafından indüklenirken, altsınıf IB (PI3Kγ) G protein bağlı reseptörler aracılığıyla uyarılır(Fruman et al., 1998). Büyüme faktörleri, tirozin kinaz reseptörlerini aktive ederek tirozin kalıntılarının otofosforilasyonuna yol açar. Bu fosforilasyon, PI3K'nın hücre membranından içeriye girmesini tetikler(Curigliano & Shah, 2019). PI3K aktivitesinin düzenlenmesinde ise PTEN adlı bir fosfataz görev alır ve bu molekül, PI3K yolunun aktivasyonunu engelleyerek fizyolojik bir negatif düzenleyici olarak işlev görür (Zhao et al., 2017).

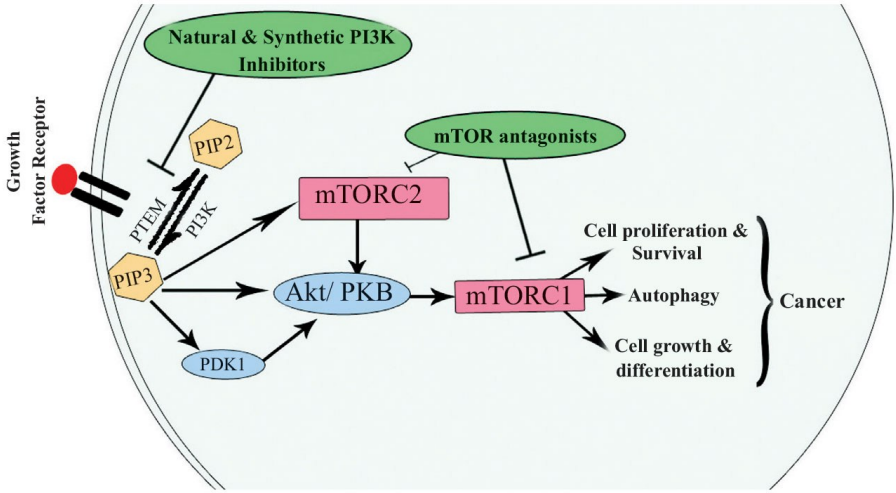
Sınıf IA'nın dört alt birimi (α, β, δ ve γ), PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun işlevlerinde önemli rol oynar ve altbirimlerin dokulardaki dağılımları farklılık gösterir. PI3Kα, çeşitli dokularda üretildikten sonra salgılanır ve anjiogenez gibi süreçlerin yanı sıra glikoz düzeylerinin düzenlenmesinde de görev alır. PI3Kβ ise birçok dokuda bulunur ve özellikle makrofajlar ile nötrofillerde reaktif oksijen türlerinin üretiminde rol oynayarak fagositozda etkili olur. Ayrıca, trombositlerde aktive olarak tromboz gelişimine neden olabilir. PI3Kδ ve PI3Kγ ise lökositlerde yer alır ve inflamatuar hastalıklar ile otoimmün hastalıkların patogenezinde etkili olabilir.

AKT kinaz, AMP/GMP kinaz ve protein kinaz C ile ilişkili kinaz ailesine aittir(Kumar & Madison, 2005). Normal bir hücrede mTOR'un aktivasyonu, çeşitli pozitif ve negatif düzenleyiciler tarafından kontrol edilir. Pozitif düzenleyiciler, PI3K/AKT yoluyla mTOR'a sinyal gönderir; bunların çoğu büyüme faktörleridir. En önemli negatif düzenleyici ise PTEN'dir. Ayrıca, tüberosklerozis kompleksi 1 ve 2 (TSC1 ve TSC2) de negatif düzenleyiciler arasında yer alır. mTOR'un aktivitesi, mTORC1 ve mTORC2 olmak üzere iki farklı kompleks tarafından kontrol edilir. mTORC1, rapamisine en duyarlı kompleks olup, mTOR inhibitörlerinin ana hedefidir ve protein sentezi ile hücre büyümesinde kritik bir rol oynar. mTORC2 ise rapamisine karşı daha az duyarlıdır ve görevleri net bir şekilde

anlaşılmamıştır. Ancak, bilinen işlevlerinden biri AKT'yi aktive ederek hücre bölünmesi ve hayatta kalmasına katkıda bulunmasıdır.

PI3K/AKT/mTOR YOLAĞI ve KANSER

PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu, tüm yüksek ökaryotik hücrelerde bulunan ve dış uyaranlara yanıt olarak hücrenin hayatta kalmasını, büyümesini ve çoğalmasını destekleyen oldukça korunmuş bir ana transdüksiyon ağıdır(Tian et al., 2023). PI3K/Akt/mTOR yolağının anormal aktivasyonu kanser sebep olduğu ve kanserin ilerlemesine neden olduğu bilinmektedir(Lee et al., 2019). Bu yoldaki anormallikler tümörlerin yaklaşık %50'sinde görülür ve insan kanserinde en sık aktive olan yoldur(Yuan et al., 2023). Ek olarak, kanserdeki PI3K/Akt/mTOR yolağının hiperaktivasyonu sıklıkla tedavi direncinin gelişimini destekler(Zhu et al., 2022). Bu yolağın birçok bileşeninin anormal ekspresyonu veya mutasyonunun insan onkogenezi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. PI3K'nin aktive olması, p70S6K, siklin D1, β-katenin, E-cadherin, Bcl-2/Bax gibi tümör gelişimiyle ilişkili birçok proteinin düzenlenmesine yol açar. Bu proteinler arasında p70S6K, PI3K/Akt/mTOR yolu tarafından kontrol edilen ve hücrelerin büyüme, hayatta kalma ve epitelyal-mezenkimal geçiş süreçlerinde rol oynayan bir mTOR substratıdır. Aktif Akt, Bcl-2 ailesinin proapoptotik proteinlerini inhibe ederek hücrelerin büyümesini ve hayatta kalmasını teşvik eder. mTOR, Akt'nin aktivasyonu ile uyarılabilen bir serin/treonin kinazdır ve gen transkripsiyonu ve protein senteziyle ilgilidir(şekil 1). Akt ve mTOR'un birçok kanserde yüksek seviyelerde ekspresyon gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu nedenle, PI3K/Akt/mTOR yolunun inhibe edilmesi, kanser tedavisinde etkili olabilir ve kemoterapi ve radyoterapiye karşı duyarlılığı artırabilir.



Şekil 1. PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu ve kanser(Narayanankutty, 2019).

PI3K/AKT/mTOR YOLAĞI ve NÖROLOJİK HASTALIKLAR

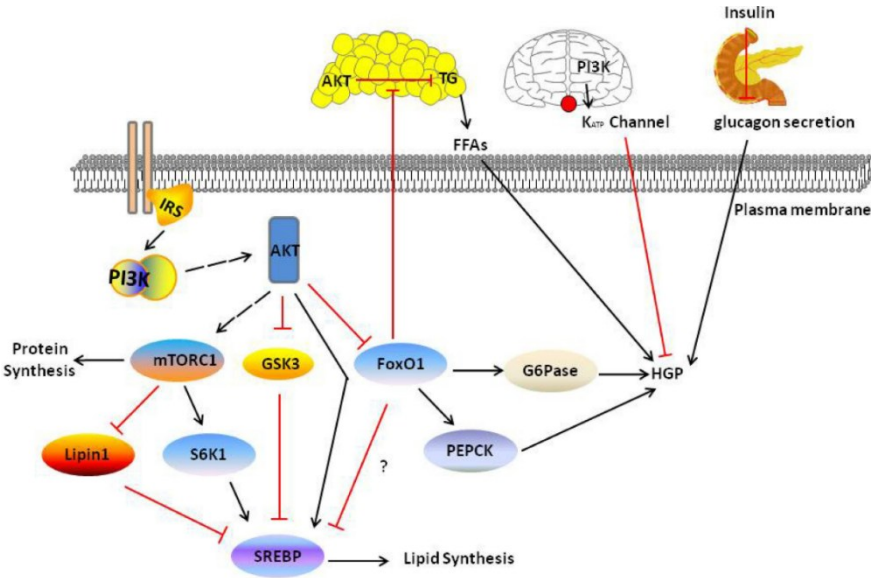
PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu merkezi sinir sisteminde çeşitli roller oynar ve özellikle beyin gelişiminde nöritlerin (dendritlerin ve aksonların) uzamasını destekler(Jin et al., 2012). Beyinden türetilen nörotrofik faktör proteini (BDNF) veya sürekli aktif AKT veya PI3K tarafından PI3K/AKT/mTOR'un aktivasyonu, dendritlerin uzunluğunu ve karmaşıklığını artırır(Jaworski et al., 2005). PI3K/AKT/mTOR yolunun hiperaktivitesi makrosefali, dendrit ve akson hipertrofisi ve davranışsal değişiklikler üretir. Ancak, mTOR veya protein bileşenlerinin kaybı telensefalon oluşumunda kusurlara neden olur ve embriyolar doğumdan önce ölür. mTORC1'in farelerde CNS gelişimi ve farelerin yaşayabilirliğinde önemli bir rolü olduğu görünmektedir, mTORC2'nin ise beyin gelişimi sırasında nöronal boyut ve morfolojinin ilerlemesinde önemli bir rolü vardır. Beyin yapısının

gelişimindeki rolünün yanı sıra, PI3K/AKT/mTOR yolu beyindeki sinaptik plastisiteyi, özellikle de hipokampüste düzenler. Dahası, mTORC1 dendritlerde lokalizedir ve PI3K aracılığıyla BDNF tedavisiyle sinaptik translasyonel aktiviteyi düzenler(Takei et al., 2004). Metabotropik glutamat reseptörlerinin bir agonisti tarafından hafıza indüksiyonuyla ilgili bir elektrofizyolojik parametre olan uzun süreli depresyonun (LTD) indüksiyonu, hipokampüsün CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerde translasyonel aktiviteyle ilgili PI3K/AKT/mTOR aktivitesini artırır(Banko et al., 2006). Ancak, LTD'nin potasyum klorür veya Nmetil-D-aspartat (NMDA) ile hipokampal piramidal nöron kültürlerinde indüksiyonu, PI3K/AKT/mTOR aktivitesinin baskılanması yoluyla AMPA reseptörlerinin (AMPAR'lar) otofajik bozunumu ile ilişkilidir(Shehata et al., 2012). Bu nedenle, sinaptik iletim ve plastisitede otofaji katılımındaki farklılıklar, reseptörün türüne bağlı olabilir ve dolayısıyla PI3K/AKT/mTOR yolağının katılımı, tetiklenen uyaran türüne göre belirlenebilir ve bunun tersi de geçerli olabilir; PI3K/AKT/mTOR yolağının aktivitesi sinaptik iletimi düzenleyebilir. Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıkaların patofizyolojisinde PI3K/AKT/mTOR yolağının anormal aktivitesi rol oynamaktadır(O'Neill, 2013).

PI3K/AKT/mTOR YOLAĞI ve DİYABET, OBEZİTE İLİŞKİSİ

Obezite ve tip 2 diabetes mellitus, birden fazla organı etkileyen ve hiperglisemi ile karakterize edilen karmaşık metabolik hastalıklardır. PI3K/AKT sinyal yolu, özellikleri nedeniyle normal metabolizma için gereklidir ve dengesizliği obezite ve tip 2 diabetes mellitus gelişimine yol açar. Vücudun çeşitli dokularında PI3K/AKT yolağının zarar görmesi, insülin direnci sonucu obezite ve tip 2 diyabet oluşumuna yol açarken, insülin direnci de PI3K/AKT yolağının çalışmasını kötüleştirerek kısır bir döngü oluşturuyor.

AKT, glikoz ve lipit metabolizmasını düzenler. Başlıca insüline yanıt veren dokularda ifade edilen aktive edilmiş AKT2, glikoz taşıyıcısı 4'ün (GLUT4) translasyonunu destekler. AKT'nin doğrudan hedefi ise TBC1D1 olarak da bilinen bir substrattır. Hücre içi bölmelerde AKT, heksokinazı uyararak glikozu glikoz 6-fosfata dönüştürür. AKT, glikoliz yoluyla hücresel enerji üretmek için glikoliz Glikoz 6-fosfat ve glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3) ile iki işlemi düzenler ve glikojen üretimini inhibe ederek destekler(Manning & Cantley, 2007). FoxO proteinleri, özellikle FoxO1, AKT'nin başlıca hedefi olup, vücuttaki enerji dengesini etkiler 31. FoxO1 ve peroksisom proliferatörle aktive edilen reseptör-koaktivatör 1α (PGC1α), glukoneogenezi ve yağ asidi oksidasyonunu artırmak için gen ekspresyonunu koordineli bir şekilde düzenler. Ayrıca FoxO1, fosfoenol piruvat karboksikinaz ve glukoz-6-fosfataz geninin ekspresyonunu artırır ve glukoneogenezi tetikler(Webb & Brunet, 2014). AKT doğrudan FoxO1'i inhibe ederek glukoz seviyelerini azaltır(Kousteni, 2012), FoxO1 aynı anda AKT'yi uyararak enerji sentezini artırır ve lipidlerin ve proteinlerin üretimini azaltmak için mTOR kompleks 1'i (mTORC1) inhibe eder. Son olarak GSK3, glikojen sentezini destekleyen glikojen sentazı (GS) inhibe eder. AKT, GSK3'ün fosforilasyonu yoluyla GSK3 üzerinde inhibitör bir etki gösterir. AKT, lipid metabolizmasını düzenleyerek kolesterol ve yağ asidi birikimini artıran SREBP-1c, SREBP-1a ve SREBP-2 gibi sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler (SREBP) üzerinden etkisini gösterir (şekil 2)(Hay, 2011). Bu nedenle PI3K/AKT, FoxO1 ve GSK-3 aracılığıyla glikoz metabolizmasını, mTORC1 ve SREBP aracılığıyla da lipid metabolizmasını düzenler.



Şekil 2. PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu ve obezite(Huang et al., 2018)

PI3K/AKT/mTOR YOLAĞI ve KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Normal PI3K/AKT yolu, hücre göçü, translasyonel yanıt ve hücrenin hayatta kalması dahil olmak üzere temel hücresel süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar. Bu nedenle, hücresel metabolizmayı, vasküler homeostazı ve trombojenik süreçleri düzenleyebilir (Eisenreich & Rauch, 2011). Buna göre, PI3K/AKT yolu, kardiyomiyositlerin işlevinin ve boyutlarının ve sağkalımının düzenlenmesinde merkezi rollere sahiptir. Dahası, bu yol bağışıklık hücrelerinin aktivitesini düzenleyebilir. Bu nedenle, bu yol miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, kardiyak hipertrofi, kardiyomiyopati ve toksinlerle indüklenen kardiyak hasarın patoetiyolojisine katıldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu alanda yürütülen araştırmaların çoğu, bu yolun miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı ve miyokard infarktüsünün

patoetiyolojisindeki etkisini değerlendirerek PI3K/AKT yolunun etkilerinin modülasyonu için çeşitli hedefler ortaya koymuştur.

Özellikle, PI3K/AKT yolu kardiyak fibroziste önemli bir role sahiptir. Kardiyak fibroblastlardaki patojenik süreçler sırasında kardiyomiyositlerdeki değişiklikler, kollajen I/III'ün anormal oranı ve ekstraselüler matrisin orantısız sentezi ve birikimi bu yoldan etkilenir. Bu süreç, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi birçok kardiyak bozuklukta meydana gelen ortak bir patolojik değişikliktir. PI3K/AKT sinyallemesinin bu süreçler yolundaki rolü, hücre sağ kalımı, apoptoz, büyüme ve kardiyak hücrelerin kasılmasının düzenlenmesi yoluyla uygulanır. PI3K/AKT, aterosklerotik plakların oluşumu ve yırtılmasıyla başlayan ateroskleroza yol açan patolojik süreçlerde temel bir role sahiptir. Hematopoietik hücrelerde aşırı ifade edilen PI3K'nın PI3Kγ izoformu, ateroskleroz sırasında inflamasyonun indüklenmesinde özel bir role sahiptir. IFNγ, TGFβ ve TNF-a gibi bir dizi aterojenik uyaran da PI3K/AKT sinyallemesini aktive edebilir(Morello et al., 2009). Ateroskleroz gelişimi ayrıca PI3K/AKT yoluyla vasküler düz kas hücrelerinin göçünün modülasyonu, trombositlerin yapışması ve inflamatuar moleküllerin ekspresyonu yoluyla etkilenebilir(Wang et al., 2011).

SONUÇ

PI3K/AKT/mTOR yolağı birçok fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli roller almaktadır. Bu yolağın derinlemesine incelenmesi ve araştırılması birçok hayati sürecin patofizyolojisinin gün yüzüne çıkmasına olanak sağlayacaktır. Dahası bu yolak üzerinden geliştirilecek tedavi seçenekleri ile birçok hastalığın tedavisi için umut oluşacaktır.

KAYNAKLAR

Banko, J. L., Hou, L., Poulin, F., Sonenberg, N., & Klann, E. (2006). Regulation of eukaryotic initiation factor 4E by converging signaling pathways during metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression. *Journal of Neuroscience*, *26*(8), 2167 – 2173. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5196-05.2006

Curigliano, G., & Shah, R. R. (2019). *Safety and Tolerability of Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Inhibitors in Oncology*. *42*, 247–262. https://doi.org/10.1007/s40264-018-0778-4

Eisenreich, A., & Rauch, U. (2011). PI3K inhibitors in cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapeutics*, *29*(1), 29–36. https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00206.x

Fruman, D. A., Meyers, R. E., & Cantley, L. C. (1998). Phosphoinositide kinases. In *Annual Review of Biochemistry* (Vol. 67, pp. 481–507). Annu Rev Biochem. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.481

Hay, N. (2011). Interplay between FOXO, TOR, and Akt. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1813*(11), 1965–1970. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.03.013

Huang, X., Liu, G., Guo, J., & Su, Z. (2018). The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *International Journal of Biological Sciences*, *14*(11), 1483–1496. https://doi.org/10.7150/ijbs.27173

Jaworski, J., Spangler, S., Seeburg, D. P., Hoogenraad, C. C., & Sheng, M. (2005). Control of dendritic arborization by the phosphoinositide-3′-kinase- Akt-mammalian target of rapamycin

pathway. *Journal of Neuroscience*, *25*(49), 11300 – 11312. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2270-05.2005

Jin, Y., Sui, H., Dong, Y., Ding, Q., Qu, W., Yu, S., & Jin, Y. (2012). Atorvastatin enhances neurite outgrowth in cortical neurons in vitro via up-regulating the Akt/mTOR and Akt/GSK-3β signaling pathways. *Acta Pharmacologica Sinica*, *33*(7), 861–872. https://doi.org/10.1038/aps.2012.59

Kousteni, S. (2012). FoxO1, the transcriptional chief of staff of energy metabolism. *Bone*, *50*(2), 437–443. https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.06.034

Kumar, C. C., & Madison, V. (2005). AKT crystal structure and AKT-specific inhibitors. *Oncogene*, *24*(50), 7493–7501. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209087

Lee, J. H., Kim, C., Um, J.-Y., Sethi, G., & Ahn, K. S. (2019). Casticin-Induced Inhibition of Cell Growth and Survival Are Mediated through the Dual Modulation of Akt/mTOR Signaling Cascade. *Cancers*, *11*(2). https://doi.org/10.3390/cancers11020254

Manning, B. D., & Cantley, L. C. (2007). AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*, *129*(7), 1261–1274. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.009

Morello, F., Perino, A., & Hirsch, E. (2009). Phosphoinositide 3-kinase signalling in the vascular system. *Cardiovascular Research*, *82*(2), 261–271. https://doi.org/10.1093/cvr/cvn325

Narayanankutty, A. (2019). PI3K/ Akt/ mTOR Pathway as a Therapeutic Target for Colorectal Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Evidence. *Current Drug Targets*, *20*(12), 1217–1226. https://doi.org/10.2174/1389450120666190618123846

O'Neill, C. (2013). PI3-kinase/Akt/mTOR signaling: Impaired on/off switches in aging, cognitive decline and Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, *48*(7), 647–653. https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.02.025

Shehata, M., Matsumura, H., Okubo-Suzuki, R., Ohkawa, N., & Inokuchi, K. (2012). Neuronal stimulation induces autophagy in hippocampal neurons that is involved in AMPA receptor degradation after chemical long-term depression. *Journal of Neuroscience*, *32*(30), 10413 – 10422. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4533-11.2012

Takei, N., Inamura, N., Kawamura, M., Namba, H., Hara, K., Yonezawa, K., & Nawa, H. (2004). Brain-derived neurotrophic factor induces mammalian target of rapamycin-dependent local activation of translation machinery and protein synthesis in neuronal dendrites. *Journal of Neuroscience*, *24*(44), 9760 – 9769. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1427-04.2004

Tian, L.-Y., Smit, D. J., & Jücker, M. (2023). The Role of PI3K/AKT/mTOR Signaling in Hepatocellular Carcinoma Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(3). https://doi.org/10.3390/ijms24032652

Wang, N., Han, Y., Tao, J., Huang, M., You, Y., Zhang, H., Liu, S., Zhang, X., & Yan, C. (2011). Overexpression of CREG attenuates atherosclerotic endothelium apoptosis via VEGF/PI3K/AKT pathway. *Atherosclerosis*, *218*(2), 543–551. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.002

Webb, A. E., & Brunet, A. (2014). FOXO transcription factors: key regulators of cellular quality control. *Trends in*

Biochemical Sciences, *39*(4), 159–169. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.003

Yuan, Y., Long, H., Zhou, Z., Fu, Y., & Jiang, B. (2023). PI3K-AKT-Targeting Breast Cancer Treatments: Natural Products and Synthetic Compounds. *Biomolecules*, *13*(1). https://doi.org/10.3390/biom13010093

Zhao, W., Qiu, Y., & Kong, D. (2017). Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *7*(1), 27–37. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.006

Zhu, K., Wu, Y., He, P., Fan, Y., Zhong, X., Zheng, H., & Luo, T. (2022). PI3K/AKT/mTOR-Targeted Therapy for Breast Cancer. *Cells*, *11*(16). https://doi.org/10.3390/cells11162508

BÖLÜM VIII

Kas-Kemik Etkileşiminde Miyokinlerin Rolü

Ümmahani KUŞ[1]
Seher NASIRCILAR ÜLKER[2]

1. Giriş

Kemik ve kas dokuları embriyogenezden yaşlanmaya kadar sıkı bir şekilde bağlantılıdır (Li & ark., 2019). Bu iki doku arasındaki bağlantı sadece mekanik etkileşim ile sınırlı kalmaz aynı zamanda bu iki doku arasında biyokimyasal olarak da bir bağlantı mevcuttur (Gries & ark., 2022). Kas doku "miyokin" adı verilen moleküller, kemik doku "osteokin" adı verilen moleküller sentezler. Bu moleküller kemik-kas etkileşimi olarak bilinen iki doku arasındaki iletişimin temelini oluşturur (Tagliaferri & ark., 2015). İlk olarak 2003 yılında tanımlanan miyokinler kas kasılmaları sırasında

[1] Fizyoterapist-Yüksek Lisans Öğrencisi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Antalya/Türkiye, ORCID:0009-0002-5310-3401, manikus681@gmail.com
[2] Dr. Öğr. Üyesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Antalya/Türkiye, ORCID:0000 0002-7041-2209, seher.ulker@alanya.edu.tr

miyositler tarafından sentezlenen sitokin veya peptitlerdir (Bettariga & ark., 2024; Lee & Jun, 2019; Pedersen & ark., 2003). Miyokinler otokrin, parakrin ve endokrin etki gösterirler. Miyokinler iskelet kası ile doku ve organlar arasında koordinasyonun sağlanmasında önemli rol oynar (Severinsen & Pedersen, 2020). Miyostatin, interlökin 6 (IL-6), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I), irisin gibi miyokinler kas-kemik etkileşiminde yer alan miyokinlerdendir (Gries & ark., 2022). Bu bölümde iskelet kasından kemiğe olan moleküler iletişim ve miyokinlerin kemik dokusu üzerindeki biyolojik etkileri ile ilgili son bulgular ele alınacaktır. Kemik-kas etkileşiminde yer alan miyokinler (1) miyostatin ve miyostatin bağlayıcı proteinler, (2) interlökinler, (3) büyüme faktörleri ve (4) diğer miyokinler olarak sınıflandırılıp açıklanmıştır.

2. Kas-Kemik Etkileşimi

İskelet kası karbonhidratlar ve amino asitler gibi substratlar için depolama görevi görmek, fiziksel kuvvet üretmek, postürü korumak, hareketi açığa çıkarmak gibi önemli görevler üstlenmektedir (Frontera & Ochala, 2015; Iizuka, Machida & Hirafuji, 2014). Vücut ağırlığının %40'ını oluşturan iskelet kası (Frontera & Ochala, 2015; Noto, Leavitt & Edens, 2024) ayrıca endokrin bir organ olarak da görev yapmaktadır (Iizuka, Machida & Hirafuji, 2014; Pedersen & ark., 2003).

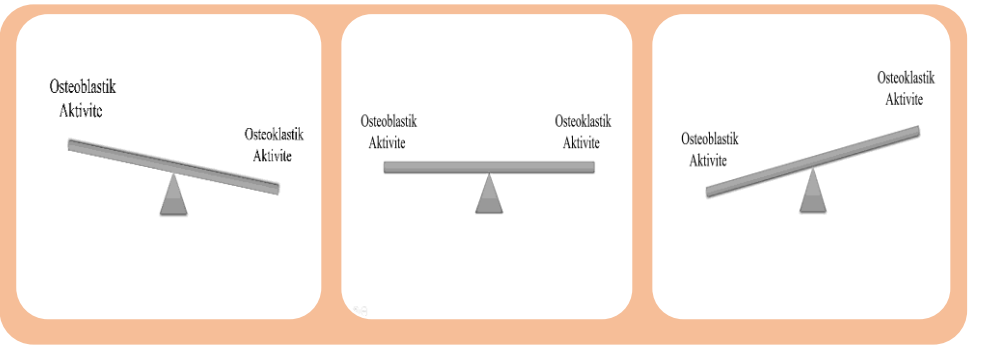
Kas kasılmaları sırasında miyositler dolaşıma miyokin adı verilen sitokinler veya peptitler sentezler (Bettariga & ark., 2024; Lee & Jun, 2019; Pedersen & ark., 2003). "Miyokin" terimi ilk olarak 2003 yılında ortaya atılmıştır (Pedersen & ark., 2003). Miyokinler reseptörleri aracılığıyla kaslardaki metabolizmanın otokrin düzenlenmesinde, ayrıca karaciğer, adipoz doku ve beyin dahil diğer doku ve organların para/endokrin düzenlenmesinde önemli rol oynar (Bettariga & ark., 2024; Lee & Jun, 2019; Severinsen & Pedersen, 2020). Yani salgılanan bu miyokinler diğer dokular üzerinde

düzenleyici bir etkiye sahiptir ve böylece iskelet kasları ve kas dışı dokular arasında moleküler bir düzenleyici olarak iletişim ağı oluşturur (Guo & ark., 2017). Bu durum miyokinler ve miyokinlerin adipoz, beyin, karaciğer gibi birçok dokunun fizyolojisini etkileme yetenekleri üzerine yeni bir çalışma alanı yaratmıştır (Pedersen & Febbraio, 2012). Bugüne kadar 600'den fazla miyokin tanımlanmıştır ancak bunların çoğunun rolü henüz tam olarak bilinmemektedir. Miyokinlerin bilinen görevleri arasında kas kütlesinin düzenlenmesi, hipokampal nörogenez, glikoz homeostazının düzenlenmesi, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüştürülmesi, kemik dokunun remodellingi gibi görevler vardır (Severinsen & Pedersen, 2020).

Kemik iskelet kaslarına bağlanma yerleri sunarken iskelet kası da kemiğe bir kuvvet uygulayarak organizmanın hareketini kolaylaştırır. Kaslardan üretilen bu kuvvet kemikte gerilmeyi oluşturan mekanik yüklerin ana kaynağıdır. Kasın kemik üzerindeki mekanik etkisi embriyogenez sırasında başlar. Bu mekanik yükleme olmazsa kemiğin bütünlüğü kaybolur (Sharir & ark., 2011). Kas ve kemik arasında mekanik etkileşime ek olarak biyokimyasal bir iletişim de mevcuttur (Gries & ark., 2022). Kas doku “miyokin” adı verilen moleküller, kemik doku ise “osteokin” adı verilen moleküller üreterek endokrin organ olarak görev yapar (Tagliaferri & ark., 2015). Mekanik stres irisin, interlökin 15 (IL-15), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) gibi kemik ve kas arasında bağlantı kuran çeşitli faktörlerin üretimini desteklemektedir. Bu faktörler de hücrelerde ve dokularda değişikliklere sebep olarak hücre ve dokuların mekanik strese yanıt oluşturma yeteneklerini geliştirirler (Gries & ark., 2022; Kawao & Kaji, 2015). Bu moleküllerinin üretimi ve salınımı kemik-kas etkileşimi olarak bilinen iki doku arasındaki iletişimin temelini oluşturur (Tagliaferri & ark., 2015).

Kemiğin yoğunluğu, kütlesi ve gücü genç yetişkinlik döneminde zirveye ulaşır ve bu dönemden sonra kemik remodellingi daha yavaş meydana gelir (Santos, Elliott-Sale & Sale, 2017). Osteositler vücuttaki en uzun canlı kalan hücrelerden biridir. İskeletin her yerine dağılmış olan osteositler kemikte miktar olarak en çok bulunan hücre türüdür (Manolagas & Parfitt, 2013). Osteositler kemik remodellingini osteoblastlar ve osteoklastlar aracılığıyla düzenler. Osteositler fosfat ve kalsiyum homeostazını düzenler, kemik oluşumu için sinyal veren mekanosensör hücreler olarak hareket ederler (Dallas, Prideaux & Bonewald, 2013; Kitase & ark., 2018) ve remodelling sinyal kaskadını başlatırlar. Osteositler, osteoklastları yaralı bölgeye çekerler ve nükleer faktör kappa-β ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü üzerindeki ekspresyonunu artırırlar, osteoklast öncüllerindeki RANK reseptörlerine bağlanırlar; böylece osteoklastların aktivasyonlarını ve farklılaşmalarını indükleyerek remodelling sürecini başlatırlar (Gries & ark., 2022; Xiong & ark., 2011). Aktive olduktan sonra osteoklastlar proteaz salgılayarak hasarlı kemiği rezorbe ederler. Bu rezorpsiyon osteoklastlar inaktivasyona veya programlanmış apoptoza uğramadan önce sınırlı bir derecede gerçekleşir (Väänänen & ark., 2000). Bu süreci osteojenik hücrelerin rezorbe edilen kemik bölgelerine göç etmeye ve farklılaşmaya başladığı bir faz izler. Bu, osteoblastların hareketleri aracılığı ile yeni kemik oluşumuna izin verir. Uygun şekilde bir araya geldiklerinde osteoklastların rezorbe ettiği kemik bölgesini değiştirmek için osteoblastlar; bağ dokusu matriksi katmanları oluştururlar (Gries & ark., 2022).

Kemik oluşumu ve yıkımı arasındaki ilişki Şekil 1'de gösterilmektedir.



Osteoblastik aktivite artarsa, osteoklastik aktivite azalırsa veya bu her iki durum birden meydana gelirse kemik kütlesinde artış meydana gelir. Kemik kütlesindeki bu artış iskelet gelişimi ve/veya egzersiz sonucu olabilir. İrisin, IGF-1, FGF-2, BAIBA, METRNL gibi moleküller kemik kütlesindeki artışı destekleyebilirler.

Kemik remodellinginde osteoblastların ve osteoklastların aktiviteleri koordine edilir, böylece kemik mineral yoğunluğunda net bir değişiklik olmaz.

Osteoblastik aktivite azalırsa, osteoklastik aktivite artarsa veya bu her iki durum birden meydana gelirse kemik kütlesinde kayıp meydana gelir. Kemik kütlesindeki bu kayıp inaktivite ve/veya yaşlanma gibi durumlar sonucu olabilir. Miyostatin , FGF-21 gibi moleküller kemik kütlesindeki kaybı destekleyebilirler.

Şekil 1. Kemik dokunun oluşumu ve yıkımı arasındaki ilişkinin şematik gösterimi (Gries & ark., 2022).

3. Kas-Kemik Etkileşiminde Yer Alan Miyokinler

3.1. Miyostatin ve Miyostatin Bağlayıcı Proteinler

3.1.1. Miyostatin

1997 yılında McPherron ve arkadaşları tarafından keşfedilen miyostatin, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-β) süper ailesine ait bir miyokindir. Bu molekül büyüme ve farklılaşma faktörü (GDF)-8 olarak da bilinmektedir. Kaslardan salgılanan miyostatin, transmembran aktivin reseptörü IIB (ActRIIB) aracılığıyla miyogenezi negatif olarak düzenler. Miyostatin knock-out fareler kas hipertrofisi gösterir (McPherron , Lawler & Lee, 1997). Egzersiz, kas ve dolaşımdaki miyostatin miktarını düzenleyebilir. TGF-β ailesi üyelerinden farklı olarak miyostatinin egzersiz sonrası kas ve kandaki miktarı azalır (Guo & ark., 2017; Hittel & ark., 2010). Miyostatin kemik dokuda RANKL ekspresyonunu artırır. Böylece osteoklast hücrelerinin aktivitesini artırır ve osteoblast hücrelerinin aktivitesini azaltır (Gries & ark., 2022; Qin & ark., 2017). Miyostatin, aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörünün Smad2'ye bağlı düzenlenmesi yoluyla RANKL ile uyarılan osteoklast oluşumunun reseptör aktivatörünü artırır (Dankbar & ark., 2015), bu nedenle miyostatin kemik oluşumunun negatif düzenleyicisiyken kemik rezorpsiyonunun pozitif düzenleyicisidir (Guo & ark., 2017).

3.1.2. Follistatin

Follistatin miyostatinin aktivitesini inhibe etmek ve sonrasında kas gelişimini desteklemek amacıyla doğrudan miyostatine bağlanabilen bir miyostatin bağlayıcı glikoproteindir (Amthor & ark., 2004). Follistatin hem miyostatin aktivitesini hem de TGF-β sinyal ligandı olan, kemikte yüksek düzeyde bulunan ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan aktivin A aktivitesini inhibe eder (Gilson & ark., 2009). İskelet kasları egzersiz sonrası follistatin

düzeylerindeki artışın esas sorumlusu olmasa da iskelet kasları da follistatin salgılayabilir. İskelet kaslarından salgılanan bu follistatinler iskelet kası ile kemik arasında gerçekleşen moleküler iletişimde rol oynayabilir (Guo & ark., 2017; Hansen & ark., 2011). Follistatin mineralizasyonu artırabilir, osteoblastogenezi uyarabilir ve aktivin A mineralizasyonu inhibe edebilir (Eijken & ark., 2007). Bu nedenle aktivin A-miyostatin-follistatin ilişkisinin kas ve kemik kütlesinin düzenlenmesinde önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir (Guo & ark., 2017).

3.1.3. Dekorin

Dekorin yakın zamanda keşfedilmiş, kas kasılmasına yanıt olarak salgılanan bir miyokindir. Dekorin doğrudan miyostatine bağlanır ve miyostatinin etkisini inhibe eder (Kanzleiter & ark., 2014). Sadece miyostatine bağlanmakla kalmayıp aynı zamanda TGF-β 1'e bağlanabilen dekorin, osteoblastlardaki reseptörlere TGF-β 1 bağlanmasını artırabilir (Guo & ark., 2017; Takeuchi & ark., 1994). Ayrıca dekorin, kemik matriksinin oluşumunu ve kalsiyum birikimini destekler (Han & ark., 2015) ancak dekorinin kemik üzerinde etkisinin altında yatan mekanizmalar ile ilgili yeterli düzeyde çalışma yoktur bu nedenle bu konu ile ilgili daha fazla araştırmaya gereksinim vardır (Guo & ark., 2017).

3.2. İnterlökinler

3.2.1. İnterlökin 6

İnterlökin 6 (IL-6) proinflamatuar bir miyokindir. İskelet kasında IL-6 üretimi akut egzersiz, inaktivite ve yaşlanma gibi durumlarda artar ve dolaşıma salınır (Ferrucci & ark., 2005; Gries & ark., 2022; Louis & ark., 2007). IL-6 kemik dokuda osteoblast farklılaşmasını inhibe ederek ve osteoklast farklılaşmasını uyararak kemik rezorpsiyonunu artırır (Kaneshiro & ark., 2014). Ayrıca IL-6; NF-kB, RANKL, prostaglandin E2 ve interlökin 1 (IL-1) gibi bazı molekülleri

uyararak osteoklast hücrelerinin aktivitesini dolaylı olarak da artırabilir (Blanchard & ark., 2009; Gries & ark., 2022). Osteoblast farklılaşması üzerinde IL-6'nın etkileri ile ilgili tartışmalar mevcuttur (Kaji, 2016). IL-6 osteoblast hücrelerinin aktivitesini de artırabilir (Blanchard & ark., 2009). Bu durum IL-6'nın kemik doku üzerine net etkisinin sinyalin zamanlamasına, süresine ve/veya yoğunluğuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir (Gries & ark., 2022).

3.2.2. İnterlökin 7

İnterlökin 7 (IL-7) Haugen ve arkadaşları tarafından satellit hücrelerinden farklılaştırılmış insan miyotüplerinde tespit edilebilen bir miyokin olarak tanımlanmıştır (Haugen & ark., 2010). IL-7 genel olarak hematopoietik kök hücrelerin lenfoid progenitöre farklılaşmasını uyarır, T hücresi ve B hücresi farklılaşmasını düzenler (Ceredig & Rolink, 2012). Ayrıca IL-7 osteoklastik kemik rezorpsiyonundan sorumlu olabilecek RANKL reseptör aktivatörünü upregüle edebilir. IL-7'nin ovariektomi ile uyarılan aşırı ekspresyonu sadece kemik rezorpsiyonunu uyarmakla kalmaz aynı zamanda kemik oluşumunu da engeller (Guo & ark., 2017; Weitzmann & ark., 2002). Bu nedenle IL-7 kemik metabolizmasında önemli bir miyokin olabilir (Guo & ark., 2017).

3.2.3. İnterlökin 15

İnterlökin 15 (IL-15), İnterlökin 2 ile benzer yapıya sahip proinflamatuar bir sitokindir. IL-15 kalp, karaciğer gibi çeşitli insan dokularında bulunsa da en çok plasenta ve iskelet kasında eksprese edilmektedir (Giri & ark., 1995). IL-15 T hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu uyarır, osteoklast öncesi farklılaşmayı uyararak doğrudan kemik remodellinginde etkilidir. IL-15, osteoklastlarda RANKL'nin neden olduğu farklılaşma ve aktivasyon süreçlerini birlikte uyararak doğrudan T hücrelerinin

çoğalmasını ve aktivasyonunu; RANKL üretimini uyararak dolaylı olarak osteoklastogenezi etkiler (Djaafar & ark., 2010; Guo & ark., 2017).

3.3. Büyüme Faktörleri

3.3.1. Fibroblast Büyüme Faktörü-2

Egzersiz sonrası iskelet kaslarından salgılanan Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2) kondrogenezi, kemik oluşumunu ve kemik/kıkırdak rejenerasyonunu geliştirme gibi görevleri olan bir büyüme faktörüdür (Hamrick, 2012; Kaji, 2016).

Yüksek moleküler ağırlıklı FGF-2 (HMW-FGF-2) ve düşük moleküler ağırlıklı FGF-2 (LMW-FGF-2) olarak iki farklı FGF-2 izoformu üretilmektedir. HMW-FGF-2; fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR1) ile kompleks halinde mineralizasyonun inhibisyonunda görev alan genlerin aktivatörü olarak etki eder ve kemik mineralizasyonunu baskılar. LMW-FGF-2 ise ekstrasellüler kemik matriksinde salgılanır ve FGFR1'e bağlanarak BMP2/SMAD ve Wnt sinyal yolları aracılığıyla lokal olarak osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırır (Coffin, Homer-Bouthiette B & Hurley, 2018). Yani FGF-2 osteoblastogenezisin hem inhibitörü hem de promotörüdür.

3.3.2. Fibroblast Büyüme Faktörü-21

Fibroblast Büyüme Faktörü-21 (FGF-21) peroksisom proliferatör aktive edilen reseptör (PPAR) yolunda yer alan bir miyokindir. Bu nedenle lipid ve glikoz metabolizmasıyla arasında güçlü bir ilişki vardır (Inagaki & ark., 2007). FGF-21 sarkopeniye ve sistemik inflamasyona sebep olur (Romanello, 2020). Kemik dokuda FGF-21; osteoblast üretimini azaltarak ve kemik iliğinden adipogenezi uyararak kemik oluşumunda bir azalmaya neden olur (Gries & ark., 2022; Wei & ark., 2012).

3.3.3. İnsülin Büyüme Faktörü-1

Mekanik yüklenme iskelet kaslarında İnsülin Büyüme Faktörü (IGF)-1 ekspresyonunu uyarır. IGF-1 kemik gelişimi, kemik kütlesinin korunması ve kas büyümesinde önemli işlevleri olan bir büyüme faktörüdür (Bikle & ark., 2015). IGF-1 kemik doku dahil birden fazla hedef doku üzerinde endokrin/parakrin ve otokrin etkiye sahiptir (Guntur & Rosen, 2013; Severinsen & Pedersen, 2020).

IGF-1 membran yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanıp onları aktive ederek büyümeyi destekler. IGF-1 için bu reseptörler genellikle bir transmembran protein olan IGF-1 reseptörüdür (IGF-IR) (Bikle & ark., 2015). IGF-1R ile ilişki kuran insülin reseptörü substratı (IRS) ailesinin üyeleri olan IRS-1 ve IRS-2 kemikte ve iskelet kasında eksprese edilir (Akune & ark., 2002; Bikle & ark., 2015; Ogata & ark., 2000). Ancak IRS-1 ve IRS-2'nin görevleri farklıdır. IRS-1 kemik oluşumunu artırırken (Ogata & ark., 2000) IRS-2 kemik rezorpsiyonunu artırır (Akune & ark., 2002). IGF-1 aracılı hipertrofi için özellikle IRS-1 gereklidir. IGF-1, IGF-1 reseptörüne bağlanarak PI3K/Akt/mTOR ve MAPK/Erk sinyal yollarını aktive eder. Bu sinyal yollarının aktivasyonu aracılığıyla IGF-1, hücre proliferasyonunu uyarır ve hücre apoptozunu inhibe eder (Guntur & Rosen, 2013). IGF-1 kemik homeostazına osteoblastlar ve osteoklastlar aktiviteleri arasındaki dengeyi düzenleyerek katkıda bulunur. IGF-1 Wnt/β-catenin yolunu aktive ederek osteoblastogenezi desteklerken (Locatelli & Bianchi, 2014) RANKL sentezini artırarak osteoklastogenezi uyarır (Niu & Rosen, 2005).

3.4. Diğer Miyokinler

3.4.1. İrisin

2012 yılında Böstrom ve arkadaşları tarafından keşfedilen irisin, fibronektin tip III alanı içeren 5'in (FNDC5) parçalanmış bir

ürünüdür (Boström & ark., 2012; Colaianni & ark., 2020). Adipoz doku, karaciğer, beyin gibi çeşitli dokulardan salgılanan irisin egzersiz sırasında iskelet kasından da sentezlenir (Aydin & ark., 2014). Kaslarda peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gamma koaktivatör-1 (PGC-1) ekspresyonu FNDC5 ekspresyonunu uyarır. Bu da beyaz yağ hücrelerinin kahverengi yağ hücrelerine gelişimini yönlendirir ve termojenezi düzenler (Boström & ark., 2012). İrisin kas satellit hücrelerinin aktivasyonunu ve protein sentezini artırarak hipertrofiyi etkiler (Reza & ark., 2017)

İrisin ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinazı (ERK) ve p38 mitogenle aktive olan protein kinazı (MAPK) aktive ederek osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını in vitro olarak uyardığı gösterilmiştir (Qiao & ark., 2016). İrisin osteoklast hücrelerinin sayısını azaltabilir, kemiğin kalitesini ve gücünü artırabilir (Colaianni & ark., 2015) böylece kemiğin anabolik metabolizmasını uyarır (Colaianni & ark., 2020). İrisin ERK ve p38'in fosforilasyonunu ve sinyal iletimini aktive ederek alkalin fosfataz, aktive edici transkripsiyon faktörü 4 (ATF4) ve Runt ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2) ekspresyonunu artırır. Bu olay irisinin p38/ERK sinyal yoluyla osteoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik edebileceği anlamına gelir (Qiao & ark., 2016). İrisin ayrıca RANKL kaynaklı osteoklast indüksiyonunu ve RANKL sinyal yolunun efektörlerinin fosforilasyonunu azaltarak osteoklast farklılaşmasını da engeller (Zhang & ark., 2017). Üstelik irisin integrin- αV'ye bağlanarak ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP) /SMAD sinyalini aktive ederek MSC kaynaklı osteogenezi uyarır ve sonuç olarak kemik kütlesini düzenler (Xue & ark., 2022).

Deneysel bir çalışmada arka bacakların 4 haftalık askıya alınarak kullanılmamasına bağlı oluşan kas atrofisi ve kemik mineral kaybı oluşturulan farelerde, rekombinat irisin uygulaması kemik kaybını ve kas atrofisini iyileştirmektedir (Colaianni & ark., 2017).

FNDC5'in tüm vücutta knock-out edildiği farelerin kemik mineral yoğunluğunda ve kemik kütlesinde azalma olurken bu farelerde kemik rezorpsiyonu artmıştır (Xue & ark., 2022).

3.4.2. Beta-Aminoizobütirik Asit

Beta-Aminoizobütirik Asit (BAIBA), fiziksel aktivite sırasında iskelet kasından üretilen yakın zamanda keşfedilen bir miyokindir (Roberts & ark., 2014). BAIBA etkisini endokrin olarak çeşitli dokularda gösterdiğinden egzersizin vücuttaki faydalı etkilerinin aracılarından biri olarak kabul görür (Kitase & ark., 2018). BAIBA beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü uyarır ve karaciğer yağ asitlerinin β-oksidatif yolunu aktive eder (He & ark., 2020; Roberts & ark., 2014). İskelet kasındaki inflamasyonu ve insülin direncini otokrin/parakrin etki göstererek iyileştirir (Gries & ark., 2022; Jung & ark., 2015; Kitase & ark., 2018). Ayrıca BAIBA, Mas ile ilişkili G proteinine bağlı reseptör tipi D aracılığı ile osteositleri reaktif oksijen türlerinin sebep olduğu apoptozdan korumaktadır (Gries & ark., 2022; Roberts & ark., 2014). Ancak BAIBA'nın kemik dokuya olan etkileri hakkındaki daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır.

3.4.3. Meteorin Benzeri Protein

Meteorin Benzeri Protein (METRNL) fiziksel aktivite sırasında iskelet kasından üretilen; termojenezi, glikoz metabolizmasını ve inflamasyonu düzenleyen bir moleküldür. METRNL beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü uyarmak ve glikoz homeostazını iyileştirmek için makrofajları aktive eder; IL-4/IL-13 salgılamak için eozinofilleri aktive eder (Rao & ark., 2014). METRNL kemik hücresinin çoğalmasında ve farklılaşmasında etkisi olan aktivatör protein-1 transkripsiyon faktörünü etkileyebilir ve mineralize nodül oluşumunu inhibe edebilir (Gong & ark., 2016). Ayrıca proinflamatuar sitokinleri etkileyerek kemik

rezorpsiyonunun etkilerini azaltır (He & ark., 2020; Jung & ark., 2018). Ancak METRNL'nin kemik ve kas iletişimindeki rolünü araştıran ileri çalışmalar gerekmektedir.

3.4.4. Lösemi İnhibitör Faktörü

Lösemi inhibitör faktörü (LIF), IL-6 süper ailesine ait bir miyokindir. LIF trombositlerin ve nöronal oluşumun uyarılması, hematopoietik kök hücre proliferasyonu, akut faz reaksiyonu ve kemik oluşumu gibi görevleri vardır (Metcalf, 2003). Egzersiz sonucunda iskelet kası tarafından eksprese edilir. LIF kemik doku üzerinde etkiler gösterir. LIF reseptörüne (LIFR) ve ko-reseptör gp130'a bağlandıktan sonra LIF; osteoblastlar, osteositler, stromal hücreler, kondrositler ve sinovyal fibroblastlar gibi iskelet sisteminin farklı hücrelerinde sinyalleme kaskadlarını aktive eder. Örneğin, LIF in vitro osteoblast proliferasyonunu uyarır; in vivo kemik dönüşümünü ve kemik rezorpsiyonunu artırır, prostaglandin bağımlı kemik rezorpsiyonuna aracılık eder (Gomarasca, Banfi & Lombardi, 2020; Sims & Johnson, 2012) ancak bu etkiler farklılaşma aşamasına bağlı olarak hücreye özgüdür. LIF osteoprogenitör hücrelerde farklılaşmayı uyarırken farklılaşmış osteoblastlarda mineralize nodül oluşumunu engeller (Malaval & Aubin, 2001). Ancak LIF kısa bir yarı ömrü olduğundan LIF'in egzersize bağlı ekspresyonu henüz çok iyi karakterize edilememiştir (Gomarasca, Banfi & Lombardi, 2020).

3.4.5. Osteoglisin

Osteoindüktif faktör veya mimekan olarak da adlandırılan Osteoglisin (OGN), ekstraselüler matrikse salgılanan küçük lösin açısından zengin proteoglikandır. OGN ayrıca kas kökenli hücreler tarafından sentezlenen ve dolaşıma salınan bir miyokindir (Guo & ark., 2017). OGN başlangıçta matriks mineralizasyonunun bir indükleyicisi olarak sığır kemiğinden izole edilmiştir (Bentz & ark.,

1989; Lee & ark., 2018). OGN'nin kemik doku üzerindeki etkileri tartışmalıdır. OGN mezenkimal osteoblastik farklılaşmanın ve kemik olgunlaşmasının önemli promotörleri olan Osterix ve RUNX2 seviyelerini azaltır (Komori, 2010; Starup-Linde, Viggers & Handberg, 2019; Zhou & ark., 2010) ancak osteoglisinin aşırı ekspresyona zorlandığı bir fare modelinde osteoglisinin aşırı ekspresyonunun Wnts ve RUNX2 gibi kemik oluşum yollarının ekspresyonunu artırdığı ve böylece osteoblastik farklılaşmayı ve aktiviteyi uyardığı söylenmiştir (Chen & ark., 2017). Ayrıca OGN osteoblastik farklılaşmanın göstergelerinden olan alkalin fosfataz ve osteokalsin mRNA seviyelerini artırır (Chen & ark., 2017; Guo & ark., 2017; Starup-Linde, Viggers & Handberg, 2019; Tanaka & ark., 2012). Osteoglisinin kemik doku üzerindeki etkileri ile ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

4. Sonuç

Sonuç olarak iskelet kası kemik dokudaki hücrelerin işlevlerini düzenlemek için miyokinler salgılar. Bu miyokinler osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler dahil olmak üzere kemik dokudaki hücreleri çeşitli yollarla etkiler. Bu yollar aracılığıyla miyokinler kemik oluşumu ve/veya kemik rezorpsiyonunda görev alarak kemik remodelling sürecinde önemli bir rol üstlenir.

Kas-kemik etkileşimi biyokimyasal sinyaller aracılığı ile iskelet kası ve kemik metabolizmasını düzenler ve böylece kas-iskelet sistemi hastalıklarının yönetiminde rol oynar. Kas-kemik etkileşiminde yer alan miyokinlerin işlevlerinin ve mekanizmasının daha fazla araştırılması kas-iskelet sistemiyle ilgili hastalıklarla mücadele edebilmek için gerekli olan ek mekanizmaları ortaya çıkarabilmek ve yeni stratejiler geliştirebilmek adına büyük önem arz etmektedir. Bu araştırmalar, kas ve kemik doku arasındaki karmaşık etkileşime dair sınırlı bilgileri genişletecektir. Araştırmalar sonrası elde edilen her yeni bilgi kas ve/veya kemik dokuyu etkileyen hastalıklar için

daha etkili tedaviler sağlayabilir ve hatta kas ve/veya kemik dokuyu etkileyen hastalıkları önlemek veya hastalıkların oluşumunu geciktirmek için yeni stratejilerin geliştirilmesinde başlangıç noktası olabilir.

Kaynaklar

Akune, T., Ogata, N., Hoshi, K., Kubota, N., Terauchi, Y., Tobe, K., Takagi, H., Azuma, Y., Kadowaki, T., Nakamura, K., & Kawaguchi, H. (2002). Insulin receptor substrate-2 maintains predominance of anabolic function over catabolic function of osteoblasts. *J Cell Biol*, *159*(1), 147-156. https://doi.org/10.1083/jcb.200204046

Amthor, H., Nicholas, G., McKinnell, I., Kemp, C. F., Sharma, M., Kambadur, R., & Patel, K. (2004). Follistatin complexes Myostatin and antagonises Myostatin-mediated inhibition of myogenesis. *Dev Biol*, *270*(1), 19-30. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.01.046

Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S., Kalayci, M., Yilmaz, M., Cakmak, T., Albayrak, S., Gungor, S., Colakoglu, N., & Ozercan, I. H. (2014). A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides*, *61*, 130-136. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.09.014

Bentz, H., Nathan, R. M., Rosen, D. M., Armstrong, R. M., Thompson, A. Y., Segarini, P. R., Mathews, M. C., Dasch, J. R., Piez, K. A., & Seyedin, S. M. (1989). Purification and characterization of a unique osteoinductive factor from bovine bone. *J Biol Chem*, *264*(34), 20805-20810.

Bettariga, F., Taaffe, D. R., Galvão, D. A., Lopez, P., Bishop, C., Markarian, A. M., Natalucci, V., Kim, J. S., & Newton, R. U. (2024). Exercise training mode effects on myokine expression in healthy adults: A systematic review with meta-analysis. *J Sport*

Health Sci, *13*(6), 764-779. https://doi.org/10.1016/j.jshs.2024.04.005

Bikle, D. D., Tahimic, C., Chang, W., Wang, Y., Philippou, A., & Barton, E. R. (2015). Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions. *Bone*, *80*, 79-88.

Blanchard, F., Duplomb, L., Baud'huin, M., & Brounais, B. (2009). The dual role of IL-6-type cytokines on bone remodeling and bone tumors. *Cytokine & growth factor reviews*, *20*(1), 19-28.

Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., Long, J. Z., Kajimura, S., Zingaretti, M. C., Vind, B. F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S. P., & 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. https://doi.org/10.1038/nature10777

Cariati, I., Bonanni, R., Onorato, F., Mastrogregori, A., Rossi, D., Iundusi, R., Gasbarra, E., Tancredi, V., & Tarantino, U. (2021). Role of Physical Activity in Bone-Muscle Crosstalk: Biological Aspects and Clinical Implications. *J Funct Morphol Kinesiol*, *6*(2). https://doi.org/10.3390/jfmk6020055

Ceredig, R., & Rolink, A. G. (2012). The key role of IL-7 in lymphopoiesis. *Semin Immunol*, *24*(3), 159-164. https://doi.org/10.1016/j.smim.2012.02.004

Chen, X., Chen, J., Xu, D., Zhao, S., Song, H., & Peng, Y. (2017). Effects of Osteoglycin (OGN) on treating senile osteoporosis by regulating MSCs. *BMC Musculoskelet Disord*, *18*(1), 423. https://doi.org/10.1186/s12891-017-1779-7

Coffin, J. D., Homer-Bouthiette, C., & Hurley, M. M. (2018). Fibroblast Growth Factor 2 and Its Receptors in Bone Biology and Disease. *J Endocr Soc*, *2*(7), 657-671. https://doi.org/10.1210/js.2018-00105

Colaianni, G., Cuscito, C., Mongelli, T., Pignataro, P., Buccoliero, C., Liu, P., Lu, P., Sartini, L., Di Comite, M., Mori, G., Di Benedetto, A., Brunetti, G., Yuen, T., Sun, L., Reseland, J. E., Colucci, S., New, M. I., Zaidi, M., Cinti, S., & Grano, M. (2015). The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *112*(39), 12157-12162. https://doi.org/10.1073/pnas.1516622112

Colaianni, G., Mongelli, T., Cuscito, C., Pignataro, P., Lippo, L., Spiro, G., Notarnicola, A., Severi, I., Passeri, G., Mori, G., Brunetti, G., Moretti, B., Tarantino, U., Colucci, S. C., Reseland, J. E., Vettor, R., Cinti, S., & Grano, M. (2017). Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice. *Sci Rep*, *7*(1), 2811. https://doi.org/10.1038/s41598-017-02557-8

Colaianni, G., Storlino, G., Sanesi, L., Colucci, S., & Grano, M. (2020). Myokines and Osteokines in the Pathogenesis of Muscle and Bone Diseases. *Curr Osteoporos Rep*, *18*(4), 401-407. https://doi.org/10.1007/s11914-020-00600-8

Dallas, S. L., Prideaux, M., & Bonewald, L. F. (2013). The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev*, *34*(5), 658-690. https://doi.org/10.1210/er.2012-1026

Dankbar, B., Fennen, M., Brunert, D., Hayer, S., Frank, S., Wehmeyer, C., Beckmann, D., Paruzel, P., Bertrand, J., Redlich, K., Koers-Wunrau, C., Stratis, A., Korb-Pap, A., & Pap, T. (2015). Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its

inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice. *Nat Med*, *21*(9), 1085-1090. https://doi.org/10.1038/nm.3917

Djaafar, S., Pierroz, D. D., Chicheportiche, R., Zheng, X. X., Ferrari, S. L., & Ferrari-Lacraz, S. (2010). Inhibition of T cell-dependent and RANKL-dependent osteoclastogenic processes associated with high levels of bone mass in interleukin-15 receptor-deficient mice. *Arthritis Rheum*, *62*(11), 3300-3310. https://doi.org/10.1002/art.27645

Dong, Y., Yuan, H., Ma, G., & Cao, H. (2024). Bone-muscle crosstalk under physiological and pathological conditions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *81*(1), 310.

Eijken, M., Swagemakers, S., Koedam, M., Steenbergen, C., Derkx, P., Uitterlinden, A. G., van der Spek, P. J., Visser, J. A., de Jong, F. H., Pols, H. A., & van Leeuwen, J. P. (2007). The activin A-follistatin system: potent regulator of human extracellular matrix mineralization. *Faseb j*, *21*(11), 2949-2960. https://doi.org/10.1096/fj.07-8080com

Ferrucci, L., Corsi, A., Lauretani, F., Bandinelli, S., Bartali, B., Taub, D. D., Guralnik, J. M., & Longo, D. L. (2005). The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*, *105*(6), 2294-2299.

Frontera, W. R., & Ochala, J. (2015). Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int*, *96*(3), 183-195. https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y

Gilson, H., Schakman, O., Kalista, S., Lause, P., Tsuchida, K., & Thissen, J. P. (2009). Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell proliferation and inhibition of both myostatin

and activin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *297*(1), E157-164. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00193.2009

Giri, J. G., Kumaki, S., Ahdieh, M., Friend, D. J., Loomis, A., Shanebeck, K., DuBose, R., Cosman, D., Park, L. S., & Anderson, D. M. (1995). Identification and cloning of a novel IL-15 binding protein that is structurally related to the alpha chain of the IL-2 receptor. *Embo j*, *14*(15), 3654-3663. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1995.tb00035.x

Gomarasca, M., Banfi, G., & Lombardi, G. (2020). Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Adv Clin Chem*, *94*, 155-218. https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.010

Gries, K. J., Zysik, V. S., Jobe, T. K., Griffin, N., Leeds, B. P., & Lowery, J. W. (2022). Muscle-derived factors influencing bone metabolism. *Semin Cell Dev Biol*, *123*, 57-63. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.10.009

Guntur, A. R., & Rosen, C. J. (2013). IGF-1 regulation of key signaling pathways in bone. *Bonekey Rep*, *2*, 437. https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.171

Guo, B., Zhang, Z. K., Liang, C., Li, J., Liu, J., Lu, A., Zhang, B. T., & Zhang, G. (2017). Molecular Communication from Skeletal Muscle to Bone: A Review for Muscle-Derived Myokines Regulating Bone Metabolism. *Calcif Tissue Int*, *100*(2), 184-192. https://doi.org/10.1007/s00223-016-0209-4

Hamrick, M. W. (2012). The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-bone crosstalk. *Bonekey Rep*, *1*, 60. https://doi.org/10.1038/bonekey.2012.60

Han, X. G., Wang, D. K., Gao, F., Liu, R. H., & Bi, Z. G. (2015). Bone morphogenetic protein 2 and decorin expression in old fracture fragments and surrounding tissues. *Genet Mol Res*, *14*(3), 11063-11072. https://doi.org/10.4238/2015.September.21.19

Hansen, J., Brandt, C., Nielsen, A. R., Hojman, P., Whitham, M., Febbraio, M. A., Pedersen, B. K., & Plomgaard, P. (2011). Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine. *Endocrinology*, *152*(1), 164-171. https://doi.org/10.1210/en.2010-0868

Haugen, F., Norheim, F., Lian, H., Wensaas, A. J., Dueland, S., Berg, O., Funderud, A., Skålhegg, B. S., Raastad, T., & Drevon, C. A. (2010). IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, *298*(4), C807-816. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00094.2009

He, C., He, W., Hou, J., Chen, K., Huang, M., Yang, M., Luo, X., & Li, C. (2020). Bone and Muscle Crosstalk in Aging. *Front Cell Dev Biol*, *8*, 585644. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.585644

Hittel, D. S., Axelson, M., Sarna, N., Shearer, J., Huffman, K. M., & Kraus, W. E. (2010). Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. *Med Sci Sports Exerc*, *42*(11), 2023-2029. https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0b9a8

Iizuka, K., Machida, T., & Hirafuji, M. (2014). Skeletal muscle is an endocrine organ. *J Pharmacol Sci*, *125*(2), 125-131. https://doi.org/10.1254/jphs.14r02cp

Inagaki, T., Dutchak, P., Zhao, G., Ding, X., Gautron, L., Parameswara, V., Li, Y., Goetz, R., Mohammadi, M., & Esser, V.

(2007). Endocrine regulation of the fasting response by PPARα-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell metabolism*, *5*(6), 415-425.

Jung, T. W., Hwang, H. J., Hong, H. C., Yoo, H. J., Baik, S. H., & Choi, K. M. (2015). BAIBA attenuates insulin resistance and inflammation induced by palmitate or a high fat diet via an AMPK-PPARδ-dependent pathway in mice. *Diabetologia*, *58*(9), 2096-2105. https://doi.org/10.1007/s00125-015-3663-z

Jung, T. W., Lee, S. H., Kim, H.-C., Bang, J. S., Abd El-Aty, A., Hacımüftüoğlu, A., Shin, Y. K., & Jeong, J. H. (2018). METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPARδ-dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Experimental & molecular medicine*, *50*(9), 1-11.

Kaji, H. (2016). Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep*, *5*, 826. https://doi.org/10.1038/bonekey.2016.48

Kaneshiro, S., Ebina, K., Shi, K., Higuchi, C., Hirao, M., Okamoto, M., Koizumi, K., Morimoto, T., Yoshikawa, H., & Hashimoto, J. (2014). IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro. *Journal of bone and mineral metabolism*, *32*, 378-392.

Kanzleiter, T., Rath, M., Görgens, S. W., Jensen, J., Tangen, D. S., Kolnes, A. J., Kolnes, K. J., Lee, S., Eckel, J., Schürmann, A., & Eckardt, K. (2014). The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun*, *450*(2), 1089-1094. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.123

Kawao, N., & Kaji, H. (2015). Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem*, *116*(5), 687-695. https://doi.org/10.1002/jcb.25040

Kitase, Y., Vallejo, J. A., Gutheil, W., Vemula, H., Jähn, K., Yi, J., Zhou, J., Brotto, M., & Bonewald, L. F. (2018). β-aminoisobutyric Acid, l-BAIBA, Is a Muscle-Derived Osteocyte Survival Factor. *Cell Rep*, *22*(6), 1531-1544. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.01.041

Komori, T. (2010). Regulation of osteoblast differentiation by Runx2. *Adv Exp Med Biol*, *658*, 43-49. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1050-9_5

Lee, J. H., & Jun, H. S. (2019). Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol*, *10*, 42. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042

Lee, N. J., Ali, N., Zhang, L., Qi, Y., Clarke, I., Enriquez, R. F., Brzozowska, M., Lee, I. C., Rogers, M. J., Laybutt, D. R., Center, J. R., Baldock, P. A., & Herzog, H. (2018). Osteoglycin, a novel coordinator of bone and glucose homeostasis. *Mol Metab*, *13*, 30-44. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.05.004

Li, G., Zhang, L., Wang, D., L, A. I., Jiang, J. X., Xu, H., & Shang, P. (2019). Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarco-osteoporosis. *J Cell Biochem*, *120*(9), 14262-14273. https://doi.org/10.1002/jcb.28946

Locatelli, V., & Bianchi, V. E. (2014). Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporsosis. *Int J Endocrinol*, *2014*, 235060. https://doi.org/10.1155/2014/235060

Louis, E., Raue, U., Yang, Y., Jemiolo, B., & Trappe, S. (2007). Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*, *103*(5), 1744-1751.

Malaval, L., & Aubin, J. E. (2001). Biphasic effects of leukemia inhibitory factor on osteoblastic differentiation. *J Cell Biochem Suppl*, *Suppl 36*, 63-70. https://doi.org/10.1002/jcb.1086

McPherron, A. C., Lawler, A. M., & Lee, S. J. (1997). Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*, *387*(6628), 83-90. https://doi.org/10.1038/387083a0

Metcalf, D. (2003). The unsolved enigmas of leukemia inhibitory factor. *Stem Cells*, *21*(1), 5-14. https://doi.org/10.1634/stemcells.21-1-5

Niu, T., & Rosen, C. J. (2005). The insulin-like growth factor-I gene and osteoporosis: a critical appraisal. *Gene*, *361*, 38-56. https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.07.016

Noto, R. E., Leavitt, L., & Edens, M. A. (2024). Physiology, Muscle. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.

Ogata, N., Chikazu, D., Kubota, N., Terauchi, Y., Tobe, K., Azuma, Y., Ohta, T., Kadowaki, T., Nakamura, K., & Kawaguchi, H. (2000). Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest*, *105*(7), 935-943. https://doi.org/10.1172/jci9017

Pedersen, B. K., Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Keller, P., Plomgaard, P., Febbraio, M., & Saltin, B. (2003). Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil*, *24*(2-3), 113-119. https://doi.org/10.1023/a:1026070911202

Qiao, X., Nie, Y., Ma, Y., Chen, Y., Cheng, R., Yin, W., Hu, Y., Xu, W., & Xu, L. (2016). Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep*, *6*, 18732. https://doi.org/10.1038/srep18732

Qin, Y., Peng, Y., Zhao, W., Pan, J., Ksiezak-Reding, H., Cardozo, C., Wu, Y., Pajevic, P. D., Bonewald, L. F., & Bauman, W. A. (2017). Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication. *Journal of Biological Chemistry*, *292*(26), 11021-11033.

Rao, R. R., Long, J. Z., White, J. P., Svensson, K. J., Lou, J., Lokurkar, I., Jedrychowski, M. P., Ruas, J. L., Wrann, C. D., Lo, J. C., Camera, D. M., Lachey, J., Gygi, S., Seehra, J., Hawley, J. A., & Spiegelman, B. M. (2014). Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*, *157*(6), 1279-1291. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.065

Reza, M. M., Subramaniyam, N., Sim, C. M., Ge, X., Sathiakumar, D., McFarlane, C., Sharma, M., & Kambadur, R. (2017). Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy. *Nat Commun*, *8*(1), 1104. https://doi.org/10.1038/s41467-017-01131-0

Roberts, L. D., Boström, P., O'Sullivan, J. F., Schinzel, R. T., Lewis, G. D., Dejam, A., Lee, Y. K., Palma, M. J., Calhoun, S., Georgiadi, A., Chen, M. H., Ramachandran, V. S., Larson, M. G.,

Bouchard, C., Rankinen, T., Souza, A. L., Clish, C. B., Wang, T. J., Estall, J. L., . . . Gerszten, R. E. (2014). β-Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic β-oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab*, *19*(1), 96-108. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.003

Romanello, V. (2020). The interplay between mitochondrial morphology and myomitokines in aging sarcopenia. *International journal of molecular sciences*, *22*(1), 91.

Santos, L., Elliott-Sale, K. J., & Sale, C. (2017). Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology*, *18*, 931-946.

Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*, *41*(4), 594-609. https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016

Sharir, A., Stern, T., Rot, C., Shahar, R., & Zelzer, E. (2011). Muscle force regulates bone shaping for optimal load-bearing capacity during embryogenesis. *Development*, *138*(15), 3247-3259. https://doi.org/10.1242/dev.063768

Sheng, R., Cao, M., Song, M., Wang, M., Zhang, Y., Shi, L., Xie, T., Li, Y., Wang, J., & Rui, Y. (2023). Muscle-bone crosstalk via endocrine signals and potential targets for osteosarcopenia-related fracture. *J Orthop Translat*, *43*, 36-46. https://doi.org/10.1016/j.jot.2023.09.007

Sims, N. A., & Johnson, R. W. (2012). Leukemia inhibitory factor: a paracrine mediator of bone metabolism. *Growth Factors*, *30*(2), 76-87. https://doi.org/10.3109/08977194.2012.656760

Starup-Linde, J., Viggers, R., & Handberg, A. (2019). Osteoglycin and Bone-a Systematic Review. *Curr Osteoporos Rep*, *17*(5), 250-255. https://doi.org/10.1007/s11914-019-00523-z

Tagliaferri, C., Wittrant, Y., Davicco, M. J., Walrand, S., & Coxam, V. (2015). Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev*, *21*, 55-70. https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.03.002

Takeuchi, Y., Kodama, Y., & Matsumoto, T. (1994). Bone matrix decorin binds transforming growth factor-beta and enhances its bioactivity. *J Biol Chem*, *269*(51), 32634-32638.

Tanaka, K.-i., Matsumoto, E., Higashimaki, Y., Katagiri, T., Sugimoto, T., Seino, S., & Kaji, H. (2012). Role of osteoglycin in the linkage between muscle and bone. *Journal of Biological Chemistry*, *287*(15), 11616-11628.

Väänänen, H. K., Zhao, H., Mulari, M., & Halleen, J. M. (2000). The cell biology of osteoclast function. *Journal of cell science*, *113*(3), 377-381.

Wei, W., Dutchak, P. A., Wang, X., Ding, X., Wang, X., Bookout, A. L., Goetz, R., Mohammadi, M., Gerard, R. D., & Dechow, P. C. (2012). Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(8), 3143-3148.

Weitzmann, M. N., Roggia, C., Toraldo, G., Weitzmann, L., & Pacifici, R. (2002). Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. *J Clin Invest*, *110*(11), 1643-1650. https://doi.org/10.1172/jci15687

Xiong, J., Onal, M., Jilka, R. L., Weinstein, R. S., Manolagas, S. C., & O'brien, C. A. (2011). Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nature medicine*, *17*(10), 1235-1241.

Xue, Y., Hu, S., Chen, C., He, J., Sun, J., Jin, Y., Zhang, Y., Zhu, G., Shi, Q., & Rui, Y. (2022). Myokine Irisin promotes osteogenesis by activating BMP/SMAD signaling via αV integrin and regulates bone mass in mice. *Int J Biol Sci*, *18*(2), 572-584. https://doi.org/10.7150/ijbs.63505

Zhang, J., Valverde, P., Zhu, X., Murray, D., Wu, Y., Yu, L., Jiang, H., Dard, M. M., Huang, J., Xu, Z., Tu, Q., & Chen, J. (2017). Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone Res*, *5*, 16056. https://doi.org/10.1038/boneres.2016.56

Zhou, X., Zhang, Z., Feng, J. Q., Dusevich, V. M., Sinha, K., Zhang, H., Darnay, B. G., & de Crombrugghe, B. (2010). Multiple functions of Osterix are required for bone growth and homeostasis in postnatal mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *107*(29), 12919-12924. https://doi.org/10.1073/pnas.0912855107

BÖLÜM VIII

The Gut Microbiota and Gut-Brain Axis: A Gateway to Neurological and Systemic Health

Ersin BEYAZCICEK[1]

1. Introduction

The mammalian gut microbiota consists of bacteria, viruses, fungi, yeasts, and bacteriophages. This community begins to develop at birth and continues for two to three years until it reaches a stable composition in humans (Beyazcicek & Beyazcicek, 2023; Chen et al., 2024; Gao et al., 2024; Hamamah et al., 2024; Neska et al., 2024). However, it continues to be influenced by different environmental and lifestyle factors throughout life. Therefore, the composition of the microbiota varies significantly even among healthy individuals. Under healthy conditions, the microbiota influences numerous physiological processes within the host, such as protection against pathogens, nutrient digestion and absorption,

[1] Assoc. Prof. Dr., Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Duzce/Turkiye, Orcid: 0000-0002-6817-4512, beyazcicek13@gmail.com

development, and training of multiple host organs, and the immune system (Greninger et al., 2016).

The gut-brain axis (GBA) is a bidirectional communication network between the gastrointestinal tract and the central nervous system (CNS). This communication is provided by neural, hormonal, immunological, and microbial means. Especially in recent years, the role of gut microbiota in this axis has been emphasized (Cryan et al., 2019).

Gut microbiota plays a critical role in human health. It has an impact on immune system development, metabolic processes, and neurological functions. Imbalances in microbiota have been associated with various health problems such as obesity, diabetes, depression, and neurodegenerative diseases (Rutsch et al., 2020)

The relationship between the Gut-Brain Axis and microbiota has been investigated since the early 20th century. However, significant progress has been made in this field in the last decade thanks to developing technologies and increasing interest. In particular, the evaluation of microbiota modulation as a potential approach in the treatment of neurological and psychiatric diseases has been the focus of research (Lewandowska-Pietruszka et al., 2022).

2. Physiological basis of the gut-brain axis

2.1. Neural pathway

Knowledge of gut-brain interactions has revealed a complex communication system that not only ensures proper maintenance of gastrointestinal homeostasis but is also likely to have numerous effects on affect, motivation, and higher cognitive functions. The role of the GBA is to monitor and integrate gut functions as well as to link the emotional and cognitive centers of the brain with

peripheral gut functions and mechanisms such as immune activation, intestinal permeability, enteric reflex, and entero-endocrine signaling. The mechanisms underlying GBA communication involve neuro-immuno-endocrine mediators (Carabotti et al., 2015).

The enteric nervous system (ENS) plays a crucial role in initiating communication between the gut microbiota and the brain. It is composed of neurons and glial cells in the intestinal submucosa and intestinal muscularis propria (Lu et al., 2024). The ENS autonomously regulates gastrointestinal physiology and functions independently of the CNS. It can also communicate with the CNS via the vagus nerve (VN), microbiota metabolites, and neuroendocrine pathways (Spencer & Hu, 2020). Afferent neurons in the ENS can be activated by chemicals released by gut microorganisms and cells, leading to changes in electrical activity in relevant brain regions via the VN. Since the nervous system has the most direct relationship with the microbiota, the ENS has a long-term bidirectional interaction with the microbiota. The ENS provides a good living environment for the microbiota and the microbiota plays an important role in the growth, development, structural and functional integrity of the ENS (Joly et al., 2021).

The vagus nerve, as one of the main components of the parasympathetic nervous system, plays a critical role in communication between the brain and the intestines. The majority of signals from the gut to the brain and from the brain to the gut are carried via the vagus nerve. This nerve is involved in functions such as the regulation of inflammatory responses, intestinal motility, and hormone release. Spinal nerves and enteric neurons are also involved in this communication (Lu et al., 2024). The gut microbiota can help the maturation of the adult ENS by secreting 5- 5-HT and activating 5-HT4 receptors. This serotonin produced by gut bacteria alters ENS

neuroanatomy and increases intestinal transit speed (Qiu et al., 2023).

2.2. Neuroendocrine pathway

The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is an important endocrine communication pathway between the brain and the gut. This axis regulates the body's responses to stress and other stimuli. The paraventricular nucleus in the hypothalamus releases a neuropeptide called corticotropin-releasing factor (CRF), which affects both the sympathetic and parasympathetic nervous systems, metabolic processes, the immune system, and the CNS. Bidirectional communication between the HPA axis and the gut-brain plays a critical role in maintaining overall health (Mayer et al., 2015). Research has shown that early development of the HPA axis can be influenced by the composition of the gut microbiota and that probiotics can alleviate stress-induced anxiety behaviors by reducing HPA axis activity (Foster et al., 2017; Loh et al., 2024).

Imbalances in the gut microbiota (dysbiosis) can lead to activation of the HPA axis. In this case, adrenocorticotropic hormone (ACTH) is secreted from the pituitary gland, and cortisol (CORT) production increases in the adrenal glands. This process creates a negative feedback loop involving the pituitary, hypothalamus, and hippocampus. However, excessive secretion of CRF can cause overactivity of the HPA axis and this may underlie depression and anxiety. Disturbances in cortisol release may also negatively affect the response of ACTH to CRF, the circadian rhythm of the HPA axis, and brain function (Linhares et al., 2024; Neska et al., 2024).

Neurotransmitters play an important role in the communication between the gut and the brain. The intestine works mainly through enteroendocrine cells in the production of

neurotransmitters and hormones. These cells produce hormones such as gastric inhibitory peptide (GIP), ghrelin, serotonin (5-HT), somatostatin, and cholecystokinin. Furthermore, gut microorganisms contribute to gut-brain communication by converting tryptophan into neurotransmitters such as 5-HT and kynurenine (Awe et al., 2024; Jayaraman & Paul, 2024). Peripheral serotonin is largely derived from enteroendocrine cells and acts on the intestinal mucosa, lumen, and circulating platelets. 5-HT plays a critical role in the regulation of emotions, appetite, sleep, and bowel movements (Pires et al., 2024).

On the other hand, amino acids such as tyrosine are converted in the gut into neurotransmitters such as dopamine, norepinephrine (NE), and adrenaline. Research shows that gut microbiota can convert tyrosine derivatives into molecules such as 4-ethyl phenyl sulfate (4EPS), which can cross the blood-brain barrier (BBB) and cause behavioral changes such as anxiety. Although 4EPS is not a traditional neurotransmitter, it provides an example that gut microbes can influence brain activity and behavior (Jiang et al., 2024; Lu et al., 2024).

Finally, neurotransmitters such as GABA (gamma-aminobutyric acid) and DA also play an important role in the interactions between gut microbiota and the brain. For example, it has been shown that *Lactobacillus rhamnosus* may contribute to anxiety and depression by affecting GABA receptors. These findings reveal the complex relationship between gut microbiota, neurotransmitters, and behavioral changes (Jiang et al., 2024; Lu et al., 2024).

2.3. Immune pathway

The interaction between gut microbiota and brain neural function is intricately linked to gut immune processes, which play a

crucial role in the maintenance of the ENS (Lu et al., 2024). In a balanced gut environment, macrophages associated with immune function enable differentiation of the ENS during early development and support its normal functioning throughout adulthood. In particular, these macrophages can adopt protective phenotypes that help to reduce neuron loss in the ENS and prevent disorders of intestinal motility, particularly following intestinal infections (Sharkey & Mawe, 2023). Conversely, the ENS also influences gut immunity by regulating immune responses. Studies have shown that gut neurons modulate the immune barrier using signals such as interleukin-18 (IL-18) (Santhosh et al., 2024). This signaling has profound effects on the integrity of the mucosal barrier and facilitates the elimination of invasive pathogens. Furthermore, the dynamic balance of 'gut microbiota-immune barrier homeostasis' protects the brain from inflammatory damage, in part through mechanisms dependent on CD14 signaling pathways (Kearns, 2024). This homeostasis also promotes the secretion of serotonin by chromaffin cells in the intestinal epithelium, which in turn affects gut-brain communication via peripheral circulation. 5-HT derived from this process has been shown to modulate emotional regulation and visceral pain perception (Yang et al., 2024).

The intestinal barrier (IB) and the blood-brain barrier (BBB) are critical control points that regulate signaling between the host and the gut. They also mediate interactions between gut bacteria, their metabolites, and the brain-gut axis. Disturbances in microbiota metabolism can compromise the structural integrity of the IB by reducing tight junction protein expression. This impairment increases the permeability of the IB and may also weaken the IBB, leading to greater vulnerability to external attack. Such barrier dysfunctions can lead to the displacement of pathogenic bacteria, triggering neuroinflammation and cognitive deficits. Research has

shown that gut microbiota dysbiosis in animal models such as constipated mice can induce systemic inflammation, increase IB and BBB permeability, and dysregulate T cell populations, including regulatory T cells and helper T cells. These disruptions are linked to adverse outcomes in autoimmune conditions such as experimental autoimmune encephalomyelitis (Yang et al., 2024).

The BBB plays an important role in maintaining the integrity of the CNS by selectively regulating the exchange of substances between the brain parenchyma and peripheral circulation. The BBB acts as a protective shield, preventing the entry of harmful substances into the brain and minimizing circulatory effects that can disrupt CNS homeostasis. However, its function is highly dependent on gut microbiota interactions. Damage to the BBB and subsequent alterations in the GBA can exacerbate neuroinflammatory processes, highlighting the interdependent nature of these physiological barriers in maintaining overall brain and gut health (Lu et al., 2024; Yang et al., 2024).

2.4. Microbiota and gut-brain communication

The gut microbiota has a complex interaction with the CNS and this interaction is mediated through microbiota-derived metabolites. In particular, short-chain fatty acids (SCFAs) play a critical role in this communication.

FFAs are metabolites produced by the gut microbiota as a result of the fermentation of indigestible carbohydrates. The major CFAs include acetate, propionate, and butyrate. These metabolites, beyond being an energy source for intestinal epithelial cells, participate in systemic circulation and affect various organs and systems(Adewiah et al., 2022; Döğüş et al., 2023).

SCFAs function as neuroactive compounds on the GBA. For example, butyrate has been shown to modulate gene expression and

reduce neuroinflammation by inhibiting histone deacetylases. In addition, SCFAs can affect neurotransmitter release by activating G-protein coupled receptors (GPR41, GPR43, and GPR109A(Liu et al., 2024).

Microbiota can regulate the production of neurotransmitters such as serotonin, dopamine, and GABA in the gut. These neurotransmitters are secreted by intestinal cells communicate with the nervous system and affect brain function. In particular, a large part of serotonin production takes place in the gut and the microbiota plays an important role in this process (Strandwitz, 2018).

Over the last decade, research has shown that the SCFAs and other metabolites produced by the gut microbiota have important effects on brain function through neural and hormonal pathways. These findings suggest that modulation of gut microbiota may be a potential target in the treatment of neurological and psychiatric disorders (Chen et al., 2024; Iannone et al., 2022; Jayaraman & Paul, 2024; Jiang et al., 2024; Lu et al., 2024; Zhang et al., 2023).

3. Microbiota and neurotransmitter production

3.1. The role of microbiota in serotonin, dopamine and GABA production

The gut microbiota has emerged as a key player in the production and regulation of many critical neurotransmitters, including serotonin, dopamine, and gamma-aminobutyric acid (GABA). These molecules are fundamental for brain function and systemic homeostasis (Verma et al., 2024).

Approximately 90-95% of serotonin in the body is produced in the gut, primarily by enterochromaffin cells, under the regulation of gut bacteria (Qu et al., 2024). Microbial species such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* affect serotonin synthesis by

modulating the availability of its precursor tryptophan. Serotonin in the gut contributes to gastrointestinal motility, secretion, and signaling, while peripheral serotonin communicates with the CNS via the vagus nerve and bloodstream, influencing mood, emotions, and cognition (De Vadder et al., 2018).

Dopamine production in the gut involves the decarboxylation of L-DOPA by bacterial species such as Enterococcus and Escherichia. Although gut-derived dopamine does not cross the blood-brain barrier, it affects peripheral systems, including immune modulation and vascular function. In addition, gut dopamine indirectly affects brain dopamine levels through microbiota-mediated changes in precursors and signaling pathways (Li et al., 2023; Verma et al., 2024).

GABA, the primary inhibitory neurotransmitter in the CNS, is also synthesized by gut microbiota, including *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains. Gut-derived GABA may regulate stress responses, anxiety, and depression through its interaction with the HPA axis and vagus nerve signaling (Ramos-Chávez et al., 2018).

Emerging evidence over the last decade highlights the bidirectional communication between these neurotransmitters produced by the microbiota and the CNS and underlines their role in the regulation of stress, mood, and cognitive processes.

3.2. Tryptophan metabolism and neurological effects

Tryptophan, an essential amino acid, acts as a precursor for serotonin, kynurenine, and melatonin, linking gut microbiota activity to neurophysiological and behavioral outcomes.

Gut microbiota such as *Clostridium* and *Streptococcus* regulate the conversion of tryptophan to serotonin via tryptophan hydroxylase. Once synthesized, serotonin affects mood, appetite,

and circadian rhythms. Dysregulation in this pathway, often mediated by gut dysbiosis, has been associated with depression and anxiety disorders (Deng et al., 2024).

A significant portion of dietary tryptophan is metabolized via the kynurenine pathway. The microbiota influences this pathway by modulating indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity. Metabolites of kynurenine can cross the blood-brain barrier and exert neuroprotective or neurotoxic effects depending on the balance of downstream products. This pathway has been associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's as well as psychiatric disorders (Martin-Gallausiaux et al., 2018).

Some gut bacteria convert tryptophan to indole and its derivatives such as indole-3-acetate and indole-3-propionate. These metabolites interact with the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in the gut and brain, contributing to anti-inflammatory effects and neuroprotection (Qu et al., 2024).

3.3. Physiological and neurological functions of serotonin, dopamine and GABA

Serotonin regulates gastrointestinal function, platelet aggregation, and cardiovascular health. It modulates mood, emotions, and cognition through serotonergic signaling in brain regions such as the prefrontal cortex and hippocampus. Alterations in serotonin signaling are implicated in depression, anxiety, and autism spectrum disorders (Margoob et al., 2024).

Dopamine supports endocrine regulation, vascular tone, and renal function. It is essential for reward processing, motivation, and motor control. Dysregulation of dopamine pathways is associated with Parkinson's disease, addiction, and schizophrenia (Kearns, 2024).

GABA balances excitatory and inhibitory signals in the gut, influencing motility and secretion. It acts as the primary inhibitory neurotransmitter in the CNS, preventing over-excitation of neurons and regulating stress, anxiety, and depression. Reduced GABA signaling has been associated with epilepsy and mood disorders (Kearns, 2024).

4. Effects of gut microbiota on the brain

The gut microbiota plays a vital role in maintaining brain health and function. Emerging evidence suggests that the GBA, mediated by microbial metabolites, neurotransmitters and immune signaling, influences cognitive abilities, mental health, neurodegenerative diseases and developmental disorders such as autism.

4.1. Cognitive functions

The gut microbiota influences cognitive processes such as learning, memory, and attention through multiple mechanisms, including modulation of neurotransmitter synthesis (e.g. serotonin, dopamine and GABA), immune signaling, and production of microbial metabolites such as SCFAs.

Gut dysbiosis has been associated with impairments in hippocampal-dependent memory, potentially due to altered levels of serotonin and BDNF (brain-derived neurotrophic factor) (Munteanu et al., 2024). SCFAs such as butyrate enhance memory consolidation by regulating histone acetylation in the brain (Loh et al., 2024).

The microbial composition influences the regulation of dopamine, which plays a crucial role in attention. Dysbiosis has been associated with conditions such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and studies show that specific probiotic interventions improve attention span and reduce hyperactivity

(Jakobi et al., 2024).

4.2. Mental health

The gut microbiota is increasingly recognized as a key factor in the pathogenesis of mental health conditions, primarily through its influence on the HPA axis, neurotransmitter production, and immune responses.

Altered gut microbiota diversity has been associated with elevated levels of inflammatory cytokines and hyperactivation of the HPA axis, contributing to the development of depression and anxiety (Kelly et al., 2015; J. Singh et al., 2024).

Probiotic strains such as *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* have shown anxiolytic and antidepressant effects by lowering cortisol levels and modulating neurotransmitter pathways (Liang et al., 2018).

Schizophrenia and bipolar disorder have been associated with altered gut microbiota composition, potentially due to changes in microbial metabolites and neuroinflammatory pathways (Jayaraman & Paul, 2024; Jiang et al., 2024; Lu et al., 2024; Verma et al., 2024).

4.3. Neurodegenerative disorders

The GBA is implicated in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and there is increasing evidence pointing to the role of gut dysbiosis in the initiation and exacerbation of neurodegenerative processes.

Gut microbiota dysbiosis has been associated with systemic inflammation and accumulation of amyloid-beta plaques in the brain mediated by microbial metabolites such as lipopolysaccharides (LPS) (Mateo et al., 2024).

SCFAs have shown protective effects in preclinical studies by reducing neuroinflammation and promoting microglial function (Jayaraman & Paul, 2024; Liu et al., 2024).

Changes in gut microbiota composition occur before the onset of motor symptoms in Parkinson's disease and Enterobacteriaceae abundance is associated with disease severity (Jayaraman & Paul, 2024; Liu et al., 2024; Qu et al., 2024; Zhang et al., 2023)(Sampson ve ark., 2016).

Bacterial metabolites such as SCFAs and microbial toxins may contribute to alpha-synuclein aggregation and spread from the gut to the brain via the vagus nerve (Cryan et al., 2019; Foster et al., 2017; Jayaraman & Paul, 2024; Strandwitz, 2018).

4.4. Autism spectrum disorders

Autism spectrum disorders (ASDs) are characterized by behavioral, cognitive, and social impairments, and gut microbiota alterations emerge as a contributing factor.

Children with ASDs exhibit reduced microbial diversity, particularly a lower abundance of *Bifidobacterium* and *Prevotella*, which are associated with impaired SCFA production and altered neurotransmitter pathways (Strati et al., 2017).

Increased gut permeability ('leaky gut') in ASD can allow microbial metabolites and toxins such as LPS to enter the bloodstream, leading to systemic inflammation and neurodevelopmental impairments (Huo et al., 2021; Nakhal et al., 2024). Probiotic interventions aimed at restoring gut barrier function show promise in improving behavioral symptoms in ASD.

The gut microbiota significantly influences brain function through its impact on neurotransmitters, the immune system, and the GBA. Understanding these interactions has opened new avenues for

therapeutic interventions targeting gut health to improve cognitive function, mental health, and neurodegenerative and developmental disorders.

5. Modulation of microbiota and gut-brain axis

Microbiota modulation is receiving increasing attention with the aim of optimizing the effects of the GBA on neurological and physiological processes. Probiotics, prebiotics, diet, antibiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT) are the main strategies used to regulate the gut microbiota and improve its effects on this axis.

5.1. Probiotics and Prebiotics

Probiotics may have positive effects on neurological health by modulating the gut microbiota. Clinical studies have shown that combinations of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* have alleviating effects on anxiety and depression symptoms and reduce the activity of the HPA axis (Jayaraman & Paul, 2024; Kundu et al., 2023; Messaoudi et al., 2011). Probiotics have been observed to lower cortisol levels and reduce inflammation markers. Probiotic supplementation has shown positive effects on memory and attention, especially in elderly individuals. *Lactobacillus plantarum* and *Bifidobacterium breve* species have been reported to improve cognitive functions (Tanihiro et al., 2024).

Prebiotics contribute to the regulation of the GBA by supporting the beneficial bacteria of the intestinal microbiota. Prebiotics such as fructooligosaccharide and galactooligosaccharide support neurotransmitter production and regulate the HPA axis by increasing SCFA production in the intestine (Schmidt et al., 2015).

5.2. Dietary habits and gut-brain communication

Diet significantly impacts the diversity, composition, and metabolic activity of the gut microbiota and these effects can directly shape

CNS function through the GBA. In particular, recent studies have elaborated on the impact of different types of diets on the microbiota and the consequences of these effects on neurological health.

The Mediterranean diet is a dietary pattern rich in fruits, vegetables, whole grains, olive oil, fish, and nuts with antioxidant and anti-inflammatory properties. The Mediterranean diet promotes the growth of beneficial bacteria (*Lactobacillus, Bifidobacterium*) and suppresses pathogenic bacteria (*Clostridium, Proteobacteria*) in the gut microbiota. This diversity reduces neuroinflammation by maintaining the integrity of the IB. The Mediterranean diet has been shown to reduce the risk of depression and anxiety and improve cognitive function. A diet rich in omega-3 fatty acids supports cognitive processes such as memory and learning by increasing synaptic plasticity (Seelarbokus et al., 2024).

Western-style diets consist of highly processed foods, refined carbohydrates, and saturated fats and negatively affect the GBA by reducing microbiota diversity. High fat and sugar content leads to a reduction in beneficial bacteria and a disruption of the Firmicutes/Bacteroidetes ratio. This increases the permeability of the IB and leads to “leaky gut” syndrome. This process causes harmful metabolites to pass into the systemic circulation, triggering neuroinflammation. A Western-style diet can lead to an increase in inflammatory cytokines and neurotransmitter imbalances, which are harmful to the brain. In mouse models, such diets have been shown to negatively affect learning, memory, and emotional regulation (Więckowska-Gacek et al., 2021).

Dietary fiber increases the production of SCFA by fermentation of gut microbiota. SCFAs such as acetate, butyrate, and propionate reduce inflammation by maintaining the integrity of the IB and send positive signals to the brain through the GBA. Butyrate plays a particularly important role in the prevention of

neurodegenerative diseases; it shows protective effects in Alzheimer's and Parkinson's diseases by suppressing microglial activation (Chen et al., 2022).

Polyphenols are antioxidant compounds found in plant-based foods and modulate the composition of the gut microbiota. Polyphenols reduce inflammation by promoting the growth of beneficial bacteria in the gut. They also promote nerve cell growth by increasing the release of neurotrophic factors important for the brain. Dietary proteins, especially essential amino acids such as tryptophan, play a critical role in neurotransmitter production. Tryptophan is metabolized by the microbiota to support serotonin production. Serotonin is essential for both gut and CNS function. Inadequate protein intake or microbiota dysbiosis may increase the risk of depression and anxiety by reducing serotonin levels (Li et al., 2023; Moludi et al., 2019).

Fermented foods (kefir, yogurt, kimchi, etc.) contain probiotics that enrich the gut microbiota. Regular consumption of such foods contributes to the regulation of signals in the GBA by increasing microbiota diversity. In particular, it has been shown to alleviate anxiety disorders by increasing GABA production (Balasubramanian et al., 2024).

Diet directly affects neurological function by regulating gut microbiota health. Healthy diets such as the Mediterranean diet increase microbiota diversity, while Western-style diets lead to dysbiosis and neuroinflammation. Optimizing dietary habits can contribute to improving the GBA and mitigating negative effects on neurological health.

5.3. Antibiotics and the microbiota

Antibiotics are powerful drugs used to treat bacterial infections. However, long-term and uncontrolled use of broad-

spectrum antibiotics can cause serious imbalances in the gut microbiota. This can have adverse effects on both gut health and CNS function via the GBA.

Antibiotics target not only pathogenic bacteria but also beneficial bacteria. This leads to a decrease in beneficial bacteria such as Bacteroidetes and Firmicutes and a decrease in the diversity of the gut microbiota. The reduction of beneficial bacteria can increase the permeability of the IB and lead to “leaky gut” syndrome. A favorable environment is created for the overgrowth of pathogenic bacteria (such as *Clostridium difficile*) and fungi. After antibiotic treatment, the microbiota ecosystem recovers slowly and can take months to reach its former diversity. Some species may even disappear completely (Pérez-Morales et al., 2024; H. Singh et al., 2024).

Microbiota changes caused by antibiotics can affect brain health through the GBA. Recent studies have linked antibiotic use to neurological conditions such as depression, anxiety, and even cognitive decline. The microbiota plays a critical role in the production of neurotransmitters (serotonin, dopamine, GABA). Antibiotic-induced dysbiosis can negatively affect mood and emotional balance by reducing the synthesis of these neurotransmitters. Bacteria such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* increase GABA production. A decrease in these bacteria may increase the risk of anxiety. When antibiotics damage the IB, harmful substances and microorganisms can enter the circulation. These substances can also affect the BBB, triggering neuroinflammation and impairing neurological function. Increased BBB permeability may contribute to the progression of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases (Pérez-Morales et al., 2024; H. Singh et al., 2024). Antibiotics are thought to produce these effects on the brain by disrupting the microbiota balance (Hossein

Javanmard & Javanmard, 2024).

Childhood is a critical period for microbiota development. Antibiotics used during this period can permanently affect microbiota diversity. Antibiotic use, especially early in life, has been associated with neurological disorders such as autism spectrum disorders, ADHD and anxiety. The microbiota has an important role in regulating the immune system. Antibiotics can disrupt the normal development of the immune system, leading to neuroimmunological disorders (Pérez-Morales et al., 2024; H. Singh et al., 2024).

Gastrointestinal symptoms such as diarrhea, abdominal discomfort, and bloating are common during short-term antibiotic treatment. However, these symptoms can also affect brain function via the GBA. Long-term effects of long-term antibiotic use include depression, anxiety, and an increased risk of neurodegenerative diseases. In mouse studies, antibiotics have been shown to have negative effects on hippocampus neurogenesis (the formation of new neurons in the brain) (Thabet et al., 2024). The use of probiotics during antibiotic treatment can reduce the loss of beneficial bacteria. Probiotics such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* can prevent dysbiosis and maintain the integrity of the IB (Zhao et al., 2024). Diets rich in fiber may be beneficial in alleviating the side effects of antibiotic treatment. It may provide positive effects on the GBA by increasing SCFA production (Lu et al., 2024; Qu et al., 2024; Verma et al., 2024). Preventing unnecessary antibiotic use is critical for both microbiota health and overall health.

Although antibiotics can have devastating effects on the microbiota, these effects can be mitigated with support such as probiotics, prebiotics, and proper nutrition. The judicious use of antibiotics is vital to protect both gut and brain health. Protecting the gut microbiota is becoming increasingly important in the prevention and treatment of neurological diseases.

5.4. Fecal microbiota transplantation

Fecal Microbiota Transplantation (FMT) is the process of transferring a sample of feces from a healthy donor into the patient's intestinal tract. This treatment is used specifically to address imbalances in the gut microbiota. Recent research suggests that FMT has significant potential not only for gut health but also for the GBA due to its effects on the CNS (Xu et al., 2021). FMT is commonly known to be used in the treatment of intestinal infections such as *Clostridium difficile* infection, but recently, its role in the treatment of neurological diseases and psychiatric conditions has also been increasingly investigated.

An imbalance in the gut microbiota (dysbiosis) can lead to many diseases, including gastrointestinal disorders, metabolic diseases, neurological disorders, and psychiatric disorders. Dysbiosis can be caused by poor diet, antibiotic use, stress, and environmental factors (Drekonja et al., 2015). FMT aims to correct this imbalance by introducing a healthy microbiota sample into the gut. FMT increases microbiota diversity and inhibits the growth of harmful pathogens. Re-establishing healthy microbiota components can improve the function of the digestive tract, regulate the immune system, and maintain the integrity of the IB (Ebrahimi et al., 2024).

The GBA is a two-way communication line between gut health and brain function. A microorganism in the gut communicate with the brain via chemical signals, and as a result, processes such as mood, behavior, cognitive functions, and even pain perception can be affected. FMT can improve this communication by rebalancing the gut microbiota, potentially revealing its positive effects on brain function (Ebrahimi et al., 2024).

In recent clinical studies, FMT has been observed to improve symptoms of depression and anxiety. In mouse models administered

FMT, improvements in immunity and neurotransmitter (especially serotonin) levels have been observed. In human studies, feces from a healthy donor has also been reported to improve the mood of recipients and reduce depressive symptoms (Zhang et al., 2021). FMT is thought to have the potential to modulate neuroinflammation. Improvements in gut microbiota have been shown to reduce inflammation levels in the brain and treat neurological disorders. Studies on the role of FMT in the treatment of diseases such as multiple sclerosis and Parkinson's disease show promising results regarding the reprogramming of the immune system.

In Alzheimer's and Parkinson's diseases, the relationship between brain inflammation and microbiota dysbiosis is increasingly recognized. By increasing microbiota diversity in these diseases, FMT may slow the progression of neurological disorders or alleviate symptoms. Mouse studies on Parkinson's disease have shown that microbiota changes linked to the immune system can improve Parkinson's symptoms (Ebrahimi et al., 2024; Sampson et al., 2016).

The gut communicates with the brain in various ways. Neural, chemical and immunological pathways enable this communication. FMT can positively affect brain function by reorganizing these pathways. In particular, its effects on the production of serotonin, dopamine and GABA may help improve mood and cognitive functions (Shen et al., 2024).

Clinical trials to understand the effects of FMT on psychiatric and neurological disorders are increasing. However, the field of application of FMT is still under investigation and more data are needed on its potential benefits for various diseases. FMT is commonly used in the treatment of *Clostridium difficile* infection, but in recent years promising results have also been obtained in the treatment of psychiatric and neurological diseases (Garey et al.,

2023).

FMT not only improves gut health by correcting microbiota imbalances but may also positively affect brain function. However, more clinical trials and experimental research are needed to fully understand the potential neurological benefits of FMT. This therapy could be an important tool in the future, especially in the treatment of psychiatric and neurological disorders. As FMT has a broad impact on the GBA, it is a promising area where this treatment modality could be an effective treatment option for neurological disorders, anxiety, depression, and even neurodegenerative diseases such as Parkinson's.

6. Chronic stress, microbiota and gut-brain axis

Chronic stress is one of the most important environmental factors affecting GBA function. Stress has profound effects on brain health by affecting the diversity of gut microbiota, gut permeability, and the gut immune system. The effects of stress on the gut can undermine the regulatory functions of the microbiota and gut barrier, and the mechanisms that enable gut-brain communication. These processes have been associated with HPA axis activation, impaired gut permeability, and gut inflammation (Foster et al., 2017; Li et al., 2023; Verma et al., 2024).

6.1. The impact of stress on intestinal permeability

The intestinal epithelial layer forms a physical barrier between the intestinal contents and the circulatory system. However, chronic stress weakens the integrity of this barrier and increases intestinal permeability.

The intestinal epithelium is connected by tight junction proteins (zonulin, claudin, occludin). Chronic stress decreases the expression of these proteins by increasing the secretion of cortisol

and pro-inflammatory cytokines. As a result, the IB becomes permeable, and “leaky gut” syndrome develops (A Kohler et al., 2016).

Increased intestinal permeability allows pathogenic microorganisms and toxins to enter the bloodstream. This triggers immune system activation and initiates inflammation and neuroinflammation processes. In particular, stress-associated bacteria such as Escherichia coli and *Clostridium* can intensify inflammatory effects by increasing intestinal permeability (Xu et al., 2021).

Increased intestinal permeability can also damage the blood-brain barrier. This can lead to brain inflammation and trigger neurodegenerative diseases (Alzheimer's and Parkinson's diseases) (A Kohler et al., 2016; H. Singh et al., 2024; Więckowska-Gacek et al., 2021).

6.2. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and microbiota interaction

The HPA axis functions as the central regulator of the stress response. In stressful situations, the hypothalamus releases corticotropin-releasing hormone (CRH), which leads to the release of adrenocorticotropic hormone (ACTH) from the pituitary and the subsequent release of cortisol from the adrenal glands. The interaction between the HPA axis and the microbiota is critical in understanding the effects of stress on the GBA (Rosin et al., 2021).

Chronic stress disrupts the balance of the gut microbiota, leading to a constant activation of the HPA axis. This process leads to a decrease in beneficial bacteria (*Lactobacillus, Bifidobacterium*) and an increase in harmful bacteria (*Clostridium, Enterobacteriaceae*). Beneficial bacteria in the gut microbiota can suppress over-activation of the HPA axis. For example, the strain

Lactobacillus rhamnosus has been shown to lower cortisol levels by reducing CRH expression. Furthermore, microbiota-derived SCFAs contribute to the healthy functioning of the HPA axis by reducing inflammation and regulating the GBA. Stress can disrupt the microbiota, while microbiota imbalance can affect the HPA axis. This bidirectional interaction can cause permanent damage to the GBA and lead to negative effects on mental health, such as depression and anxiety (Moloney et al., 2015; Rosin et al., 2021).

6.3. Effects of stress management on microbiota and brain health

Various stress management strategies can be applied to mitigate the negative effects of chronic stress on gut microbiota and brain health. These strategies are important to support GBA health and maintain microbiota balance.

Meditation and mindfulness practices can suppress over-activation of the HPA axis and reduce cortisol levels. It can also improve intestinal permeability by increasing the diversity of gut microbiota. Regular exercise is an important way to support the gut microbiota. Exercise promotes the proliferation of beneficial bacteria in the gut and improves gut-brain communication. Fiber-rich foods, prebiotics, and probiotics can alleviate the effects of stress by supporting the gut microbiota. In addition, regular consumption of fermented foods contributes to the health of the GBA (Balasubramanian et al., 2024).

Special probiotics, called psychobiotics, can improve mood and stress levels as well as regulate the gut microbiota. In particular, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species have been shown to alleviate symptoms of depression and anxiety. Improving dietary habits, probiotic supplements and stress management approaches are effective methods to prevent the negative effects of chronic stress on

the microbiota and GBA (Clarke et al., 2013).

Chronic stress has serious effects on the diversity of gut microbiota and intestinal permeability. This can disrupt the functionality of the GBA, setting the stage for neurological and psychological disorders. Stress management techniques and nutritional approaches that support gut microbiota are critical to mitigate these effects and optimize GBA health. In this context, the development of individualized treatment approaches to reduce the long-term effects of stress stands out as an important area of research and application in the future.

7. Future research and clinical applications

Studies on the gut microbiota and the GBA show that this field has a wide potential in both basic science and clinical applications. Modulation approaches targeting the gut microbiota could lead to significant advances in the treatment of many neurological, psychiatric, and metabolic diseases. In addition, technological innovations are making it possible to delve deeper into this area of research. This chapter will focus on the treatment of diseases by modulation of the microbiota, novel therapeutic approaches, and technological innovations in GBA research.

7.1. Treatment of diseases by modulation of the microbiota

Regulation of the gut microbiota is emerging as an innovative strategy for the treatment of various neurological, psychiatric, and metabolic disorders.

Clinical and preclinical studies show that gut microbiota is closely associated with mood disorders. Probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium longum*) can reduce symptoms of anxiety and depression, regulate HPA axis activity, and suppress inflammation (Clarke et al., 2013; Cryan et al., 2019; Wallace &

Milev, 2017).

In the treatment of psychiatric disorders, the use of probiotics and prebiotics that act through the GBA is promising. Probiotics such as *Bifidobacterium* breve have been reported to show anxiolytic effects (Dinan & Cryan, 2017).

Microbiota dysbiosis can cause nerve damage by increasing inflammation in these diseases. Dietary, probiotic, and prebiotic therapies to regulate the microbiota may slow disease progression by reducing neuroinflammation (Loh et al., 2024; Sampson et al., 2016; Zhu et al., 2017).

Microbiota is associated with insulin resistance and metabolic disorders. Diets supplemented with prebiotics have been shown to regulate glucose metabolism and help prevent obesity (Canfora et al., 2019). The regulatory effects of microbiota on the immune system can be used in the treatment of diseases such as multiple sclerosis and Crohn's disease (Cekanaviciute et al., 2017).

7.3. Novel therapeutic approaches

Microbiota-based therapeutic approaches offer promising potential in various diseases by supporting individualized treatment modalities.

Psychobiotics may be effective in neurological and psychiatric disorders through the GBA. For example, probiotics have been shown to reduce symptoms of depression and anxiety by increasing GABA production (Jiang et al., 2024). FMT can be used in many diseases by completely restructuring the gut microbiota. Its efficacy has been proven for *Clostridioides difficile* infections and it also shows promise in diseases such as depression, Parkinson's, and autism (Yadegar et al., 2024).

Studies are ongoing on the potential of SCFA and other

metabolites produced by microbiota to suppress neuroinflammation and support neurological functions (Dalile et al., 2019). Microbiota communities created by synthetic biology techniques can be used to correct gut dysbiosis and produce specific metabolites (Khalil et al., 2024).

7.4. Technological innovations in gut-brain axis research

Technological innovations offer powerful tools that deepen research on microbiota and the GBA. One of them, metagenomic analysis, allows us to understand the genetic diversity of the microbiota and its relationship with diseases in more detail. Multi-omics approaches (metabolomics, proteomics) play an important role in studying the effects of microbiota-derived metabolites on the brain (Verma et al., 2024). In addition, thanks to organ-on-chip systems, gut organoids and microfluidic systems are being used for modeling the GBA. These systems are critical for mimicking the interactions between intestinal epithelial cells and microbiota (Taavitsainen et al., 2024). Artificial intelligence and machine learning algorithms, one of today's popular studies, are being used to discover new therapeutic targets by analyzing complex relationships in microbiota data (Olaguez-Gonzalez et al., 2024). Finally, functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography offer powerful tools to assess the impact of microbiota alterations on brain function (Crocetta et al., 2024).

Microbiota and GBA research has the potential to revolutionize the fields of medicine and biology. Modulation of the microbiota could play an important role in the treatment of neurological and psychiatric diseases. New therapeutic approaches and technological innovations will further advance this field of research. In the future, microbiota-based therapies are expected to find wider clinical applications and be integrated into the individualized medicine approach.

8. Conclusion

In this chapter, important findings from studies on gut microbiota and the GBA are discussed. The gut microbiota has emerged as a critical regulator affecting a wide range of physiological processes, including the immune system, neurological and psychiatric diseases, and not limited to the digestive system. Dysbiosis of the microbiota can be at the root of many health problems such as depression, anxiety, neurodegenerative diseases, and metabolic disorders.

The GBA plays an important mediating role in these processes by providing a bidirectional communication network between the gut and the CNS. Microbiota-derived metabolites, SCFA, neurotransmitters, and immune signals play a key role in this communication. Strategies that support the microbiota, such as the Mediterranean diet, prebiotics, and probiotics, can improve gut health as well as support neurological function. In contrast, it has been emphasized that negative factors such as Western-style diets and antibiotic use can disrupt the gut microbiota, leading to neuroinflammation and neurological disorders.

Innovative approaches such as FMT and psychobiotics hold the potential to improve both gut health and neurological functions. However, further research is needed to assess the efficacy and safety of these approaches in clinical applications. Future studies should focus on better understanding the complex relationships between the microbiota and the GBA to develop personalized treatment strategies.

In conclusion, research on the gut microbiota and the GBA holds significant potential for both scientific advancements and clinical applications. Modulation of the microbiota may offer revolutionary approaches, particularly in the treatment of

neurological and psychiatric disorders. With advancing technologies and multidisciplinary collaborations, this field is expected to play more central role in future healthcare practices.

References

A Kohler, C., Maes, M., Slyepchenko, A., Berk, M., Solmi, M., L Lanctôt, K., & F Carvalho, A. (2016). The gut-brain axis, including the microbiome, leaky gut and bacterial translocation: mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease. *Current Pharmaceutical Design*, *22*(40), 6152-6166. https://doi.org/10.2174/1381612822666160907093807

Adewiah, S., Diah, M., Gani, A., Yusuf, F., & Abubakar, A. (2022). Short Chain Fatty Acids Level are Associated with Lipid Profile in Patients with Coronary Slow Flow. *Asian Journal of Cardiology Research*, *6*(4), 5-10.

Awe, T., Fasawe, A., Sawe, C., Ogunware, A., Jamiu, A. T., & Allen, M. (2024). The modulatory role of gut microbiota on host behavior: exploring the interaction between the brain-gut axis and the neuroendocrine system. *AIMS Neurosci*, *11*(1), 49-62. https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2024004

Balasubramanian, R., Schneider, E., Gunnigle, E., Cotter, P. D., & Cryan, J. F. (2024). Fermented foods: Harnessing their potential to modulate the microbiota-gut-brain axis for mental health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *158*, 105562. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105562

Beyazcicek, E., & Beyazcicek, O. (2023). Protective effects of Lacticaseibacillus rhamnosus on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *Journal of Applied Microbiology*, *134*(1), lxac008. https://doi.org/10.1093/jambio/lxac008

Canfora, E. E., Meex, R. C. R., Venema, K., & Blaak, E. E. (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM.

Nature Reviews Endocrinology, *15*(5), 261-273. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z

Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*, *28*(2), 203-209.

Cekanaviciute, E., Yoo, B. B., Runia, T. F., Debelius, J. W., Singh, S., Nelson, C. A., Kanner, R., Bencosme, Y., Lee, Y. K., Hauser, S. L., Crabtree-Hartman, E., Sand, I. K., Gacias, M., Zhu, Y., Casaccia, P., Cree, B. A. C., Knight, R., Mazmanian, S. K., & Baranzini, S. E. (2017). Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(40), 10713-10718. https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114

Chen, H., Meng, L., & Shen, L. (2022). Multiple roles of short-chain fatty acids in Alzheimer disease. *Nutrition*, *93*, 111499. https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111499

Chen, J., Gao, X., Liang, J., Wu, Q., Shen, L., Zheng, Y., Ma, Y., Peng, Y., He, Y., & Yin, J. (2024). Association between gut microbiota dysbiosis and poor functional outcomes in acute ischemic stroke patients with COVID-19 infection. *Msystems*, *9*(6), e0018524. https://doi.org/10.1128/msystems.00185-24

Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R., Shanahan, F., Dinan, T., & Cryan, J. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular psychiatry*, *18*(6), 666-673. https://doi.org/10.1038/mp.2012.77

Crocetta, A., Liloia, D., Costa, T., Duca, S., Cauda, F., & Manuello, J. (2024). From gut to brain: unveiling probiotic effects through a neuroimaging perspective—A systematic review of randomized controlled trials. *Frontiers in Nutrition*, *11*, 1446854. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1446854

Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., Cruz-Pereira, J. S., Peterson, V. L., Rea, K., Ritz, N. L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E. M., van de Wouw, M., Ventura-Silva, A. P., Wallace-Fitzsimons, S. E., Hyland, N., Clarke, G., & Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*, *99*(4), 1877-2013. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018

Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(8), 461-478. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3

De Vadder, F., Grasset, E., Mannerås Holm, L., Karsenty, G., Macpherson, A. J., Olofsson, L. E., & Bäckhed, F. (2018). Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(25), 6458-6463. https://doi.org/10.1073/pnas.1720017115

Deng, F., Yang, D., Qing, L., Chen, Y., Zou, J., Jia, M., Wang, Q., Jiang, R., & Huang, L. (2024). Exploring the interaction between the gut microbiota and cyclic adenosine monophosphate-protein

kinase A signaling pathway: a potential therapeutic approach for neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, *20*, 10.4103. https://doi.org/10.4103/nrr.Nrr-d-24-00607

Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Brain–gut–microbiota axis — mood, metabolism and behaviour. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *14*(2), 69-70. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.200

Döğüş, Y., Deami, A., & Yönden, Z. (2023). Short Chain Fatty Acids Due to Microbiota and Effect on Diseases [Short Chain Fatty Acids Due to Microbiota and Effect on Diseases]. *Archives Medical Review Journal*, *32*(4), 246-253. https://doi.org/10.17827/aktd.1330297

Drekonja, D., Reich, J., Gezahegn, S., Greer, N., Shaukat, A., MacDonald, R., Rutks, I., & Wilt, T. J. (2015). Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, *162*(9), 630-638. https://doi.org/10.7326/M14-269

Ebrahimi, R., Masouri, M. M., Salehi Amniyeh Khozani, A. A., Ramadhan Hussein, D., & Nejadghaderi, S. A. (2024). Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for viral diseases: A systematic review of clinical trials. *PloS one*, *19*(10), e0311731. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311731

Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, *7*, 124-136. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001

Gao, T., Li, R., Hu, L., Hu, Q., Wen, H., Zhou, R., Yuan, P., Zhang, X., Huang, L., Zhuo, Y., Xu, S., Lin, Y., Feng, B., Che, L.,

Wu, D., & Fang, Z. (2024). Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG improves insulin sensitivity and offspring survival via modulation of gut microbiota and serum metabolite in a sow model. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, *15*(1), 89. https://doi.org/10.1186/s40104-024-01046-z

Garey, K. W., Feuerstadt, P., Dubberke, E. R., Guo, A., & Tillotson, G. S. (2023). Effect of fecal microbial transplantation on Clostridioides difficile infection: dysbiosis, metabolites and health related quality of life. Open Forum Infectious Diseases,

Greninger, A. L., Messacar, K., Dunnebacke, T., Naccache, S. N., Federman, S., Bouquet, J., Mirsky, D., Nomura, Y., Yagi, S., Glaser, C., Vollmer, M., Press, C. A., Kleinschmidt-DeMasters, B. K., Dominguez, S. R., & Chiu, C. Y. (2016). Erratum to: Clinical metagenomic identification of Balamuthia mandrillaris encephalitis and assembly of the draft genome: the continuing case for reference genome sequencing. *Genome Medicine*, *8*(1), 1. https://doi.org/10.1186/s13073-015-0257-9

Hamamah, S., Hajnal, A., & Covasa, M. (2024). Influence of Bariatric Surgery on Gut Microbiota Composition and Its Implication on Brain and Peripheral Targets. *Nutrients*, *16*(7), 1071. https://www.mdpi.com/2072-6643/16/7/1071

Hossein Javanmard, G., & Javanmard, S. (2024). Exploring the Impact of Antibiotic Consumption on Cognitive Functions in Individuals with Altered Gut Microbiome: A Comparative Analysis. *J Pharm Care Health Syst*, *10*, 311. https://doi.org/10.35248/2376-0419.23.10.311

Huo, J. Y., Jiang, W. Y., Lyu, Y. T., Zhu, L., Liu, H. H., Chen, Y. Y., Chen, M., Geng, J., Jiang, Z. X., & Shan, Q. J. (2021). Renal

Denervation Attenuates Neuroinflammation in the Brain by Regulating Gut-Brain Axis in Rats With Myocardial Infarction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *8*. https://doi.org/ARTN 650140

10.3389/fcvm.2021.650140

Iannone, L. F., Gómez-Eguílaz, M., & De Caro, C. (2022). Gut microbiota manipulation as an epilepsy treatment. *Neurobiol Dis*, *174*, 105897. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105897

Jakobi, B., Cimetti, C., Mulder, D., Vlaming, P., Franke, B., Hoogman, M., & Arias-Vasquez, A. (2024). The Role of Diet and the Gut Microbiota in Reactive Aggression and Adult ADHD—An Exploratory Analysis. *Nutrients*, *16*(14), 2174. https://doi.org/10.3390/nu16142174

Jayaraman, S., & Paul, S. (2024). Gut Microbiota and Altered Behaviour: Target on Neuroimmune Interplays. In S. Pathak & A. Banerjee (Eds.), *Gut Microbiome and Brain Ageing: Brain Aging* (pp. 185-208). Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-8803-7_9

Jiang, M., Kang, L., Wang, Y.-L., Zhou, B., Li, H.-Y., Yan, Q., & Liu, Z.-G. (2024). Mechanisms of microbiota-gut-brain axis communication in anxiety disorders. *Frontiers in Neuroscience*, *18*, 1501134. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1501134

Joly, A., Leulier, F., & De Vadder, F. (2021). Microbial Modulation of the Development and Physiology of the Enteric Nervous System. *Trends in Microbiology*, *29*(8), 686-699. https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.11.007

Kearns, R. (2024). Gut–Brain Axis and Neuroinflammation: The Role of Gut Permeability and the Kynurenine Pathway in Neurological Disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *44*(1), 64. https://doi.org/10.1007/s10571-024-01496-z

Kelly, J. R., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Clarke, G., & Hyland, N. P. (2015). Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, *9*, 166028. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392

Khalil, M., Di Ciaula, A., Mahdi, L., Jaber, N., Di Palo, D. M., Graziani, A., Baffy, G., & Portincasa, P. (2024). Unraveling the Role of the Human Gut Microbiome in Health and Diseases. *Microorganisms*, *12*(11), 2333. https://doi.org/10.3390/microorganisms12112333

Kundu, S., Nayak, S., Rakshit, D., Singh, T., Shukla, R., Khatri, D. K., & Mishra, A. (2023). The microbiome-gut-brain axis in epilepsy: pharmacotherapeutic target from bench evidence for potential bedside applications. *Eur J Neurol*, *30*(11), 3557-3567. https://doi.org/10.1111/ene.15767

Lewandowska-Pietruszka, Z., Figlerowicz, M., & Mazur-Melewska, K. (2022). The History of the Intestinal Microbiota and the Gut-Brain Axis. *Pathogens*, *11*(12). https://doi.org/10.3390/pathogens11121540

Li, C.-C., Ye, F., Xu, C.-X., Jiang, N., Chang, Q., Liu, X.-M., & Pan, R.-L. (2023). Tryptophan-kynurenine metabolic characterization in the gut and brain of depressive-like rats induced by chronic restraint stress. *Journal of Affective Disorders*, *328*, 273-286. https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.008

Liang, S., Wu, X., & Jin, F. (2018). Gut-brain psychology: rethinking psychology from the microbiota–gut–brain axis. *Frontiers in integrative neuroscience*, *12*, 33. https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00033

Linhares, G. T., Lima, E. S., Perico, C. P., Da Silva Filho, A. C., De Pierri, C. R., Raittz, R. T., Guizelini, D., & Marchaukoski, J. N. (2024). HOW THE ENDOCRINE SYSTEM AND MICROBIOTA EXPLAIN THE EMOTIONS BIOCHEMISTRY AND THEIR IMPACT IN HEALTH. *ARACÊ*, *6*(3), 7087-7110. https://doi.org/10.56238/arev6n3-165

Liu, J., Chen, Q., & Su, R. (2024). Interplay of human gastrointestinal microbiota metabolites: Short-chain fatty acids and their correlation with Parkinson's disease. *Medicine*, *103*(17), e37960. https://doi.org/10.1097/md.0000000000037960

Loh, J. S., Mak, W. Q., Tan, L. K. S., Ng, C. X., Chan, H. H., Yeow, S. H., Foo, J. B., Ong, Y. S., How, C. W., & Khaw, K. Y. (2024). Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*(1), 37. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1

Lu, S., Zhao, Q., Guan, Y., Sun, Z., Li, W., Guo, S., & Zhang, A. (2024). The communication mechanism of the gut-brain axis and its effect on central nervous system diseases: A systematic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *178*, 117207. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117207

Margoob, M., Kouser, S., & Jan, N. (2024). Serotonin: The Link between Gut Microbiome and Brain. In *Serotonin-Neurotransmitter and Hormone of Brain, Bowels and Blood*. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.1003826

Martin-Gallausiaux, C., Larraufie, P., Jarry, A., Béguet-Crespel, F., Marinelli, L., Ledue, F., Reimann, F., Blottière, H. M., & Lapaque, N. (2018). Butyrate produced by commensal bacteria down-regulates indolamine 2, 3-dioxygenase 1 (IDO-1) expression via a dual mechanism in human intestinal epithelial cells. *Frontiers in Immunology*, *9*, 2838. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02838

Mateo, D., Carrión, N., Cabrera, C., Heredia, L., Marquès, M., Forcadell-Ferreres, E., Pino, M., Zaragoza, J., Moral, A., Cavallé, L., González-de-Echávarri, J. M., Vicens, P., Domingo, J. L., & Torrente, M. (2024). Gut Microbiota Alterations in Alzheimer's Disease: Relation with Cognitive Impairment and Mediterranean Lifestyle. *Microorganisms*, *12*(10), 2046. https://doi.org/10.3390/microorganisms12102046

Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation*, *125*(3), 926-938. https://doi.org/10.1172/JCI76304

Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J.-F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., & Cazaubiel, J.-M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, *105*(5), 755-764. https://doi.org/10.1017/S0007114510004319

Moloney, R. D., O'Mahony, S. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Stress-induced visceral pain: toward animal models of irritable-bowel syndrome and associated comorbidities. *Frontiers in psychiatry*, *6*, 15. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00015

Moludi, J., Alizadeh, M., Mohammadzad, M. H. S., & Davari, M. (2019). The Effect of Probiotic Supplementation on Depressive Symptoms and Quality of Life in Patients After Myocardial Infarction: Results of a Preliminary Double-Blind Clinical Trial. *Psychosomatic Medicine*, *81*(9), 770-777. https://doi.org/10.1097/Psy.0000000000000749

Munteanu, C., Galaction, A. I., Turnea, M., Blendea, C. D., Rotariu, M., & Poștaru, M. (2024). Redox Homeostasis, Gut Microbiota, and Epigenetics in Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Antioxidants*, *13*(9), 1062. https://doi.org/10.3390/antiox13091062

Nakhal, M. M., Yassin, L. K., Alyaqoubi, R., Saeed, S., Alderei, A., Alhammadi, A., Alshehhi, M., Almehairbi, A., Al Houqani, S., BaniYas, S., Qanadilo, H., Ali, B. R., Shehab, S., Statsenko, Y., Meribout, S., Sadek, B., Akour, A., & Hamad, M. I. K. (2024). The Microbiota-Gut-Brain Axis and Neurological Disorders: A Comprehensive Review. *Life (Basel)*, *14*(10). https://doi.org/10.3390/life14101234

Neska, A., Kedzierska, E., & Gibula-Tarlowska, E. (2024). The impact of gut microbiota on mental health. https://doi.org/10.2478/cipms-2024-0037

Olaguez-Gonzalez, J. M., Schaeffer, S. E., Breton-Deval, L., Alfaro-Ponce, M., & Chairez, I. (2024). Assessment of machine learning strategies for simplified detection of autism spectrum disorder based on the gut microbiome composition. *Neural Computing and Applications*, *36*(14), 8163-8180. https://doi.org/10.1007/s00521-024-09458-8

Pérez-Morales, M., Bello-Medina, P. C., González-Franco, D. A., Díaz-Cintra, S., García-Mena, J., Pacheco-López, G., & Consortium, o. b. o. t. N.-P.-B. (2024). Steering the Microbiota-Gut-Brain Axis by Antibiotics to Model Neuro-Immune-Endocrine Disorders. *Neuroimmunomodulation*, *31*(1), 89-101. https://doi.org/10.1159/000538927

Pires, L., Gonzalez-Paramás, A. M., Heleno, S. A., & Calhelha, R. C. (2024). Gut Microbiota as an Endocrine Organ: Unveiling Its Role in Human Physiology and Health. *Applied Sciences*, *14*(20), 9383. https://doi.org/10.3390/app14209383

Qiu, S., Cai, Y., Yao, H., Lin, C., Xie, Y., Tang, S., & Zhang, A. (2023). Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *8*(1), 132. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01399-3

Qu, S., Yu, Z., Zhou, Y., Wang, S., Jia, M., Chen, T., & Zhang, X. (2024). Gut microbiota modulates neurotransmitter and gut-brain signaling. *Microbiological Research*, *287*, 127858. https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127858

Ramos-Chávez, L. A., Lugo Huitrón, R., González Esquivel, D., Pineda, B., Ríos, C., Silva-Adaya, D., Sánchez-Chapul, L., Roldán-Roldán, G., & Pérez de la Cruz, V. (2018). Relevance of Alternative Routes of Kynurenic Acid Production in the Brain. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2018*(1), 5272741. https://doi.org/10.1155/2018/5272741

Rosin, S., Xia, K., Azcarate-Peril, M. A., Carlson, A. L., Propper, C. B., Thompson, A. L., Grewen, K., & Knickmeyer, R. C. (2021). A preliminary study of gut microbiome variation and HPA

axis reactivity in healthy infants. *Psychoneuroendocrinology*, *124*, 105046. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105046

Rutsch, A., Kantsjö, J. B., & Ronchi, F. (2020). The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Frontiers in Immunology*, *11*, 604179. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604179

Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Challis, C., Schretter, C. E., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M.-F., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson’s Disease. *Cell*, *167*(6), 1469-1480.e1412. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018

Santhosh, S., Zanoletti, L., Stamp, L. A., Hao, M. M., & Matteoli, G. (2024). From diversity to disease: unravelling the role of enteric glial cells. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1408744. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1408744

Schmidt, K., Cowen, P. J., Harmer, C. J., Tzortzis, G., Errington, S., & Burnet, P. W. J. (2015). Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *232*(10), 1793-1801. https://doi.org/10.1007/s00213-014-3810-0

Seelarbokus, B. A., Menozzi, E., Schapira, A. H. V., Kalea, A. Z., & Macnaughtan, J. (2024). Mediterranean Diet Adherence, Gut Microbiota and Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Nutrients*, *16*(14), 2181. https://doi.org/10.3390/nu16142181

Sharkey, K. A., & Mawe, G. M. (2023). The enteric nervous system. *Physiological Reviews*, *103*(2), 1487-1564. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2022

Shen, C.-L., Deshmukh, H., Santos, J. M., Elmassry, M. M., Presto, P., Driver, Z., Bhakta, V., Yakhnitsa, V., Kiritoshi, T., Ji, G., Lovett, J., Hamood, A., & Neugebauer, V. (2024). Fecal Microbiota Transplantation Modulates Gut Microbiome Composition and Glial Signaling in Brain and Colon of Rats with Neuropathic Pain: Evidence for Microbiota-Gut-Brain Axis. *The Journal of Frailty & Aging*, *13*(4), 319-330. https://doi.org/10.14283/jfa.2024.65

Singh, H., Chopra, C., Singh, H., Malgotra, V., Khurshid Wani, A., Singh Dhanjal, D., Sharma, I., Nepovimova, E., Alomar, S., Singh, R., Sharma, V., & Kuca, K. (2024). Gut-brain axis and Alzheimer's disease: Therapeutic interventions and strategies. *Journal of Functional Foods*, *112*, 105915. https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105915

Singh, J., Vanlallawmzuali, Singh, A., Biswal, S., Zomuansangi, R., Lalbiaktluangi, C., Singh, B. P., Singh, P. K., Vellingiri, B., Iyer, M., Ram, H., Udey, B., & Yadav, M. K. (2024). Microbiota-brain axis: Exploring the role of gut microbiota in psychiatric disorders - A comprehensive review. *Asian Journal of Psychiatry*, *97*, 104068. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2024.104068

Spencer, N. J., & Hu, H. (2020). Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *17*(6), 338-351. https://doi.org/10.1038/s41575-020-0271-2

Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*, *1693*, 128-133. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015

Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Renzi, D., Calabrò, A., & De Filippo, C. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, *5*(1), 24. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1

Taavitsainen, S., Juuti-Uusitalo, K., Kurppa, K., Lindfors, K., Kallio, P., & Kellomäki, M. (2024). Gut-on-chip devices as intestinal inflammation models and their future for studying multifactorial diseases. *Frontiers in Lab on a Chip Technologies*, *2*, 1337945. https://doi.org/10.3389/frlct.2023.1337945

Tanihiro, R., Yuki, M., Sakano, K., Sasai, M., Sawada, D., Ebihara, S., & Hirota, T. (2024). Effects of Heat-Treated Lactobacillus helveticus CP790-Fermented Milk on Gastrointestinal Health in Healthy Adults: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, *16*(14), 2191. https://doi.org/10.3390/nu16142191

Thabet, E., Dief, A. E., Arafa, S. A. F., Yakout, D., & Ali, M. A. (2024). Antibiotic-induced gut microbe dysbiosis alters neurobehavior in mice through modulation of BDNF and gut integrity. *Physiology & Behavior*, *283*, 114621. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2024.114621

Verma, A., Inslicht, S. S., & Bhargava, A. (2024). Gut-Brain Axis: Role of Microbiome, Metabolomics, Hormones, and Stress in Mental Health Disorders. *Cells*, *13*(17), 1436. https://doi.org/10.3390/cells13171436

Wallace, C. J. K., & Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*, *16*(1), 14. https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2

Więckowska-Gacek, A., Mietelska-Porowska, A., Wydrych, M., & Wojda, U. (2021). Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*, *70*, 101397. https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101397

Xu, H.-M., Huang, H.-L., Zhou, Y.-L., Zhao, H.-L., Xu, J., Shou, D.-W., Liu, Y.-D., Zhou, Y.-J., & Nie, Y.-Q. (2021). Fecal Microbiota Transplantation: A New Therapeutic Attempt from the Gut to the Brain. *Gastroenterology Research and Practice*, *2021*(1), 6699268. https://doi.org/10.1155/2021/6699268

Yadegar, A., Bar-Yoseph, H., Monaghan, T. M., Pakpour, S., Severino, A., Kuijper, E. J., Smits, W. K., Terveer, E. M., Neupane, S., Nabavi-Rad, A., Sadeghi, J., Cammarota, G., Ianiro, G., Nap-Hill, E., Leung, D., Wong, K., & Kao, D. (2024). Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. *Clinical Microbiology Reviews*, *37*(2), e00060-00022. https://doi.org/10.1128/cmr.00060-22

Yang, J., Liang, J., Hu, N., He, N., Liu, B., Liu, G., & Qin, Y. (2024). The Gut Microbiota Modulates Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Elucidating Crucial Factors and Mechanistic Underpinnings. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *30*(10), e70091. https://doi.org/10.1111/cns.70091

Zhang, W., Qu, W., Wang, H., & Yan, H. (2021). Antidepressants fluoxetine and amitriptyline induce alterations in

intestinal microbiota and gut microbiome function in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 131. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01254-5

Zhang, X., Tang, B., & Guo, J. (2023). Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl Neurodegener*, *12*(1), 59. https://doi.org/10.1186/s40035-023-00392-8

Zhao, Q., Fan, P., Gu, Q., Mo, X., Tan, X., Zhou, X., Yang, F., Zhou, X., & Li, Q. (2024). Early-life antibiotic exposure leads to gut microbial dysbiosis associated with neurodevelopment and neuroregeneration. *bioRxiv*, 2024.2010.2017.618899. https://doi.org/10.1101/2024.10.17.618899

Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K., & Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*, *8*(32), 53829-53838. https://doi.org/10.18632/oncotarget.17754

BÖLÜM IX

Sitokinler ve Viral Enfeksiyonlardaki Rolü

Mehmet Özkan TİMURKAN [1]
Ahsen Nisa ASLAN [2]
Hakan AYDIN [1]

Giriş

Sitokinler, bağışıklık sistemi tarafından salgılanan ve hücreler arası iletişimde rol oynayan küçük proteinlerdir. Vücutta enfeksiyonlar, yaralanmalar ya da inflamasyon durumlarında üretilen sitokinler, bağışıklık tepkisinin düzenlenmesi ve koordine edilmesinde kritik bir rol oynar. Proinflamatuar ve antiinflamatuar özelliklere sahip farklı sitokinler, organizmanın patojenlerle savaşmasına, enfeksiyonu kontrol altına almasına ve iyileşme

[1] Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
[2] Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

sürecini desteklemesine yardımcı olur. Ancak sitokinlerin aşırı üretimi veya kontrolsüz aktivasyonu, bağışıklık sisteminin dengesini bozarak ciddi sonuçlar doğurabilir (Abbas & Lichtman, 2018).

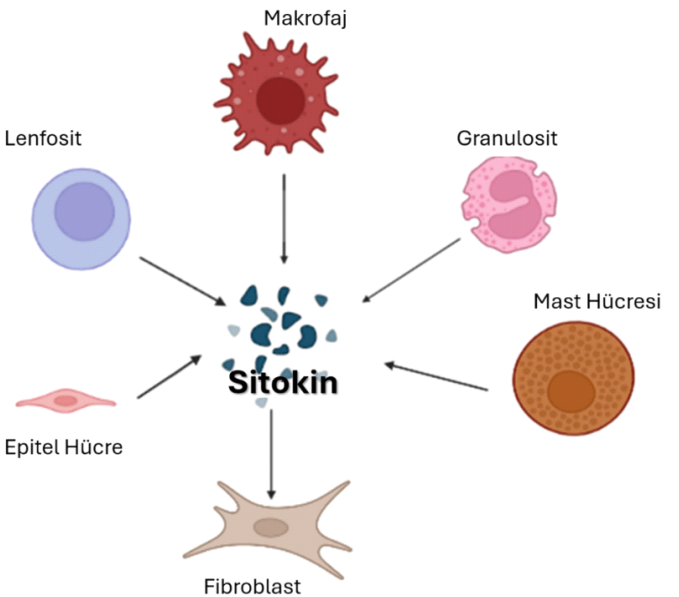
Viral enfeksiyonlar, özellikle sitokin üretimini tetikleyerek vücutta geniş çaplı bir bağışıklık yanıtına neden olur. Bu durum, bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon bölgesine hızla toplanmasına ve virusun yayılmasını engellemeye yönelik çeşitli mekanizmaların devreye girmesine yol açar. Örneğin, grip virusu, hepatit virusu ve SARS-CoV-2 gibi çeşitli viral enfeksiyonlarda sitokin üretimi büyük ölçüde artar ve bu durum, bazen "sitokin fırtınası" olarak bilinen aşırı inflamatuar yanıtı tetikleyebilir. Sitokin fırtınası, virusla savaşmaya yönelik bağışıklık yanıtının kontrolsüz bir şekilde aşırıya kaçması sonucu ciddi doku hasarlarına ve hatta ölümcül sonuçlara yol açabilir (Kotenko & Durbin, 2017).

Sitokinlerin viral enfeksiyonlardaki rolü, son yıllarda yapılan araştırmalarla daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Özellikle COVID-19 pandemisi, sitokinlerin hem koruyucu hem de patolojik etkilerini ortaya koymuş ve bu süreçte sitokinlerin hedeflendiği çeşitli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (Tay & ark., 2020). Bu bölümde, sitokinlerin viral enfeksiyonlardaki mekanizmaları, patogenezdeki rolleri ve bu süreçte geliştirilen terapötik stratejiler ele alınacaktır.

Sitokin Nedir?

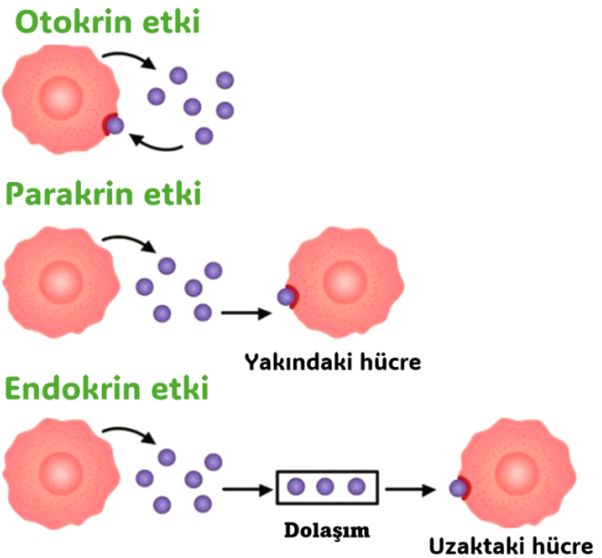
Sitokinler, inflamatuvar ve immun yanıta katılan hücreler arasındaki sinyal iletimini ve bu hücrelerin etkinliklerini arttırmak amacıyla uyarılmış lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin yanı sıra endotel hücreleri, fibroblastlar ve stromal hücreler gibi çeşitli hücreler tarafından sentezlenen

glikoprotein veya polipeptid yapıda moleküllerdir (Abbas, Lichtman & Pillai, 2021) (Şekil 1).



Şekil 1: Sitokin Üreten Hücreler (Mir, Jan & Noor, 2023) kaynağından alınıp düzenlenmiştir)

Hücreler, dış uyarıcılara tepki olarak sitokin sentezine başlayabilir ve uyarım sona erdiğinde bu süreç durdurulabilir. Sitokinlerin etki tarzları, hücrelere olan uzaklıklarına bağlı olarak otokrin, parakrin ve endokrin etki şeklinde değişiklik gösterebilir (Zhang & An, 2007). Bir sitokin, birden fazla hücre tipi tarafından üretilebilir ve uygun reseptörlere bağlanarak farklı hücrelerde çeşitli etkiler oluşturabilir. Ayrıca aynı sitokin, bir hücrenin farklı fonksiyonlarını etkileyebilir veya farklı sitokinler aynı etkiyi belli bir hücre tipinde gösterebilir. Bu durumlara ek olarak sitokinler birbirlerinin üretim veya etkisini engelleyebilir veya arttırılabilir (Güner, Özmen & Bayındır, 1997) (Şekil 2).



Şekil 2: Sitokinlerin etki tarzları (Kaur & Ghorai, 2022 kaynağından alınıp düzenlenmiştir)

Sitokinlerin işlevleri arasında bağışıklık tepkilerini, inflamatuar yanıtları, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve apoptozu düzenlemek bulunur (Abbas, Lichtman & Pillai, 2021). Bununla birlikte, sitokin üretiminin veya sinyal iletiminin bozulması çeşitli hastalıklara neden olabilir. Bu nedenle, sitokinlerin genel özelliklerini anlamak, sağlık ve hastalıktaki rollerini açıklamak ve tedaviler geliştirmek için önemlidir.

Sitokinlerin Genel Etkileri

- Bağışıklık Yanıtının Düzenlenmesi; Sitokinler, bağışıklık sisteminin hem doğuştan gelen hem de adaptif yanıtlarını düzenleyerek enfeksiyonlarla savaşmasına yardımcı olur (Örneğin; İnterferon-gama (IFN-γ), interlökin-2 (IL-2).

- Hücre Göçünün Teşviki (Kemotaksis): Sitokinler, immün hücrelerin enfeksiyon veya inflamasyon bölgesine göç etmesini sağlar (kemotaksi) ve bu bölgeye hücresel yanıtı arttırır (Örneğin; Interlökin-8 (IL-8), Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1).
- Inflamasyonun Başlatılması ve Düzenlenmesi: Proinflamatuar sitokinler (örneğin TNF-α, IL-1) inflamasyon yanıtını başlatır ve sürdürürken, anti-inflamatuar sitokinler (örneğin; IL-10) inflamasyonu sınırlayıp kontrol altında tutar.
- Hematopoezi Destekleme: Sitokinler, kemik iliğindeki kan hücrelerinin üretimini ve olgunlaşmasını (hematopoez) düzenler. Örneğin, eritropoietin kırmızı kan hücrelerinin üretimini artırır (Örneğin; Eritropoietin-EPO), Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör-GM-CSF).
- Hücre Proliferasyonunu ve Farklılaşmasını Etkileme: Sitokinler, hedef hücrelerin çoğalmasını ve belirli bir fonksiyona sahip hücrelere farklılaşmasını teşvik eder. Örneğin; Interlökin-7 (IL-7), Transforming büyüme faktörü beta (TGF-β).
- Apoptozun Düzenlenmesi: Sitokinler, hücre ölümünü (apoptoz) tetikleyerek ya da inhibe ederek dokuların ve organların homeostazisini düzenler (Örneğin; Fas ligand (FasL), Interlökin-10 (IL-10).
- Viral Replikasyonun Engellenmesi: İnterferonlar gibi bazı sitokinler, hücreleri viral enfeksiyonlara karşı

uyararak viral replikasyonu engeller (Örneğin; İnterferon-alfa (IFN-α), İnterferon-beta (IFN-β).

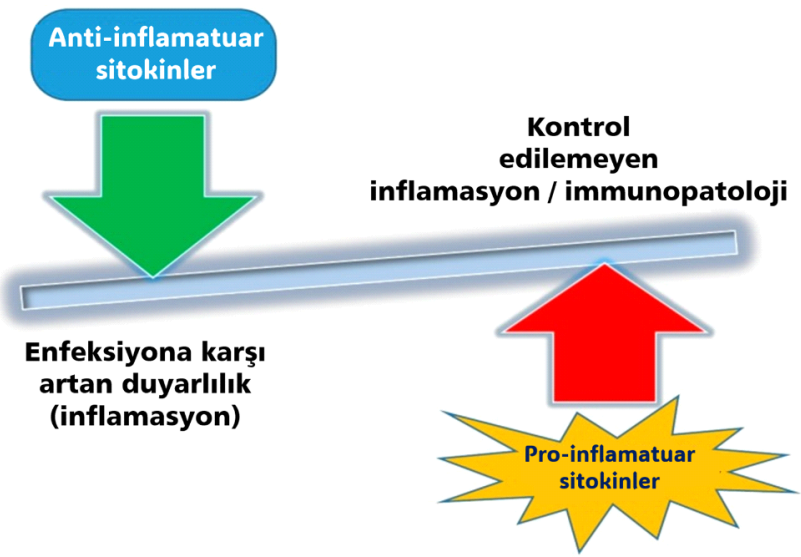
- Anjiyogenez: Bazı sitokinler, yeni kan damarlarının oluşumunu (anjiyogenez) teşvik eder, bu da yara iyileşmesini ve doku yenilenmesini destekler (Örneğin; Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF).
- Allerjik Yanıtların Düzenlenmesi: Sitokinler, alerjik reaksiyonların gelişiminde rol oynar. Örneğin; IL-4 ve IL-5 gibi sitokinler, alerjik inflamasyonu ve IgE üretimini artırır.
- Otoimmün Yanıtların Modülasyonu: Sitokinler, otoimmün hastalıklarda bağışıklık hücrelerinin kendi dokularına saldırmasını düzenleyerek hastalık şiddetini artırabilir veya azaltabilir (Örneğin; Interlökin-17 (IL-17), Interlökin-23 (IL-23).
- Metabolik Yanıtların Düzenlenmesi: Sitokinler, metabolik süreçleri etkileyerek inflamasyon ve enerji metabolizması arasındaki bağlantıyı düzenler. Örneğin, TNF-α insülin direncini artırabilir (Örneğin; Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), Interlökin-6 (IL-6).
- Sinir Sistemi ile Etkileşim: Sitokinler, merkezi sinir sistemi ile etkileşimde bulunarak nöroinflamasyon, sinir hücresi fonksiyonu ve nörodejeneratif hastalıklar üzerinde etkili olabilir (Örneğin; Interlökin-1 beta (IL-1β), Interlökin-6 (IL-6) (Abbas, Lichman & Pillai, 2021; Dinarello, 2007).

Sitokin Araştırmalarının Kökeni ve Sitokinlerin Sınıflandırılması

Sitokin araştırmalarının kökeni, dört farklı perspektif üzerinden gelişmiştir. Birinci perspektif; genel anlamda immünoloji ve lenfokin araştırmaları, beyaz kan hücrelerinin büyümesini ve işlevini düzenleyen lenfositlerden salgılanan protein aracıların keşfiyle başlamıştır (Thomson & Lotze, 2003). Bu sebeple de başlangıçta, bilim insanları sadece lenfositlerin bu proteinleri üretebileceğini düşündükleri için bu proteinlere "**Lenfokin**" adını vermişlerdir. Ancak, araştırmalar ilerledikçe, bilim insanları bu proteinlerin sadece lenfositler tarafından değil, aynı zamanda monositler tarafından da üretilebileceğini fark etmişlerdir ve "**Monokin**" adı bu keşif sonucunda ortaya çıkmıştır. Günümüzde ise bu mediatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı anlaşıldığı için, mediatörlerin kaynağına bakılmaksızın tümü için "**Sitokin**" adı kullanılmaktadır (Akdoğan & Yöntem, 2018). Sitokinlerin çeşitli hücreler tarafından salgılanabileceği gerçeği, vücudun savunma tepkilerinin daha da çeşitlenmesine ve bu sistemdeki rol ve etkilerinin daha detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanımıştır. Araştırmaların temelinde yer alan ikinci perspektif ise, interferonların incelenmesinden temel almaktadır. Antiviral ajanlar olarak tanımlanan bu proteinlerin hücre büyümesi ve farklılaşması üzerindeki etkilerini göstermek sitokin araştırmalarına katkı sağlamıştır. Üçüncü olarak, hematopoetik büyüme faktörlerinin araştırılması sırasında bu faktörlerin hematopoetik hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını desteklemenin yanı sıra tamamen farklılaşmış hematopoetik hücrelerin bazı fonksiyonlarını düzenlediği, bu sebeple de bu ajanlar ile lenfokinler arasındaki ayrımın güçleştiği gösterilmiştir. Dördüncü ve son perspektif ise,

hematopoetik olmayan hücrelere etki eden büyüme faktörlerinin incelenmesinden kaynaklanmaktadır. Sitokinler arasında ki büyüme faktörlerinin hücre büyümesini teşvik etme özelliklerine ek olarak, "**sitokin benzeri**" olarak adlandırılabilecek başka etkinlikleri de olduğu görülmüştür. Bu dört farklı bakış açısı, sitokin araştırmalarının derinlemesine anlaşılmasını sağlamıştır (Thomson & Lotze, 2003).

Sitokin araştırmalarının gelişmesi ile sitokin çeşitlerinin çokluğu ortaya konmuş ve bu çeşitliliği daha kolay anlayabilmek için bir sınıflandırma yapılmak istenmiştir. Sitokinlerin sınıflandırılması, fonksiyonlarına veya kaynağına göre çeşitli kategorilerde yapılabilmektedir (Akdoğan & Yöntem, 2018). Fonksiyonlarına göre sınıflandırıldığında, sitokinler genellikle **pro-inflamatuar** ve **anti-inflamatuar** olarak iki ana gruba ayrılmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3: Düzensiz sitokin aktivasyonundan kaynaklanan durumların şematik gösterimi (Bello & ark., 2018) kaynağından alınıp düzenlenmiştir)

Pro-inflamatuar sitokinler, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α ve interferonları içerir ve inflamatuar reaksiyonları kolaylaştırırken immünokompetan hücreleri uyarır. Makrofajlardan salınan bu sitokinlerin başlıca görevi enfeksiyon ve yaralanmanın meydana geldiğini çevre dokulara ileterek inflamasyonun başlamasına ve yayılmasına katkı da bulunmaktır. Bununla birlikte bu sitokinler sistemik dolaşıma girerek bağışıklık hücresi aktivasyonuna, ateş ve akut faz reaksiyonu gibi konak fizyolojisinde önemli değişikliklere de neden olabilirler (Boshtam & ark, 2017). Ek olarak pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı yanıtının kronik inflamasyona ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anti-enflamatuar sitokinler ise IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) ve TGF-β gibi sitokinleri içerir ve enflamasyonu inhibe ederek bağışıklık hücrelerini baskılar (Liu & ark., 2021). Bu sitokinler enflamasyonu baskılama özellikleri sayesinde otoimmun hastalıkların akut fazlarında iyileşmeyi kolaylaştırıcı moleküller olarak rol alırlar. Aynı zamanda da pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı yanıtını engelleyen immünoregülatör maddelerdir (Abbas, Lichtman & Pillai, 2021). Bazı sitokinler ise (örneğin IL-6), hem pro- hem de anti-inflamatuar özelliklere sahip olabilir (Thomson & Lotze, 2003). Sitokinler ayrıca hücresel kaynaklarına göre de sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma da CD4 yardımcı-T 1 (Th1) hücreleri tarafından üretilen tip 1 sitokinler ve CD4 Th2 hücreleri tarafından üretilen tip 2 sitokinler olmak üzere iki grup bulunmaktadır. Bu sınıflandırmalar, sitokinlerin işlevlerini

anlamamızda bir temel sağlamaktadır (Lucey, Chu & Shearer, 1996; Mahallawi & ark., 2018).

Sitokinlerin Fonksiyonları

Sitokinlerin çeşitli fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonlardan ilki, doğal bağışıklığın düzenlenmesinde rol almalarıdır. Sitokinler viral enfeksiyonlara karşı korunmayı sağlarken aynı zamanda bakterilere karşı korunmayı sağlayan yangısal reaksiyonları başlatırlar (Zhang & An, 2007). Bu fonksiyonlara sahip en önemli sitokinler arasında IFN-α, IFN-β, TNF-α, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi kemokinler bulunur. Sitokinler ayrıca lenfositlerin aktivasyonunu, çoğalmasını ve değişimini düzenlerler; böylece hücresel ve humoral immün yanıta yardımcı olurlar. Lenfosit fonksiyonlarını düzenleyen sitokinler arasında IL-2, IL-4 ve TGF-β gibi sitokinler bulunur, bu sitokinler özellikle yardımcı T lenfositleri tarafından salgılanırlar (Akdogan & Yöntem, 2018). Ayrıca, bazı sitokinler immun kökenli yangısal reaksiyonların ve hücresel bağışıklığın düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Bu sitokinler, immün yanıt esnasında farklı hücre tiplerinin aktivasyonunu sağlayarak hücresel düzeydeki bağışıklığı düzenlerler ve genellikle T lenfositleri tarafından üretilirler. Hematopoez sürecinde, immün sistem hücrelerinin kemik iliğinde oluşumundan hücrelere dönüşümüne kadar geçen evrede sitokinlerin uyarıcı bir etkisi vardır. Bu süreçte, çeşitli sitokinlerin, hematopoetik hücre hatlarının gelişimini sağladığı bilinmektedir. Son olarak, immunomodülatör sitokinler, immun sistem dışındaki hücrelerin yenilenmesinde etkili olabilir; örneğin, IL-1, IL-2, IL-4 ve IFN-γ gibi sitokinler sinir ve endokrin sistem üzerinde etkiye sahip olabilirler (Erkan & ark., 2024). Bu şekilde, sitokinlerin çeşitli fonksiyonları, immün sistemden doku yenilenmesine kadar geniş bir yelpazede etki gösterir.

Sitokin Reseptörleri ve Sinyal İletimi

Sitokin reseptörleri çeşitli yapısal ve işlevsel özelliklere sahiptir ve hücresel sinyal iletiminde önemli bir rol oynarlar. Sınıflandırma yapılırken de bu çeşitli yapısal ve işlevsel özellikler göz önünde bulundurularak temel de 5 reseptör ailesinden bahsedebiliriz.

Bunlardan ilki reseptör aileleri arasındaki en geniş aile olan Sınıf I sitokin reseptörleridir. Bu aile IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor), GM-CSF (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor), eritropoietin gibi birçok sitokin reseptörünü kapsar. Bu reseptörlerin çoğu heterodimer veya homodimer yapıdadır ve çoğunlukla hematopoetik işlevler üzerinde etkilidirler.

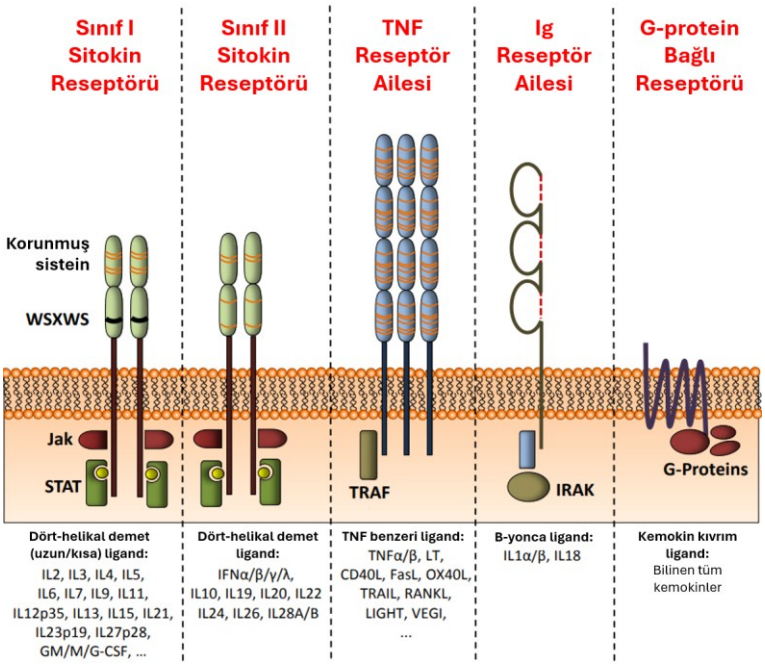
Sınıf II sitokin reseptörleri ise, interferon ailesi reseptörleri olarak adlandırılır ve IFN-alfa/beta, IFN-gamma için heterodimerik reseptörler içerir.

TNF reseptörleri ailesinde TNF-RI ve TNF-RII gibi iki ayrı reseptör yer alır ve bu reseptörler trimerik ligandlar tarafından aktive olan tek zincirli yapılara sahiptir.

IL-1 reseptörleri ailesi, immunglobulin süper ailesi olarak da bilinir ve IL-1 reseptör proteinlerini ve IL-18 reseptörünü içerir ve heterodimer olarak işlev görürler.

Son reseptör ailesi ise, kemokin reseptörleri olarak adlandırılan reseptörler ailesidir ve diğer sitokin reseptörlerinden yapısal olarak farklıdır; bunlar yedi transmembran alanlı, G-protein-bağlı reseptörlerdir ve nörotransmisyon ile duyusal uyaranlara aracılık ederler. Kemokin reseptörleri ailesi, moleküler olarak

klonlanmış ve tanımlanmış 18 kemokin reseptörüne sahiptir (Thomson & Lotze, 2003) (Şekil 4).



Şekil 4: Sitokinlerin reseptör yapılarına göre sınıflandırılması (Abbas, Lichtman & Pillai, 2021 kaynağından alınıp düzenlenmiştir)

Sitokin sinyal iletimi ise, JAK tirozin kinazlarının ve Stat proteinlerinin interferon eylemlerinde temel unsurlar olarak tanımlanmasıyla önemli bir dönüm noktası yaşamıştır. JAK-Stat sinyal iletim yolu, IFN-A/B ve IFN-y reseptörleri tarafından kullanılan etkili, hızlı ve basit bir mekanizmadır (Thomson & Lotze, 2003). Bu sinyal iletim yolunda, temel bileşenler önceden mevcuttur ve çoğu sitokin reseptörü hücrenin yüzeyinde tek zincir halinde bulunur. Sitokinler, bu zincire düşük bir affinite ile bağlanır (Kaya

& Tutun, 2021). Sitokinlerin reseptörlerine bağlanması ise, reseptörle ilişkili JAK kinazlarının aktivasyonuyla sonuçlanır. Bu aktivasyonun en önemli sonucu ise tirozin fosforilasyonu ve buna bağlı olarak Stat proteinlerinin aktivasyonudur. Aktive olan Stat proteinleri çekirdeğe göç edecek homo veya heterokompleksler oluşturur. Bu kompleksler, sitokin ile uyarılabilir genlerin promotör bölgelerindeki tanıma dizilerine bağlanır ve böylece transkripsiyonlarını aktive eder (Sato, Taniguchi & Tanaka, 2001). Ayrıca, SOCS proteinleri STAT' ın doğrudan hedefleridir ve sinyal zincirini kapatmak için negatif geri bildirim inhibitörleri olarak işlev görür. Bu şekilde, sitokin sinyal iletimi hücre içi yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Morris, Kershaw & Babon, 2018).

Viral Enfeksiyonlarda Rol Alan Önemli Sitokinler

Sitokinler, viral enfeksiyonlara karşı konak savunmasında önemli rol oynarlar. İnterferon (IFN)-α/β, IFN-γ ve tümör nekroz faktörü (TNF)-α gibi sitokinler, enfekte hücrelerde spesifik reseptörlere bağlanarak hücre içi antiviral yolakların aktivasyonunu uyarırken. Diğer sitokinlerin, örneğin IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12, IL-13 ve IL-18'in, IFN-α/β, IFN-γ ve TNF-α'nın etkilerini otokrin veya parakrin düzeyde düzenleyerek antiviral yanıta dolaylı olarak katıldığı düşünülmektedir. Bu sitokinler, bağışıklık yanıtının çeşitli yönlerini modüle ederek viral enfeksiyonların kontrolünde önemli bir rol oynarlar (Abbas, Lichtman & Pillai, 2021). Bu bölümde interferonlar, IL-6, IL-12, TNF- α, IL-1β, IL-23, IL-35, IL-18, IL-15, IL-10, IL-21 ve IL-27 hakkında bilgi verilecektir.

İnterferonlar

İnterferonlar (IFN), virus replikasyonunu engelleyen önemli sitokinlerdir. Virusla enfekte olan hücrelerden hızlı bir şekilde birkaç saat içinde salgılanır, birkaç gün içinde serumda en yüksek düzeye ulaşırlar ve çeşitli mekanizmalarla virusları inhibe ederler. İnterferonlar, hücresel bağışıklığın düzenlenmesinde kritik bir rol oynarlar ve viruslara karşı vücudun savunmasında önemli bir bileşen oluştururlar. Ayrıca, bağışıklık sisteminin diğer bileşenleriyle etkileşime girerek kompleks ve koordineli bir savunma mekanizması oluştururlar. Bu nedenle, IFN'lerin anlaşılması ve etkili bir şekilde kullanılması, viral enfeksiyonların tedavisi ve kontrolü açısından öneme sahiptir. İnterferonlar genellikle üç gruba ayrılır.

1.Tip I IFN

Tip I interferonlar, yapısal benzerlikler taşıyan **IFN-α (alfa)** ve **IFN-β (beta)** grupları olarak da bilinirler (Şekil 5). Alfa ve beta interferonların fonksiyonları ortaktır ve bu interferonlar antiviral aktivite açısından önemlidir (Li & ark., 2018). Bu tip I interferonlar, viral enfeksiyonlara erken yanıt olarak salgılanır ve antiviral savunma mekanizmalarını aktive eder. IFN-α ve IFN-β, hücrelerde antiviral proteinlerin üretimini tetikleyerek viral replikasyonu engeller. IFN-α, virusla enfekte lenfositler ve makrofajlar tarafından, IFN-β ise fibroblastlar ve çekirdekli hücreler tarafından üretilir ancak üretildikleri hücrelerde antiviral aktiviteye sahip değildirler. Etkilerini çevredeki diğer hücrelerde gösterirler (Önder & Keskin, 2006). Enfekte hücrelerden salgılanan IFN'ler, komşu hücreler üzerindeki interferon reseptörlerine (reseptör CD188) bağlanırlar ve bu reseptör Jak adı verilen bir tirozin kinaz ile bağlanarak enzim transkripsiyon aktivatörlerini harekete geçirir (Platanias, 2005).

Böylece interferona bağlanan hücreler birkaç dakika içinde yeni proteinler sentezlemeye başlarlar. Üretilen bu proteinler çeşitli yollarla antiviral aktivite gösterirler. Ayrıca Tip I interferonlar; makrofajları, NK hücrelerini ve sitotoksik T lenfositlerini (Cytotoxic T cells - CTL) aktive ederler ve B hücrelerini uyararak antikor sentezini artırırlar. Ek olarak bu interferonların varlığı IFN-γ ve IL-12 üretimini baskılamaktadır (Hervas-Stubbs & ark., 2011). Bu iki grup haricinde omega ve tau interferonları da tip 1 interferonlar arasında yer almaktadır. IFN-ε ve IFN-τ trofoblastlarda üretilir ve plasenta ile fetusa karşı immun yanıtı düzenlerler (Ding & ark., 2022).

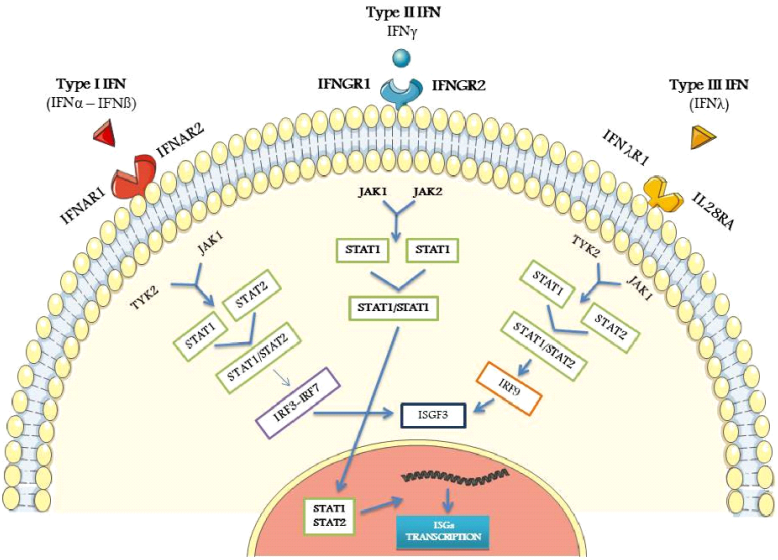
2.Tip II IFN

Bu grupta **IFN-γ (gamma)** yer almaktadır (Şekil 5). Özellikle T hücreleri ve NK hücreleri tarafından salgılanır ve makrofajları aktive ederek enfekte hücrelerin öldürülmesine yardımcı olur. Başlıca kaynakları Th1 hücreleri, CD8 T hücreleri ve doğal öldürücü (natural killer-NK) hücreleridir (Amedei, Prisco & Elios, 2013). Bu interferon, spesifik antijenler veya mitojenler tarafından aktive edilen lenfositler tarafından üretilir (Klein, Pastermack & Bevan, 1985). IFN-γ, antiviral aktiviteye sahip olmanın yanı sıra önemli immünoregülatör fonksiyonlara da sahiptir, bir dizi hücresel yanıtı uyararak bağışıklık sisteminin işleyişine katkıda bulunur. Tip II interferonlar aktivite gösterebilmek için iki reseptöre ihtiyaç duymaktadır; IFNGR1 ve IFNGR2. IFN-γ bu reseptörlerin yardımı ile, JAK-STAT sinyal yolunu kullanarak STAT1 transkripsiyon faktörünü aktive eder, ki bu faktör de önemli bir bağışıklık ve inflamasyon aracıdır (Rauch, Müller & Decker, 2013). IFN-γ, makrofajları ve nötrofilleri aktive ederek bu hücrelerin litik etkilerini doğrudan artırırken, NK hücrelerinin litik kapasitesini artırma

özelliğine de sahiptir. Endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerini artırarak nötrofillerin damar dışına göçünü kolaylaştıran bu interferon grubu ayrıca, MHC I moleküllerinin miktarını birçok hücrede artırarak antijen sunumuna da katkıda bulunur. CD4 T hücrelerinin Th1'e dönüşümünü teşvik eden interferon, Th2 hücre çoğalmasını baskılar. Sitotoksik T lenfositlerin gelişimini uyarır ve son olarak B hücrelerinin proliferasyonunu engeller (Chen & Liu, 2009). Tüm bu etkileriyle, IFN-γ hücresel bağışıklığın önemli bir düzenleyicisi olarak kabul edilir ve bağışıklık sisteminin işleyişinde kritik bir role sahip olduğu söylenebilir.

3.Tip III IFN

Tip III İnterferon, **IFN-λ (lambda)** molekülünden oluşan bir antiviral sitokin grubudur (Şekil 5). Bu grup; IFNλ1, IFNλ2, IFNλ3 ve IFNλ4 olmak üzere 4 farklı alt tipe ayrılır (Geoffroy & Bourgeois-Daigneault, 2020). İşlevleri tip I interferonlara benzeyen bu sitokinlerin yoğunluğu daha azdır ve çoğunlukla epiteldeki viruslara karşı birinci basamakta savunma görevi görür. Ayrıca IFNλ1-λ4 farelerde psödogendir ve bu durum bu sitokinlerin bu hayvan modelinde işlev çalışmasını engellemektedir (Geoffroy & Bourgeois-Daigneault, 2020).



Şekil 5: Spesifik reseptör bağlantısından IFN uyarılı genlerin (IFN-stimulated genes-ISG) aktivasyonuna kadar tip I, tip II ve tip III IFN yollarının ana adımlarının şematik görünümü (Del Papa & ark., 2021).

Interferonlarda Antiviral Etkinliği Yöneten Mekanizmalar

Interferonların antiviral etkinliğini yöneten mekanizmalar arasında çeşitli önemli genlerin uyarılması bulunmaktadır. Bu genlerin uyarılması, viral enfeksiyonlarla mücadelede etkili bir savunma sağlar. İşte bu mekanizmalardan bazıları şunlardır:

1. Protein Kinase R (PKR) Molekülü

PKR, interferonlar tarafından uyarıldığında aktivasyona geçer. Özellikle, çift sarmallı RNA (dsRNA) gibi viral RNA yapısı tarafından etkinleştirilir. Aktive olan PKR molekülleri, viral mRNA'nın translasyonunu engeller. Aynı zamanda, PKR apoptozisi

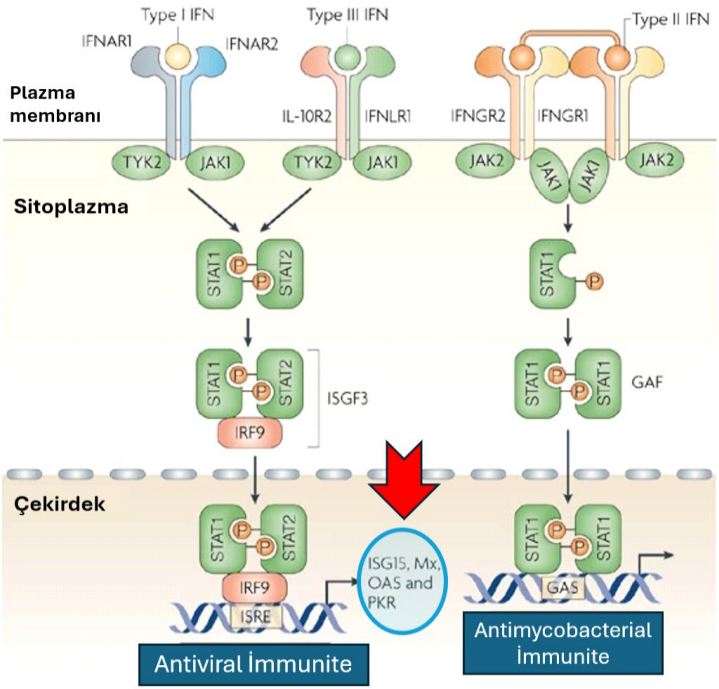
tetikleyebilir, bu da enfekte hücrenin intiharına neden olur. Bu mekanizma, virusun replikasyonunun durdurulmasında etkilidir.

2. 2’-5’-Oligoadenilat Sentetaz ve RNaseL

Interferonlar tarafından uyarılan 2’-5’-oligoadenilat sentetaz enzimi, viral RNA'nın varlığını algıladığında aktive olur. Bu enzim, viral RNA'yı tanıyan ve parçalayan latent bir endonükleaz olan RNaseL'u aktive eder. RNaseL, viral RNA'yı keserek virusun replikasyonunu engeller. Bu mekanizma, özellikle dsRNA'nın varlığında etkin hale gelir.

3. Mx Proteinleri

Mx proteinleri, özellikle influenza ve bazı diğer RNA viruslarının replikasyonunu engellemekte etkilidir. Mx proteinleri, viral replikasyon komplekslerinin oluşumunu ve hareketini inhibe ederek virusun çoğalmasını önler. Ancak, DNA virusları üzerindeki etkileri daha azdır (Haller, Kochs & Weber, 2007) (Şekil 6).



Şekil 6: İnterferonların (IFN'ler) etkisi üç reseptör kompleksi aracılığıyla gerçekleşir: IFNα reseptörü 1 (IFNAR1) ve IFNAR2'nin bir heterodimeri tip I IFN'lere bağlanır; interlökin-10 reseptörü 2 (IL-10R2) üç IFNλ alt tipine bağlanmak için IFNLR1 (IFNλ reseptörü 1) ile ilişki kurar; ve iki IFNGR2 (IFNγ reseptörü 2) zinciri ve iki IFNGR1 zincirinden oluşan bir tetramer tip II IFNγ'nin dimerlerine bağlanır. Tip I IFN'ler tarafından bağlanmanın ardından, sinyal iletimi önceden ilişkili tirozin kinazlar (JAK1 ve TYK2 (tirozin kinaz 2)) tarafından başlatılır, bunlar IFNAR1'i fosforile eder ve sinyal dönüştürücülerinin ve transkripsiyon aktivatörlerinin (STAT'ler) işe alınmasına ve fosforilasyonuna yol açar. STAT heterodimerleri IFN-düzenleyici faktör 9 (IRF9) ile ilişki

kurarak IFN-uyarılmış gen faktörü 3 (ISGF3) oluşturur veya STAT homodimerleri IFNγ aktivasyon faktörünü (GAF) oluşturur. Bu kompleksler, sırasıyla tip I ve tip III veya tip II IFN yanıtları için IFN-uyarılmış yanıt elemanlarından (ISRE'ler) veya GAS promotör elemanlarından IFN-uyarılmış genleri indüklemek üzere çekirdeğe taşınır. Bu basitleştirilmiş sinyal yolundan sapma meydana gelebilir, örneğin, tip I IFN'lerin STAT homodimerlerini ortaya çıkardığı ve diğer STAT proteinlerinin aktivasyonuyla daha karmaşık etkileşimin burada gösterilenden daha fazla olduğu bildirilmiştir. ISG15, 15 kDa'lık IFN-uyarılmış protein; Mx, miksovirus direnci; OAS, 2',5'-oligoadenilat sentaz; PKR, protein kinaz R (Sadler & Williams, 2008) kaynağından alınıp düzenlenmiştir).

Bu mekanizmaların kombinasyonu, interferonların antiviral etkinliğini sağlar. Viral enfeksiyonların kontrolünde, bu mekanizmaların etkin bir şekilde devreye girmesi, virusların replikasyonunun durdurulması ve enfekte hücrelerin yok edilmesi için önemlidir. Bu nedenle, bu mekanizmaların anlaşılması ve etkin bir şekilde kullanılması, viral enfeksiyonların tedavisi ve kontrolü açısından önemlidir.

İnterleukin 6 (IL-6)

IL-6, bağışıklık sistemi tarafından doku hasarı ve enfeksiyonlara karşı tepki olarak üretilen önemli bir sitokin olarak bilinir. Birçok farklı hücre tipi, fibroblastlardan mezangial hücrelere kadar, IL-6 üretimine katkıda bulunur (Tanaka, Narazaki & Kishimoto, 2014). Bu sitokin, özellikle JAK/STAT3 aktivasyon yolu aracılığıyla hücrelerde çeşitli sinyal olaylarını başlatır (Wang & ark., 2013).

IL-6'nın biyolojik etkileri oldukça çeşitlidir. Örneğin, makrofaj koloni uyarıcı faktörün ekspresyonunu düzenleyerek monositlerin makrofajlara farklılaşmasını kontrol eder. Aynı zamanda IL-21 salınımını düzenlediği için B-hücresinin IgG üretimini artırarak bağışıklık yanıtını güçlendirmesini destekler. IL-6, dendritik hücre olgunlaşmasını negatif olarak düzenleyerek bağışıklık sisteminin dengeleyici rolünü oynar. Th1 polarizasyonunu engelleyerek ise Th2 yanıtını teşvik eder ve naif CD4 hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlar (Velazquez-Salinas & ark., 2019).

IL-6' nın viral enfeksiyonlardaki rolünü ise IL-6 eksikliği olan farelerin kullanıldığı 3 deneysel enfeksiyon modelinden elde edilen bilgilere göre değerlendirirsek;

- Deney grubu influenza virus ile enfekte deney grubudur. IL-6 eksikliği olan farelerin kullanıldığı deneysel enfeksiyonda, IL-6'nın T-hücre yanıtının optimal düzenlenmesini, akciğer onarımını destekleyen doku yeniden şekillenmesini, makrofajların göçünü ve fagositik aktivitelerini destekleyerek ve akciğer epitel hücrelerinde viral kaynaklı apoptozisi önleyerek influenza virusu ile enfekte farelerin hayatta kalması için gerekli olduğu gösterilmiştir (Lauder & ark., 2013)
- Deney grubu Vaccinia virus ile enfekte deney grubudur. Bu grupta, Vaccinia virusu ile enfekte farelerde IL-6 geninin bozulmasının, spesifik sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini azaltarak bağışıklık yanıtını bozduğu tespit edilmiştir (Velazquez-Salinas & ark., 2019).

- Deney grubu kuduz virusu ile enfekte deney grubudur. Bu grupta, genomik yapısında IL-6 geni taşıyan genetiği değiştirilmiş kuduz virusu ile enfekte edilen normal fareler, ebeveyn virus ile enfekte edilen farelere kıyasla viral enfeksiyona karşı daha yüksek bir direnç göstermiştir. Tasarlanmış virusla enfekte olan hayvanlarda, daha yüksek sayıda spesifik CD8-T ve B hücresi, dolaşımdaki nötralize edici antikor seviyelerinde artış ve çoklu interferonla uyarılan genlerin regülasyonu tanımlanmış ve artan bir kan-beyin bariyeri geçirgenliği tespit edilmiştir (Luo & ark., 2018).

Bu bulgular, IL-6'nın bağışıklık sistemi üzerindeki çeşitli etkilerini ve viral enfeksiyonlarla olan ilişkisini aydınlatmaktadır. IL-6'nın hücresel düzeydeki etkileşimleri, bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve viral enfeksiyonlara karşı koruyucu veya düzenleyici bir faktör olarak işlev görür. Bu nedenle, IL-6'nın moleküler düzeydeki mekanizmalarının anlaşılması, gelecekteki tedavi ve aşı stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir adım olabilir.

İnterlökin 12 (IL-12)

IL-12 sitokin ailesinin tüm üyeleri heterodimerik yapıya sahiptir ve iki tür alt birimden oluşur: bir a- ve bir β-sitokin. IL-12, IL-12Rβ1 ve IL-12Rβ2 reseptörlerini tanır ve TYK2 ve JAK2 gibi proteinlere bağlanarak sinyal transdüksiyonunu başlatır. Ayrıca IL-12'nin etkileri için STAT4'ün varlığı gereklidir (Guo, Cao &Zhu, 2019).

IL-12'nin IL-23, IL-27 ve IL-35 ile Ortak Yönleri

- IL-23'ün ekspresyonuna iki alt birim olan IL-23p19 ve IL-12p40 aracılık eder. IL-23, bu alt birimlerden IL-12p40'ı IL-12 ile paylaşır. CD40 ve CD40 ligandı (CD40L), IL-12 ile aynı proteinlere (TYK2 ve JAK2) bağlanan IL-23 reseptörlerinin iki alt biriminin (IL-12R-β1 ve IL-23R) ekspresyonunu STAT3 ve STAT4'ü uyarmak için kullanır. IL-23'ün sadece yapı olarak değil aynı zamanda fonksiyon olarak da IL-12' ye benzediği bilinmektedir, çünkü her ikisi de proinflamatuar sitokinlerdir (Parham & ark., 2002).
- IL-27, IL-12 ailesi içinde yer alan hem anti-inflamatuar hem de pro-inflamatuar özellik gösteren bir sitokindir. Antijen sunan hücreler (APC'ler) bu sitokin için ana kaynaktır. IL-27p28 alt birimi, bir IL-27R (WSX-1) reseptörü ile birleşir ve Epstein-Barr virusu kaynaklı gen3 (EBi3), bir gp130 reseptörü ile eşleşir. Bu durumda JAK1, STAT1-STAT3 dimerlerini fosforile etmek için JAK2 ile işbirliği yapar (Rahman & ark., 2023) .
- IL-35 yapısında bulunan iki alt birimi iki farklı sitokin ile paylaşmaktadır. IL-12p35 alt birimini IL-12 ile ve EBi3 alt birimini ise IL-27 ile paylaşır. IL-35, T hücrelerinde STAT1 ve STAT4 fosforilasyonuna neden olurken, JAK1 ve JAK2 aracılığıyla B hücrelerinde STAT1 ve STAT3'ü aktive eder (Catalan-Dibene, Mclntyre & Zlotnik, 2018).

Viral enfeksiyonlarda, IL-12'nin rolü oldukça önemlidir. Özellikle hepatit B virus, HIV, insan metapnömovirus ve herpes

simplex virus gibi çeşitli viruslar, IL-12 ekspresyonunu uyararak bağışıklık sisteminin yanıtını etkiler (Guo, Cao & Zhu, 2019). IL-12, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreleri tetikleyerek adaptif bağışıklığın düzenlenmesine katkıda bulunur. Th1 hücreleri çeşitli reseptörler taşır bu reseptörler aracılığı ile, IL-12 ve IL-23'ün her ikisi de naif Th1 hücrelerinin IFN-γ' yı uyaracak olgun Th1 hücrelerine dönüşümünü sağlayabilir (Trinchieri, 2003). IL-12, STAT4 aracılığı ile IFN-y salgılanmasını uyarır ve doğal öldürücü hücreyi aktive eder. T-bet aktivitesi, IFN-y etkisi ile arttırılır, bu da IL-12Rβ2'nin oluşumunu sağlar, böylece IL-12'ye karşı bir Th1 yanıtı gelişir. (Guo, Cao & Zhu, 2019)

Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF-α)

Bağışıklık sistemi tarafından salgılanan ve viral enfeksiyonlar sırasında önemli bir rol oynayan bir proinflamatuar sitokindir. Makrofajlar, T hücreleri, NK hücreleri ve diğer bağışıklık hücreleri tarafından salgılanır ve enfekte hücrelerin ölümü (apoptoz), inflamasyonun düzenlenmesi ve bağışıklık yanıtının güçlendirilmesi gibi çeşitli işlevlere sahiptir. TNF-α bu genel özelliklerinin yanında spesifik olarak;

- Enfekte Hücrelerin Ölümü: TNF-α, enfekte hücrelerin apoptoza (programlanmış hücre ölümü) uğramasını teşvik eder. Bu, virusun çoğalmak için kullandığı hücrelerin yok edilmesini sağlar ve böylece virusun yayılmasını engeller.
- İnflamatuar Yanıtın Düzenlenmesi: TNF-α, inflamatuar yanıtı güçlendirir ve diğer proinflamatuar sitokinlerin (örneğin IL-1, IL-6)

üretimini teşvik eder. Bu, viral enfeksiyonun yerel kontrolü için gerekli olan inflamatuar hücrelerin ve moleküllerin enfeksiyon bölgesine toplanmasını sağlar.

- Bağışıklık Hücrelerinin Aktivasyonu: TNF-α, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu artırır ve bu hücrelerin antijen sunma kapasitesini geliştirir. Bu, adaptif bağışıklık yanıtının etkinleştirilmesine katkıda bulunur.
- Damar Geçirgenliğinin Artırılması: TNF-α, damar geçirgenliğini artırarak bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon bölgesine daha kolay ulaşmasını sağlar. Bu, lokal inflamasyonun ve bağışıklık yanıtının etkinliğini artırır.

Viral enfeksiyonlar sırasında TNF-α'nın bu etkileri, enfeksiyonun erken dönemlerinde patojenlerin kontrol altına alınmasına yardımcı olur, ancak aşırı TNF-α üretimi, doku hasarı ve sistemik inflamatuar yanıt sendromu gibi olumsuz etkilere yol açabilir (Chen & ark., 2020; Ware, 2005).

Interlökin-1 Beta (IL-1β)

Özellikle enfeksiyonlar ve inflamatuar yanıtlar sırasında önemli rol oynayan bir proinflamatuar sitokindir. IL-1β, esas olarak makrofajlar, monositler ve dendritik hücreler tarafından salgılanır ve inflamatuar yanıtın çeşitli yönlerini düzenler. Viral enfeksiyonlar sırasında IL-1β'nın rolü, enfekte hücrelerin bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını ve yok edilmesini kolaylaştırmak için

inflamasyonu artırmak ve bağışıklık hücrelerini aktive etmektir. IL-1β bu genel özelliklerinin yanında spesifik olarak;

- Viral enfeksiyonlar sırasında IL-1β'nın etkileri: İnflamasyonun Teşvik Edilmesi: IL-1β, viral enfeksiyon bölgesinde inflamasyonu artırarak, immün hücrelerin (örneğin, nötrofiller, makrofajlar) enfeksiyon bölgesine göçünü teşvik eder. Bu, enfekte hücrelerin tanınmasını ve eliminasyonunu kolaylaştırır.
- Ateş ve Sistemik İnflamatuar Yanıtın Tetiklenmesi: IL-1β, hipotalamusu etkileyerek vücut sıcaklığını artırır ve ateşi tetikler. Ateş, birçok virusun replikasyonunu engelleyebilir ve bağışıklık sisteminin patojenlere karşı daha etkili çalışmasını sağlar.
- Adaptif Bağışıklık Yanıtının Aktivasyonu: IL-1β, T hücreleri ve B hücreleri gibi adaptif bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu ve farklılaşmasını teşvik eder. Bu, enfeksiyonun kontrolü ve bağışıklık hafızasının oluşumu için kritiktir.
- Apoptoz ve Hücresel Stres Yanıtının Düzenlenmesi: IL-1β, enfekte hücrelerde apoptozu (programlanmış hücre ölümü) ve hücresel stres yanıtlarını teşvik ederek, viral replikasyonun sınırlandırılmasına ve virusun yayılmasının engellenmesine yardımcı olur.

IL-1β'nin bu rolleri, viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık yanıtının etkinliğini artırırken, aşırı IL-1β üretimi ise doku hasarına ve kronik inflamasyon gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir.

Interlökin-23 (IL-23)

IL-23, özellikle Th17 hücrelerinin farklılaşması ve aktivasyonu için önemli bir sitokindir. Viral enfeksiyonlar sırasında IL-23'ün rolü şu şekildedir:

- Th17 Hücrelerinin Aktivasyonu: IL-23, Th17 hücrelerinin büyümesini ve fonksiyonunu destekler. Th17 hücreleri, antiviral savunmada önemli olan çeşitli proinflamatuar sitokinler (örneğin IL-17 ve IL-22) üretir. Bu hücreler, mukozal yüzeylerdeki bariyer savunmasını güçlendirir ve nörofilik inflamasyonu teşvik eder, bu da virusların yayılmasını sınırlamaya yardımcı olabilir.
- Kronik Enfeksiyonlardaki Rolü: Bazı kronik viral enfeksiyonlarda IL-23/Th17 yolu, devam eden inflamatuar yanıtın sürdürülmesinde rol oynayabilir. Bu durum, hem yararlı (savunma) hem de zararlı (doku hasarı ve otoimmünite) etkilerle ilişkilidir (Battaglia & Gregori, 2020).

Interlökin-35 (IL-35)

IL-35, immün sistemin anti-inflamatuar bir üyesi olarak bilinir ve düzenleyici T hücreleri (Treg) tarafından salgılanır. Viral enfeksiyonlar sırasında IL-35'in rolü şu şekildedir:

- İmmün Yanıtın Baskılanması: IL-35, özellikle aşırı veya zararlı olabilecek inflamatuar yanıtları baskılamak için kritik bir rol oynar. Bu, bağışıklık sistemi tarafından kontrolsüz inflamasyonu sınırlandırarak, enfeksiyon sonrası doku hasarını ve kronik inflamatuar yanıtları önlemeye yardımcı olabilir.
- T Hücresi Fonksiyonlarının Düzenlenmesi: IL-35, Treg hücreleri aracılığıyla CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin aşırı aktivasyonunu baskılar. Bu, viral enfeksiyonlar sırasında bağışıklık yanıtının aşırı reaksiyon göstermesini ve otoimmün patolojilere yol açmasını önlemekte önemlidir (Liao, Huang & Yang, 2019).

Özetle, IL-23 genellikle proinflamatuar yanıtları teşvik ederken, IL-35 ise bağışıklık yanıtının düzenlenmesine ve inflamasyonun kontrol altında tutulmasına yardımcı olur. Her iki sitokin de bağışıklık sisteminin viral enfeksiyonlara karşı yanıtını şekillendirmede önemli rol oynar, ancak farklı bağışıklık hücrelerini ve yollarını etkilerler.

Interlökin-18 (IL-18)

IL-18, IFN-γ üretimini artırarak doğal öldürücü (NK) hücreler ve T hücrelerini aktive eder. Bu sitokin, antiviral savunma mekanizmalarını güçlendirerek enfeksiyonla mücadelede önemli bir rol oynar (Araki & ark, 2014).

Interlökin-15 (IL-15)

IL-15, NK hücrelerinin ve CD8+ T hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu teşvik eder. Bu hücreler, virusla enfekte hücreleri tanıyıp öldürme kapasitesine sahiptir, bu da viral enfeksiyonların kontrolünde kritiktir (Okoye & ark., 2019).

Interlökin-10 (IL-10)

IL-10, bir anti-inflamatuar sitokindir ve aşırı bağışıklık yanıtlarını düzenleyerek dokuların zarar görmesini engeller. Viral enfeksiyonlar sırasında bağışıklık yanıtını dengede tutarak aşırı inflamasyonu sınırlar (Ng & Oldstone, 2014).

Interlökin-21 (IL-21)

IL-21, T hücresi aktivasyonu ve B hücresi farklılaşmasını destekleyerek antiviral bağışıklık yanıtını güçlendirir. Ayrıca, CD8+ T hücreleri ve NK hücrelerinin viral enfeksiyonlara karşı etkisini artırır (Asao, 2021).

Interlökin-27 (IL-27)

IL-27, hem proinflamatuar hem de anti-inflamatuar etkiler gösteren bir sitokindir. T hücrelerinin farklılaşmasını ve aktivitesini düzenleyerek viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık yanıtının şekillenmesine yardımcı olur (Kumar & Kawai, 2022).

Veteriner hekimlikte bazı önemli viral hastalıklar ile ilgili sitokin çalışmaları

Sığır viral hastalıkları ve sitokinler

Al-Kubati & ark., (2021) yaptıkları bir çalışmada; özellikle, proinflamatuar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF-α'nın Bovine Viral Diarhea enfeksiyonunun seyrinde kritik bir rol oynadığını

belirtmiştir. Bu sitokinler, virusun çoğalmasını ve enfeksiyonun yayılmasını modüle ederek bağışıklık yanıtını etkiler. IL-1, inflamasyonu tetikleyerek, hastalığın akut dönemlerinde belirgin bir rol oynar. IL-6, hem inflamasyon hem de iyileşme süreçlerinde rol oynayarak bağışıklık yanıtını düzenler. TNF-α ise, virusla mücadelede önemli bir immün yanıt oluşturarak hem proinflamatuar etkiler gösterir hem de viral kontrolü destekler olduğunu belirtmişlerdir.

Shao & ark., (2017), yaptıkları bir çalışmada; sığırların şap hastalığının bağışıklık tepkileri üzerinde etkili olan sitokinleri detaylı bir şekilde incelemişlerdir. Çalışmada, IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin şap hastalığının patogenezindeki rollerini araştırmayı hedeflemiştir. IL-1β, inflamasyonu başlatarak ve hayvandaki ateşi tetikleyerek hastalığın sistemik etkilerini arttırdığını bildirmişlerdir. IL-6' nın hem akut inflamatuar yanıtı hem de iyileşme sürecini modüle ederek hastalığın şiddetini etkilediğini bildirmişlerdir. TNF-α ise, virusla enfekte hücrelerin apoptozunu teşvik etmiş ve bağışıklık yanıtını düzenleyerek virusla mücadelede önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir.

At viral hastalıkları ve sitokinler

Quinlivan & ark., (2007), yaptıkları bir çalışmada, equine influenza enfeksiyonu ile ilgili olarak, özellikle IL-1β, IL-6 ve IFN-γ gibi proinflamatuar ve immün düzenleyici sitokinlerin rolünü vurgulamışlardır. IL-1β; enfeksiyon sırasında inflamatuar yanıtı başlattığını ve ateşin yükselmesine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu enfeksiyonda IL-1β'nın yüksek seviyeleri hastalığın klinik semptomlarını şiddetlendirebilir olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca IL-6'nın inflamatuar yanıtı teşvik ettiği ve

bağışıklık sisteminin virusla mücadelede önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Yüksek IL-6 seviyeleri, hastalığın şiddetini ve sistemik inflamasyonu artırabildiğine değinmişlerdir. IFN-γ ise bağışıklık yanıtını düzenler ve antiviral savunmayı desteklediğini belirtmişlerdir. IFN-γ'nın rolü, enfekte hücrelere karşı bağışıklık tepkisini güçlendirerek virusun kontrolüne yardımcı olduğunu belirtmişlerdir.

Cheevers & McGuire (1985), yaptıkları bir çalışmada; Equine infectious anemia (EIA)'da, IL-1β'nın inflamatuar yanıtı başlattığı ve hastalığın akut fazında önemli bir rol oynadığı görülmüştür. IL-1β, ateş ve genel inflamasyon gibi klinik belirtileri belirgin hale getirmiştir. Ayrıca IL-6'nın, EIA'daki inflamatuar yanıt ve sistemik etkileri düzenlemede önemli olduğu bulunmuştur. Bu sitokin, hem inflamasyonu hem de bağışıklık yanıtını modüle eder ve hastalığın seyrini etkileyebilir. IL-10'un, anti-inflamatuar etkileriyle bilindiği ve EIA'da bağışıklık yanıtını dengede tutmada rol oynadığı belirtilmiştir. Bu sitokin, inflamasyonu sınırlandırarak bağışıklık sisteminin aşırı tepkilerini önlemeye yardımcı olabilir.

Köpek viral hastalıkları ve sitokinler

Spitzbarth, Baumgärtner & Beineke, (2012), yaptıkları bir çalışma, özellikle distemper (canine distemper virus-CDV) enfeksiyonunda proinflamatuar sitokinlerin rolüne odaklanmıştır. IL-1β'nın enfeksiyon sırasında inflamatuar yanıtı başlattığı ve ateşi teşvik ettiği görülmüştür. Yüksek IL-1β seviyeleri, hastalığın akut fazında inflamasyonun artmasına ve klinik semptomların şiddetlenmesine neden olabildiği bildirilmiştir. IL-6 sitokinin ise inflamatuar yanıtı artırarak ve sistemik etkileri modüle ederek hastalığın ilerlemesini etkilediği bildirilmiştir. Yüksek IL-6

seviyeleri, hastalığın şiddetini ve sistemik inflamasyonu artırabilir. Aynı enfeksiyonda IFN-γ ise, antiviral yanıtları destekleyen ve bağışıklık sistemini aktive eden bir sitokin olarak rol oynadığı belirtilmiştir. CDV enfeksiyonlarında IFN-γ'nın rolü, virusla enfekte hücrelerle savaşma ve bağışıklık yanıtını güçlendirme şeklinde tespit edilmiştir.

Asil & ark., (2023), yaptıkları çalışmada köpeklerde parvovirus (CPV) enfeksiyonunda IL-1β'nın proinflamatuar bir rol oynadığını ve hastalığın inflamatuar yanıtını başlattığını bildirmişlerdir. Çalışma, IL-1β'nın enfeksiyonun erken evrelerinde inflamasyon ve ateş üzerinde etkili olduğunu ve yüksek seviyelerinin hastalığın şiddetini artırabileceğini belirtmiştir. IL-6'nın, CPV enfeksiyonundaki rolü, sistemik inflamasyonun ve bağışıklık yanıtının modülasyonunu içerir. Çalışmada, IL-6'nın yüksek seviyelerinin hastalığın ilerlemesini ve semptomların şiddetini etkileyebileceği vurgulanmıştır. TNF-α, CPV enfeksiyonundaki inflamatuar yanıtın bir başka önemli bileşenidir. Çalışma, TNF-α'nın yüksek seviyelerinin inflamasyonu artırabileceğini ve hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığını belirtir. IFN-γ, antiviral yanıtları destekleyen ve bağışıklık sistemini aktive eden bir sitokindir. Çalışmada, IFN-γ'nın, CPV enfeksiyonları sırasında bağışıklık tepkisini güçlendirdiğini ve enfekte hücrelerle savaşta önemli olduğunu ifade edilmiştir.

Kedi viral hastalıkları ve sitokinler

Gunn-Moore & ark., (1998), yaptıkları çalışmada IL-6'nın, kedi enfeksiyöz peritoniti (FIP) hastalığında proinflamatuar bir rol oynadığını göstermiştir. IL-6, FPV hastalığının şiddetini ve semptomlarını belirleyen önemli bir belirteç olarak kabul edilir.

TNF-α, FIP'de diğer önemli bir proinflamatuar sitokindir. Çalışmada, TNF-α'nın yüksek seviyelerinin inflamasyonu ve hücresel hasarı artırdığı, dolayısıyla hastalığın patogenezine önemli katkılarda bulunduğu belirtilmiştir. TNF-α, FIP'nin klinik belirtilerinin şiddetini etkileyebilir. IFN-γ, antiviral bağışıklık yanıtlarını destekleyen bir sitokindir. Çalışma, IFN-γ'nın FIP'de bağışıklık sisteminin aktivasyonunu ve antiviral yanıtı teşvik ettiğini göstermiştir. Ancak, bu sitokinin aşırı üretimi inflamasyonun artmasına ve hastalığın kötüleşmesine neden olabilir. IL-10, anti-inflamatuar bir sitokindir ve bağışıklık yanıtını düzenlemede rol oynar. Çalışmada, IL-10'un FIP'de inflamasyonu sınırlama ve bağışıklık yanıtını dengeleme işlevi olduğu belirtilmiştir. IL-10'un seviyelerinin dengelenmesi, inflamasyonu kontrol etmeye ve hastalığın ilerlemesini yönetmeye yardımcı olabilir.

Sonuç

Viral enfeksiyonlar sırasında sitokinlerin rolü, bağışıklık yanıtının etkinliğini ve enfeksiyonun kontrolünü sağlamada kritik bir öneme sahiptir. Sitokinler, viruslarla mücadele eden hücrelerin iletişimini ve koordinasyonunu yöneterek, enfeksiyona karşı hızlı ve etkili bir yanıt geliştirilmesine katkıda bulunurlar. Bu yanıtın düzenlenmesi, enfeksiyonun yayılmasını engellemek ve hasarı sınırlandırmak açısından önemlidir. Ancak, sitokinlerin dengesiz üretimi, özellikle aşırı proinflamatuar sitokin yanıtı, ciddi patolojik durumlara ve organ hasarına yol açabilir, bu da hastalığın seyrini olumsuz yönde etkiler.

Sitokinlerin viral enfeksiyonlar sırasında nasıl işlediğine dair artan bilgi birikimi, tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de olanak sağlamaktadır. Özellikle, proinflamatuar ve antiinflamatuar

sitokinlerin dengelenmesi, hastalıkların yönetimi ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Antiviral tedavilerle birlikte sitokin hedefli tedavi yaklaşımları, enfeksiyonun etkili bir şekilde kontrol edilmesine ve hastalığın şiddetinin azaltılmasına yardımcı olabilir. Örneğin, interferon bazlı tedavilerin kronik viral enfeksiyonlarda (örneğin COVID-19) kullanımı, sitokin yanıtlarını düzenleyerek virusların çoğalmasını engelleyebilir ve enfeksiyonun uzun süreli etkilerini azaltabilir.

Gelecekte, sitokinlerin rolü ve işleyişi hakkında daha fazla bilgi edinmek, yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Özellikle, sitokin fırtınası gibi aşırı inflamatuar durumların yönetimi, bağışıklık sisteminin hassas bir şekilde düzenlenmesi ile mümkün olacaktır. Bu bağlamda, sitokinlerin viral enfeksiyonlardaki önemini anlamak, sadece mevcut hastalıkların tedavisi için değil, aynı zamanda yeni ortaya çıkan viral patojenlere karşı da etkili bağışıklık yanıtları oluşturmak için kritik bir alan olarak kalmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). Cellular and Molecular Immunology E-Book: Cellular and Molecular Immunology E-Book. Elsevier Health Sciences.

Akdoğan, M., & Yöntem, M. (2018). Sitokinler. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi. 3(1), 36-45. Doi: 10.26453/otjhs.350321

Al-Kubati, A. A., Hussen, J., Kandeel, M., Al-Mubarak, A. I., & Hemida, M. G. (2021). Recent advances on the bovine viral diarrhea virus molecular pathogenesis, immune response, and vaccines development. Frontiers in veterinary science, 8, 665128. Doi:10.3389/fvets.2021.665128

Amedei, A., Prisco, D., & M D'Elios, M. (2013). The use of cytokines and chemokines in the cancer immunotherapy. Recent patents on anti-cancer drug discovery, 8(2), 126-142. Doi: 10.2174/157489213805290556

Araki, A., Imura, A., Takai, T., Murayama, T., & Watanabe, Y. (2014). Role of IL-18 in the pathogenesis of influenza A virus infection in mice. Journal of Immunology, 192(11), 5520-5529. Doi: 10.4049/jimmunol.1303426

Asao, H. (2021). Interleukin-21 in Viral Infections. International Journal of Molecular Sciences, 22(17), 9521. Doi: 10.3390/ijms22179521

Asil, M. S., Zarifian, N., Valafar, A., Shirani, D., & Mehrzad, J. (2023). Noticeable immune dysregulation-and-suppression in parvovirus affected dogs. Veterinary Immunology and Immunopathology, 265, 110663. Doi: 10.1016/j.vetimm.2023.110663

Battaglia, M., & Gregori, S. (2020). IL-23 and Th17 cells in viral infections: From the pathogenesis to the potential therapeutic target. Viruses, 12(10), 1090. Doi: 10.3390/v12101090

Bello, R. O., Chin, V. K., Abd Rachman Isnadi, M. F., Abd Majid, R., Atmadini Abdullah, M., Lee, T. Y., Amiruddin Zakaria, Z., Hussain, M. K., & Basir, R. (2018). The Role, Involvement and Function(s) of Interleukin-35 and Interleukin-37 in Disease Pathogenesis. International Journal of Molecular Sciences, 19(4), 1149. Doi: 10.3390/ijms19041149

Boshtam, M., Asgary, S., Kouhpayeh, S., Shariati, L., & Khanahmad, H. (2017). Aptamers Against Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Review. Inflammation, 40(1), 340-349. Doi: 10.1007/s10753-016-0477-1

Catalan-Dibene, J., McIntyre, L. L., & Zlotnik, A. (2018). Interleukin 30 to Interleukin 40. Journal of Interferon & Cytokine Research, 38(10), 423-439. Doi: 10.1089/jir.2018.0089

Cheevers, W. P., & McGuire, T. C. (1985). Equine infectious anemia virus: immunopathogenesis and persistence. Reviews of infectious diseases, 7(1), 83-88.

Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. The Journal of Clinical Investigation, 130(5), 2620-2629. Doi: 10.1172/JCI137244

Chen, J., & Liu, X. (2009). The role of interferon γ in regulation of CD4+ T-cells and its clinical implications. Cellular Immunology, 254(2), 85-90. Doi: 10.1016/j.cellimm.2008.09.001

Del Papa, N., Minniti, A., Lorini, M., Carbonelli, V., Maglione, W., Pignataro, F., Montano, N., Caporali, R., & Vitali, C. (2021). The Role of Interferons in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome and Future Therapeutic Perspectives. Biomolecules, 11(2), 251. Doi: 10.3390/biom11020251

Dinarello, C. A. (2007). Historical insights into cytokines. European Journal of Immunology, 37(S1), 34-45. Doi: 10.1002/eji.200737772

Ding, J., Maxwell, A., Adzibolosu, N., Hu, A., You, Y., Liao, A., & Mor, G. (2022). Mechanisms of Immune Regulation by The Placenta: Role of Type I Interferon and Interferon Stimulated Genes Signaling During Pregnancy. Immunological reviews, 308(1), 9-24. Doi: 10.1111/imr.13077

Erkan, B., Tekuzman, D., Kolukısa, S. B., & Göçmen, J. S. (2024). Bağırsak mikrobiyotasının kardiyovasküler, endokrin ve nörolojik sistemler üzerindeki etkileri. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 26(1), 100-108. Doi: 10.24938/kutfd.1401207

Geoffroy, K., & Bourgeois-Daigneault, M.-C. (2020). The pros and cons of interferons for oncolytic virotherapy. Cytokine & Growth Factor Reviews, 56, 49-58. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.07.002

Gunn-Moore, D. A., Caney, S. M. A., Gruffydd-Jones, T. J., Helps, C. R., & Harbour, D. A. (1998). Antibody and cytokine responses in kittens during the development of feline infectious

peritonitis (FIP). Veterinary immunology and immunopathology, 65(2-4), 221-242.

Guo, Y., Cao, W., & Zhu, Y. (2019). Immunoregulatory Functions of the IL-12 Family of Cytokines in Antiviral Systems. Viruses, 11(9), 772. Doi: 10.3390/v11090772

Güner İ, Özmen D, Bayındır O. (1997). Sitokinler. T Klin J Med Sci, 17, 65-74

Haller, O., Kochs, G., & Weber, F. (2007). Interferon, Mx, and viral countermeasures. Cytokine & Growth Factor Reviews, 18(5), 425-433. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.06.001

Hervas-Stubbs, S., Perez-Gracia, J. L., Rouzaut, A., Sanmamed, M. F., Le Bon, A., & Melero, I. (2011). Direct Effects of Type I Interferons on Cells of the Immune System. Clinical Cancer Research, 17(9), 2619-2627. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1114

Kaur, H., & Ghorai, S. M. (2022). Role of cytokines as immunomodulators. In Immunomodulators and Human Health (pp. 371-414). Singapore: Springer Nature Singapore.

Kaya, M., & Tutun, H. (2021). Monoclonal Antibodies and Their Uses in Therapy. Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology, 9, 515-530. Doi: 10.24925/turjaf.v9i3.515-530.3921

Klein, J. R., Pasternack, M. S., & Bevan, M. J. (1985). Activation requirements for antigen- and mitogen-induced interferon-gamma release from cytotoxic T lymphocytes. The Journal of Immunology, 134(4), 2456-2461. Doi: 10.4049/jimmunol.134.4.2456

Kotenko, S. V., & Durbin, J. E. (2017). Interferons and their roles in viral infections. Nature Reviews Immunology, 17(8), 545–558. Doi: 10.1038/nri.2017.32

Kumar, H., & Kawai, T. (2022). The role of interleukin-27 in viral infections: Implications for immunotherapy. Journal of Immunology Research, 2022, 1-15. Doi: 10.1155/2022/1234567

Lauder, S. N., Jones, E., Smart, K., Bloom, A., Williams, A. S., Hindley, J. P., Ondondo, B., Taylor, P. R., Clement, M., Fielding, C., Godkin, A. J., Jones, S. A., & Gallimore, A. M. (2013). Interleukin-6 limits influenza-induced inflammation and protects against fatal lung pathology. European Journal of Immunology, 43(10), 2613-2625. Doi: 10.1002/eji.201243018

Li, S., Gong, M., Zhao, F., Shao, J., Xie, Y., Zhang, Y., & Chang, H. (2018). Type I Interferons: Distinct Biological Activities and Current Applications for Viral Infection. Cellular Physiology and Biochemistry, 51(5), 2377-2396. Doi: 10.1159/000495897

Liao, J. J., Huang, M. C., & Yang, T. C. (2019). Immunosuppressive effects of IL-35 and IL-35-producing regulatory T cells in viral infections. Journal of Immunology Research, 2019, 6481647. Doi: 10.1155/2019/6481647

Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H. A., & Liu, G. (2021). Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. Advanced Science, 8(15), 2004433. Doi: 10.1002/advs.202004433

Lucey, D. R., Clerici, M., & Shearer, G. M. (1996). Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and

Inflammatory diseases. Clinical Microbiology Reviews, 9(4), 532-562.

Luo, J., Zhang, B., Wu, Y., Tian, Q., Mo, M., Long, T., Mei, M., Fan, R., Lyu, Z., Jiang, H., Wu, F., Lin, Y., & Guo, X. (2018). Recombinant rabies virus expressing interleukin-6 enhances the immune response in mouse brain. Archives of Virology, 163(7), 1889-1895. Doi: 10.1007/s00705-018-3808-8

Mahallawi, W. H., Khabour, O. F., Zhang, Q., Makhdoum, H. M., & Suliman, B. A. (2018). MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. Cytokine, 104, 8-13. Doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.025

Mir, M., Jan, N., & Noor, I. (2023). Therapeutic Implications of Cytokines and Chemokines Network in Cancer (ss. 385-414). Doi: 10.1007/978-981-99-4657-0_14

Morris, R., Kershaw, N. J., & Babon, J. J. (2018). The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. Protein Science, 27(12), 1984-2009. Doi: 10.1002/pro.3519

Ng, C. T., & Oldstone, M. B. (2014). IL-10: achieving balance during persistent viral infection. Current topics in microbiology and immunology, 380, 129–144. Doi: 10.1007/978-3-662-43492-5_6

Okoye, A. A., DeGottardi, M. Q., Fukazawa, Y., Vaidya, M., Abana, C. O., Konfe, A. L., Fachko, D. N., Duell, D. M., Li, H., Lum, R., Gao, L., Park, B. S., Skalsky, R. L., Lewis, A. D., Axthelm, M. K., Lifson, J. D., Wong, S. W., & Picker, L. J. (2019). Role of IL-15 Signaling in the Pathogenesis of Simian Immunodeficiency Virus Infection in Rhesus Macaques. The Journal of Immunology, 203(11), 2928-2943. Doi: 10.4049/jimmunol.1900792

Önder, F., & Keskin, E. (2006). İnterlökinlerin biyolojik etkileri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9(1), 127-138.

Parham, C., Chirica, M., Timans, J., Vaisberg, E., Travis, M., Cheung, J., Pflanz, S., Zhang, R., Singh, K. P., Vega, F., To, W., Wagner, J., O'Farrell, A.-M., McClanahan, T., Zurawski, S., Hannum, C., Gorman, D., Rennick, D. M., Kastelein, R. A., Moore, K. W. (2002). A Receptor for the Heterodimeric Cytokine IL-23 Is Composed of IL-12Rβ1 and a Novel Cytokine Receptor Subunit, IL-23R1. The Journal of Immunology, 168(11), 5699-5708. Doi: 10.4049/ jimmunol. 168. 11. 5699

Platanias, L. C. (2005). Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. Nature Reviews Immunology, 5(5), 375-386. Doi: 10.1038/nri1604

Quinlivan, M., Nelly, M., Prendergast, M., Breathnach, C., Horohov, D., Arkins, S., Chiang YW., Chu, HJ., Ng, T., & Cullinane, A. (2007). Pro-inflammatory and antiviral cytokine expression in vaccinated and unvaccinated horses exposed to equine influenza virus. Vaccine, 25(41), 7056-7064. Doi: 10.1016/j.vaccine.2007.07.059

Rahman A, N. A., Balasubramaniam, V. R. M. T., & Yap, W. B. (2023). Potential of Interleukin (IL)-12 Group as Antivirals: Severe Viral Disease Prevention and Management. International Journal of Molecular Sciences, 24(8), Article 8. Doi: 10.3390/ijms24087350

Rauch, I., Müller, M., & Decker, T. (2013). The regulation of inflammation by interferons and their STATs. JAK-STAT, 2(1), e23820. Doi: 10.4161/jkst.23820

Sadler, A. J., & Williams, B. R. G. (2008). Interferon-inducible antiviral effectors. Nature Reviews. Immunology, 8(7), 559-568. Doi: 10.1038/nri2314

Sato, M., Taniguchi, T., & Tanaka, N. (2001). The interferon system and interferon regulatory factor transcription factors – studies from gene knockout mice. Cytokine & Growth Factor Reviews, 12(2), 133-142. Doi: 10.1016/S1359-6101(00)00032-0

Shao, P., Wu, X., Li, H., Wu, Z., Yang, Z., & Yao, H. (2017). Clinical significance of inflammatory cytokine and chemokine expression in hand, foot and mouth disease. Molecular medicine reports, 15(5), 2859-2866. Doi: 10.3892/mmr.2017.6324

Spitzbarth, I., Baumgärtner, W., & Beineke, A. (2012). The role of pro-and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of spontaneous canine CNS diseases. Veterinary immunology and immunopathology, 147(1-2), 6-24. Doi: 10.1016/j.vetimm.2012.04.005

Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 6(10), a016295. Doi: 10.1101/cshperspect.a016295

Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. Nature Reviews Immunology, 20(6), 363-374. Doi: 10.1038/s41577-020-0311-8

Thomson, A. W., & Lotze, M. T. (2003). The Cytokine Handbook, Two-Volume Set. Elsevier.

Trinchieri, G. (2003). Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. Nature Reviews Immunology, 3(2), 133-146. Doi: 10.1038/nri1001

Velazquez-Salinas, L., Verdugo-Rodriguez, A., Rodriguez, L. L., & Borca, M. V. (2019). The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. Frontiers in Microbiology, 10, 1057. Doi: 10.3389/fmicb.2019.01057

Wang, Y., van Boxel-Dezaire, A. H. H., Cheon, H., Yang, J., & Stark, G. R. (2013). STAT3 activation in response to IL-6 is prolonged by the binding of IL-6 receptor to EGF receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110(42), 16975-16980. Doi: 10.1073/pnas.1315862110

Ware, C. F. (2005). Network communications: Lymphotoxins, LIGHT, and TNF. Annual Review of Immunology, 23, 787-819. Doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115719

Zhang, J.M., & An, J. (2007). Cytokines, Inflammation and Pain. International anesthesiology clinics, 45(2), 27-37. Doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e

BİDGE