

İÇ HASTALIKLARI ALANINDA GÜNCEL GELİŞMELER

Yazar
BAŞAK HANEDAN



BİDGE Yayınları

İÇ HASTALIKLARI ALANINDA GÜNCEL GELİŞMELER

Editör: BAŞAK HANEDAN

ISBN: 978-625-372-765-9

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-06-25

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



ÖNSÖZ

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner dolaşımda ortalama arter basıncının yükselmesi ile karakterize, sağ kalp yetmezliğine ve ölüme neden olabilecek ciddi bir klinik tablodur. Pulmoner hipertansiyonun tanısı, epidemiyolojisi, patofizyolojisi sınıflandırılması, tedavisi ile beraber son güncel yaklaşımlar detaylı şekilde ele alındı.

Yaşlanma, genomik instabilite, telomer aşınması, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, düzensiz besin algılama, mitokondriyal disfonksiyon, kök hücre tükenmesi ve değişmiş hücreler arası iletişim dahil olmak üzere yaşlanmanın belirli özellikleri ile şekillenen karmaşık bir süreçtir. Bu kapsamda hücresel yaşlanma, yaşlanma ve içsel yolak, telomer, telomer bakımı, telomer ve yaşlanma konularına değinildi.

Serviks (rahim ağzı) kanseri jinekolojik kanserler arasında 3. sıklıkta görülen bir kanserdir. Tarama ve önleme programlarının etkin olarak uygulandığı gelişmiş ülkelerde sıklık ve mortalite oranları diğer jinekolojik kanserlere göre daha düşüktür. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise önemli bir kanser mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Erken evre serviks kanseri tedavi yaklaşımı, lokal ileri evre serviks kanseri tedavi yaklaşımı, tekrarlayan ve metastatik serviks kanseri tedavi yaklaşımları açıklandı.

B₁₂ vitamini (kobalamin), suda çözünen bir vitamin olup, özellikle DNA sentezi, hücrel enerji üretimi ve sinir sistemi fonksiyonlarında önemli rol oynar. B₁₂ vitamininin fizyolojik gereksinimleri, metabolik etkileri, eksiliğı ve tedavisi hakkında bilgileri sunuldu.

L-karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetil azonumil bütanoat), canlı organizmalarda farklı dokularda fizyolojik olarak sentezlenen ve uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondri matriksine transfer edilmesi aşamalarında iç mitokondri zarından geçişinde görev alan aminoasit benzeri bir yapıdır. Bu kitapta karnitinin biyokimyasal ve metabolik etkileri, kanser gelişimine etkileri ve ekzojen takviye sağaltımına değildi.

Prof. Dr. BAŞAK HANEDAN
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

HÜCRESEL YAŞLANMADA TELOMERİN ROLÜ	1
<i>ŞÜKRİYE BEYZA KOPARAN, SACİDE PEHLİVAN</i>	
İÇ HASTALIKLARI PRATİĞİNDE GÜNCEL B12 VİTAMİNİ YÖNETİMİ	18
<i>AHMET ÇİZMECİOĞLU</i>	
METABOLİZMADA VE TÜMÖR GELİŞİMİ İLE TEDAVİSİNDE KARNİTİN ETKİSİ	35
<i>FIRUZE KURTOĞLU, VAROL KURTOĞLU</i>	
PULMONER HİPERTANSİYON VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR	70
<i>UMUT KARABAY</i>	
SERVİKS KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMI	81
<i>RUHPER ÇEKİN</i>	

BÖLÜM 1

HÜCRESEL YAŞLANMADA TELOMERİN ROLÜ

ŞÜKRİYE BEYZA KOPARAN¹
SACİDE PEHLİVAN²

GİRİŞ

Yaşlanma (Senescence)

Yaşlanma, hücresel senesans, genomik instabilite, telomer aşınması, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, düzensiz besin algılama, mitokondriyal disfonksiyon, kök hücre tükenmesi ve değişmiş hücreler arası iletişim dahil olmak üzere yaşlanmanın belirli özellikleri ile şekillenen karmaşık bir süreçtir. Bu özelliklerden hücresel senesansın, direkt olarak yaşlanmanın ve yaşa bağlı hastalıkların merkezinde yer aldığı gösterilmiştir. Senesan hücreler (SnC'ler), mitojenik indükleyicilere maruz kaldığında dahil hücre döngüsünden kararlı çıkış ve proliferasyon kaybı ile karakterize edilir (Zhang & ark., 2022:15).

1 Yüksek lisans öğrencisi, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ORCID : 0009-0005-9513-5171

2 Prof. Dr, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ORCID : 0000-0003-1272-5845

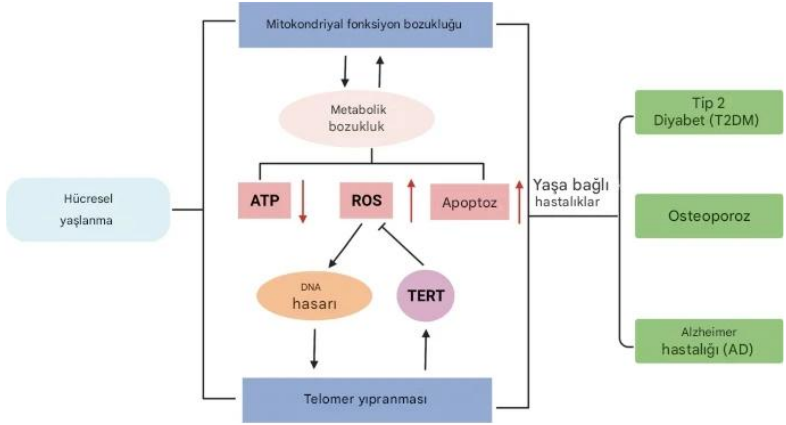
Yaşla birlikte somatik mutasyonlara bağlı DNA hasarının birikmesi, proteinlerin ve gen ifadesinin düzenlenmesi üzerindeki etkileri nedeniyle yaşlanmanın temel sebebidir. Yapılan çalışmalarda insan biyopsilerinden alınan iskelet kası satelit hücrelerinde yaşlanmayla birlikte hafif bir DNA somatik mutasyon birikimi gösterilmiştir. DNA somatik mutasyonlarının birikmesi ve DNA onarım mekanizmalarının aktivitesinin azalması biyolojik yaşlanmanın ölçütüdür (Ferrucci & ark., 2020:2).

Hücrel Yaşlanma (Cellular Senescence)

Hücrel yaşlanma proliferasyon durması ile tanımlanan, belirli fizyolojik ve fenotipik özelliklere sahip, senesansla ilişkili salgısal fenotip (SASP) olarak bilinen değişmiş bir salgı profiline sebep olan hücrel bir durum olarak gösterilmiştir. Yani senesan hücreler zaman içerisinde yapısal olarak bozulmakta, işlevlerini kaybetmekte ve artık bölünmemektedir; bu durum onların "yaşlandıkları" anlamına gelmektedir (Triana-Martínez & ark., 2016:40-49).

Hücrel yaşlanma, yaşa bağlı hastalıkların ortaya çıkması ve gelişmesiyle ilişkilidir. Yaşlılar, nörodejeneratif hastalıklar, kanser ve diyabet gibi hastalıklara sahip olmaya eğilimlidir. Bununla birlikte insanlar ve fareler üzerinde yapılan çok sayıda çalışma, yaşa bağlı hastalıkların başlangıcında kısa telomerler ve mitokondriyal hasarların neden olduğu metabolik dengesizliğin önemini altı çizilmektedir (Gao & ark., 2022:7).

Şekil 1. Hücresel yaşlanma

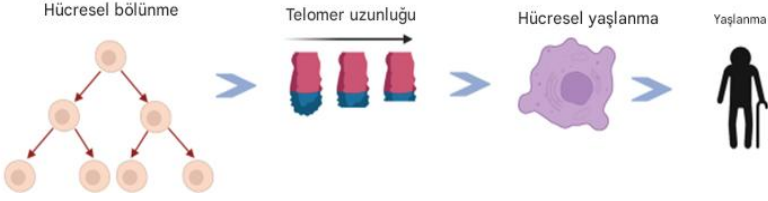


Kaynak: (Gao & ark., 2022:7).

Senesans kavramı ilk olarak Hayflick ve Moorhead'in kültürde çoğaltılan normal insan hücrelerinin sınırlı sayıda bölünme yeteneğine sahip olduğunu göstermeleriyle tanımlanmıştır. Bu durum "Hayflick sınırı" olarak isimlendirilmiş olup daha sonra Olovnikov tarafından telomerlerin her hücre bölünmesinde kısalmasıyla açıklanmış ve telomer kısalmasının replikatif senesansın temel mekanizması olduğu gösterilmiştir (Şekil 1)(Gao & ark., 2022:7; Triana-Martínez & ark., 2016:40-49).

Kritik düzeye ulaşan telomer kısalması, hücre tarafından DNA hasarı olarak algılanmakta, insan fibroblastlarında p53 ve p16 INK4a –Rb tarafından telomer uzunluğuna bağlı hücre döngüsünün inhibisyonu ve replikatif yaşlanmanın indüklenmesi gerçekleşmektedir (Jones-Weinert, Mainz, & Karlseder, 2025:4; Triana-Martínez & ark., 2016:40-49). Telomeraz enziminin aşırı ekspresyonu ise bu sınırı aşarak hücrelerin ölümsüzleşmesine ve tümör oluşumuna katkı sağlayabilmektedir (Triana-Martínez & ark., 2016:40-49).

Şekil 2. Hücresel yaşlanma



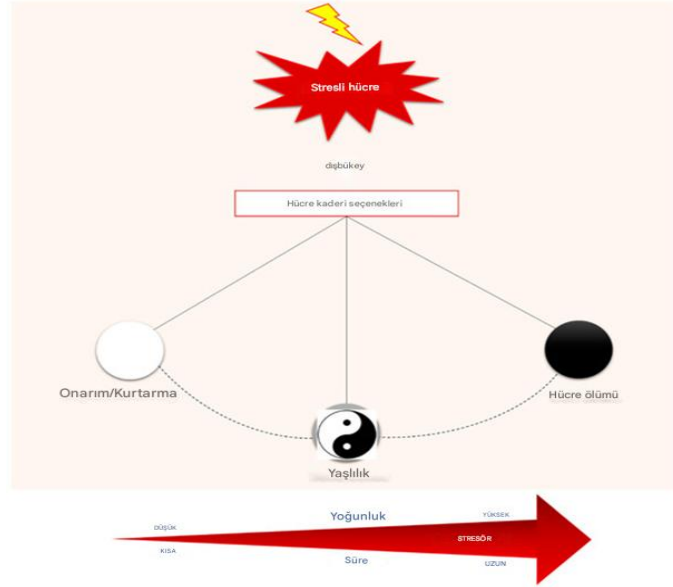
Kaynak: (Gao & ark., 2022:7).

Replikatif senesans (RS) genellikle *in vitro* olarak tanımlanmış olmakla birlikte, senesans hücrelerinin yaşlı organizmaların dokularında biriktiği gösterilmiş ve bu durum senesans ile yaşlanma arasındaki ilişkinin *in vivo* da geçerli olduğunu bizlere göstermiştir. Özellikle ileri yaştaki bireylerden izole edilen dokularda telomer disfonksiyonu ve p16^{INK4A} ekspresyonunda artış gözlenmiştir (Triana-Martínez & ark., 2016:40-49).

Senesansın yani yaşlanmanın ilk olarak tanımlanan nedeni telomerlerin aşınması sonucu oluşan replikatif senesanstır (RS). Fakat telomerden başka uyaranlarda örneğin oksidatif stres, onkogen aktivasyonu (OIS), ışınlama, genotoksik ajanlar, hücre füzyonu, epigenetik değişiklikler ve proteostaz bozuklukları da senesansa yol açabilir. Bu şekilde gelişen senesans daha ani oluşur ve stres kaynaklı erken senesans (SIPS) olarak tanımlanır (Vasileiou & ark., 2019:7).

Bu bağlamda hücresel senesans genom ve proteom bütünlüğünü tehdit eden içsel ve dışsal stres etkenlerine karşı gelişen kalıcı bir hücre döngüsü durması halidir. Bu durumdaki hücreler bölünmeyi durdurur ancak metabolik şekilde aktif kalmaya devam eder (Gao & ark., 2022:7).

Şekil 3. Hücresel yaşlanma



Kaynak: (Vasileiou & ark., 2019:7)

Hücrelerin normal işlevi için homeostazın sürdürülmesi temeldir ve bu, organizma fizyolojisini dengeler. Hücreler sürekli olarak hücresel bütünlüğü tehlikeye atan ve kompleks biyokimyasal ağlar aracılığıyla çeşitli yanıt yollarını aktive eden içsel ve dışsal stres faktörlerine maruz kalmaktadır. Stres faktörünün yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak, hücresel yanıt mekanizmaları ya stresin olumsuz etkilerini nötrler, tam iyileşme ve hayatta kalma sağlar ya da onarılamaz hasar durumunda ölüme sebep olur. Bir sarkaç salınımına benzeyen bu iki zıt sonuç arasında hücresel yaşlanma gerçekleşir (Vasileiou & ark., 2019:7).

Yaşlanma ve İçsel Yolak

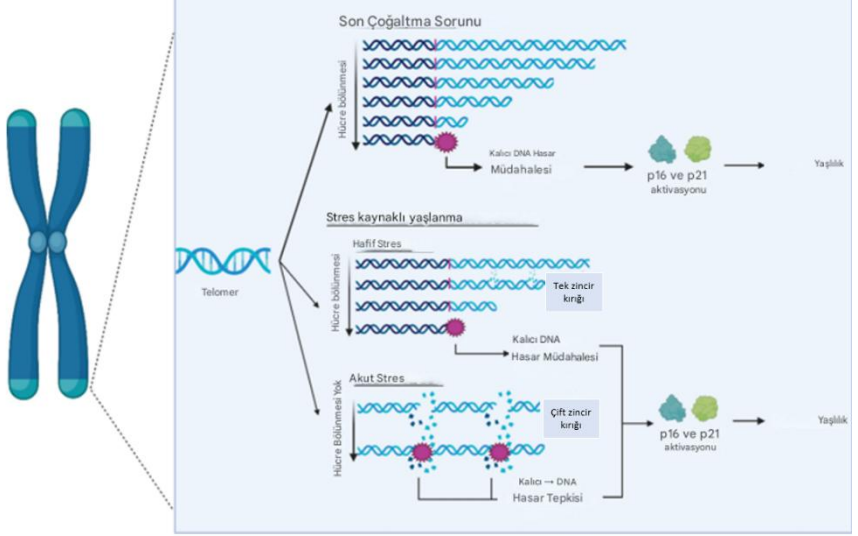
Hücresel yaşlanmanın ardından bir dizi hücre bölünmesi gelir ve bu da 25-200 bp telomer dizisinin kaybına ve T-döngüsü hasarına yol açar. Sonuç olarak çift zincirli kırıklara sebep olan DNA hasar tepkisi (DDR) oluşur. DDR'nin aktivasyonu esas olarak p53-

p21 ve p16^{INK4A} -pRb tümör baskılayıcı sinyal yolları aracılığıyla hücre döngüsünün inhibisyonuyla sonuçlanır ve böylece hücre yaşlanmayı etkiler (Gao & ark., 2022:7).

Tekrarlanan hücre bölünmelerinin bir sonucu olarak gerçekleşen telomer kısalması, kromozom uçlarının açığa çıkarak bir DNA hasar tepkisinin aktif olmasına sebep olarak yaşlanmayla ilişkili hücre döngüsü inhibisyonuna katkıda bulunur. Ancak hafif oksidatif stres telomerik bölgelerde kırılmalara yol açarak telomer kısalmasını ve yaşlanmayı hızlandırabilir. Telomer disfonksiyonu, kısalmadan bağımsız olarak da meydana gelebilir, böylece telomerik tekrarlar içinde oluşan hasar kalıcı DNA hasar yanıtını ve yaşlanma durumunu indükler (Şekil 4) (Vasileiou & ark., 2019:7).

Buna bağlı olarak yapılan birçok çalışma hem telomer işlev bozukluğunun hem de DDR'nin aşağı akış sinyal yollarının aktivasyonunun hücre yaşlanmasını hızlandırabileceğini ve kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, nörodejeneratif hastalıklar ve bilişsel gerileme gibi belirli hastalıkların gelişimini uyarabileceğini doğrulamıştır (Gao & ark., 2022:7).

Şekil 4. Telomer ve yaşlanma



Kaynak: (Eppard, Passos, & Victorelli, 2024:2).

Senesansın gelişmesinde önemli bir yolak olan ve DNA hasarına karşılık, aktive olan p53/p21 WAF1 ve Rb/ p16^{INK4A} sinyal yollarından; p53/p21 WAF1 yolu senesansın başlatılmasında rol oynarken, p16^{INK4A} bunu devam ettirir. Ayrıca, reaktif oksijen türleri (ROS) bu süreçte olumlu şekilde etki eder. Bu mekanizmalar, yaşlanmanın hüresel olarak ne şekilde başlatıldığını ve sürdürüldüğünü anlamamız için çok önemlidir (Vasileiou & ark., 2019:7).

Yaşlı hücreler, özellikle proinflamatuvar faktörlerin salınımını içeren ve NF-κB aracılıklı olan senesansla ilişkili salgısal fenotip (SASP) ile karakterizedir. SASP, hem otokrin hem de parakrin etkilerle doku mikroçevresini etkileyerek yaşlanma sürecine katkıda bulunur (Wang, Han & ark., 2024:12)

Senesan hücrelerin özelliği olan SASP ; senesan hücreler tarafından salgılanan faktörler arasında ;

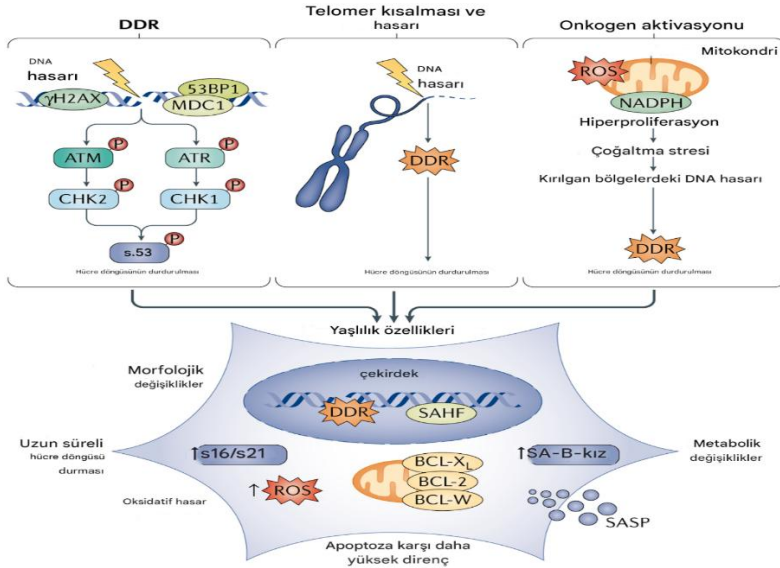
- İnterlökinler 6, 7 ve 8 (IL-6, IL-7, IL-8),

- Monosit Kemo-çekici Protein 2 (MCP-2),
- Makrofaj İnflamatuvar Protein 3 α (MIP-3 α),
- Büyüme Düzenlenmiş Onkogen alfa (GRO α), Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF),
- İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein (IGFBP) ve diğerleri bulunur.

SASP'de bulunan belirli sitokinler ve kemokinler, bunların temizlenmesini teşvik etmek için bağışıklık sistemi hücrelerini çekebilir ve aktive edebilir.

SASP'nin hücreler üzerinde otokrin ve parakrin etkiye sahip olduğu bilinmektedir fakat bununla beraber senesan hücreler doğrudan hücre içi transferle bitişik hücreleri de etkileyebilir (Triana-Martínez & ark., 2016:40-49).

Şekil 5. Yaşlılığa neden olan etkenler ve fenotipler



Kaynak: (Pańczyszyn, Boniewska-Bernacka & Goc, 2020)

Yaşlanma süreci; genotoksik stres, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve ultraviyole veya gama radyasyonu gibi çevresel etkenlerle tetiklenebilir. Bu faktörler, DNA'da geri dönüşümü olmayan hasarlara ve DNA hasar tepkisi (DDR) mekanizmasının başlamasına sebep olur. DNA hasarına karşı oluşturulan bilinen sinyal yolları, ATM ve ATR kinazlarının aktivasyonu ile p53 transkripsiyon faktörünün aktive edilmesini kapsar. p53 geni, p21 geninin ekspresyonunu uyararak CDK2 aktivitesini inhibe eder; bu da Rb proteininin hiperfosforilasyonunu engeller ve hücre döngüsünü durdurur. Rb ise SAHF (Senescence-Associated Heterochromatin Foci) oluşumunu destekler. p21 geni, yaşlanmanın başlatılmasında ciddi bir rol üstlenirken, p16 geni CDK4/6'yı inhibe ederek ve p53 yıkımını bloke ederek kalıcı senesansın sürdürülmesinden sorumludur. Aynı zamanda SAHF oluşumunu da destekler (Şekil 5) (Pańczyszyn, Boniewska-Bernacka, & Goc, 2020).

Telomer

Telomerler, ökaryotik doğrusal DNA'nın uçlarında bulunan, DNA'nın tandem tekrarlarının (10–15 kb, 5'-TTAGGG-3') ve ilişkili proteinlerin kompleksleridir (Eppard & ark., 2024:2; Hou 2012:2). Tekrarlayan DNA dizileri, ssDNA (tek sarmallı DNA) çıkıntıları ve birkaç ilişkili proteinden oluşurlar (Alanazi, Parkinson & Haider, 2024:7). Tüm kromozomların her bir kolunda bir başlık görevi gören bu bölgeler genomik stabiliteyi sağlama görevi görürler ve bu işlevi ökaryotik genetik materyali nükleolitik saldırıdan ve çift sarmallı kırık tespitinden koruyarak gerçekleştirirler. Bu telomerik bölgeler; biri C nükleotidleri açısından zengin ve önde gelen sarmal ise G nükleotidleri açısından zengin olmak üzere iki sarmaldan oluşur (Eppard, Passos, & Victorelli, 2024:2). Telomerik DNA'da bulunan hekzanükleotid tekrarları, hem telomerik çift sarmallı DNA'ya (dsDNA) hem de tek sarmallı DNA'ya (ssDNA) doğrudan veya

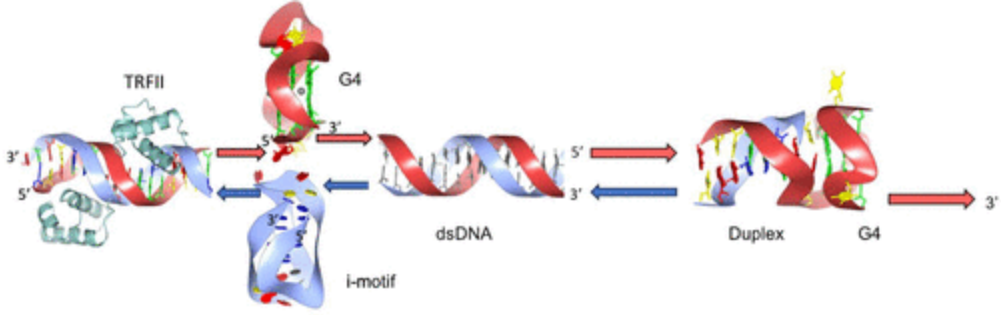
dolaylı etkileşimler yoluyla bağlanan çeşitli proteinlere sahiptir (Alanazi, Parkinson & Haider, 2024:7).

Bu proteinler “shelterin” adı verilen bir kompleks yapı oluştururlar ve telomer yapılarının iç yapısı kararsız ve kırılğan olmasına bağlı olarak telomerler bu kompleks proteinlere bağlanarak stabilize edilir (Calado & Young, 2009:24; Srinivas, Rachakonda & Kumar, 2020:3). Telomerik DNA dizisini kaplayan shelterin proteinleri, telomerleri hücrenin DNA onarım mekanizmalarının çift sarmallı DNA kırığı gibi algılamasını engelleyen bir moleküler sinyal işlevi görür (Calado & Young, 2009:24).

3' ssDNA çıkıntısı (memelilerde TTAGGG) geriye doğru kıvrıldığında ve telomerik DNA molekülünün çift sarmallı bileşenine sıkıştığında, T-ilmekleri veya telomer ilmekleri olarak bilinen kement benzeri üç sarmallı DNA yer değiştirme ilmekleri oluşur. Bu halkalar kromozomal DNA'nın tek zincirli çıkıntılarının gizlenmesine ve korunmasına yardımcı olur. Her iki terminal iplikçik, bir baloncuk biçiminde karşılık gelen iplikçiklerine tavlanır. Bu yapılandırma hem bir replikasyon çatalının hem de bir Holliday bağlantısının özelliklerini içerdiğinden, T halkaları bu yapılandırma içinde, yalnızca bir ssDNA çıkıntısı olan eşleştirilmiş dsDNA'dan daha kararlıdır (Alanazi, Parkinson & Haider, 2024:7).

Telomerlerdeki temel yapısal motifler, savunmasız kromozomal uçları korumaya yarar. Telomerik DNA ayrıca tamamlayıcı C açısından zengin iplikte T-ilmekleri, D-ilmekleri, R-ilmekleri, G-ilmekleri, G-dörtlü pleksleri ve i-motifleri dahil olmak üzere çeşitli karmaşık DNA yüksek düzeyli yapıları oluşturma yeteneğine sahiptir (Şekil 6)(Alanazi, Parkinson & Haider, 2024:7).

Şekil 6. Telomer yapısı



Kaynak: (Alanazi, Parkinson & Haider, 2024:7)

Telomer uzunluğu azaldığında hücre çoğalmasının durması, yaşlanma (senesens) ve apoptoz sinyali verilir. Eğer p53 tümör supresör geni gibi koruyucu mekanizmalar inhibe ise ve hücre çoğalmaya devam ederse, telomerler aşırı derecede kısalmır ve işlevini yitirir, dolayısıyla kromozom uçlarının birbirine kaynaşması sonucu kromozomal instabilite (kararsızlık) gerçekleşir (Calado & Young, 2009:24).

Telomer Bakımı

Telomer uzunluğunun bakımı üç temel faktör tarafından düzenlenir:

- Telomeraz
- Shelterin protein kompleksi
- CTC1-STN1-TEN1 (CST) kompleksi

CST kompleksi yüksek ökaryotik organizmalarda CTC1, STN1 ve TEN1'den oluşan bir trimer kompleksidir ve temelde tek sarmallı telomer DNA'sında yer alır. Kromozom stabilizasyonu ve telomer uzunluğunun korunmasında rol oynar.

- Shelterin kompleksi altı genden oluşur ve bunlar;

- Telomer tekrar faktörü 1 (TRF1)
- Telomer tekrar faktörü 2 (TRF2)
- Telomer koruma proteini 1 (POT1)
- Baskılayıcı/aktivatör protein 1 (RAP1)
- TRF1 ve TRF2 etkileşimli nükleer protein 2 (TIN2)
- ACD geni (TPP1)'dir.

Bu altı bileşen temelde kromozomların uçlarını korumada ve DDR aktivasyonunu engellemede rol oynar (Şekil 7). Aynı zamanda, bu protein kompleksi T-döngüsü oluşumu için elzemdir. T-döngüsü, telomer 3'ün dışarı çıkıp çift sarmallı telomer tekrar dizisinin yerini alarak oluşan bir halka yapısıdır ve kromozomun sonunda çift sarmallı kırılma (DSB) nedeniyle oluşan DDR'yi bloke ederek yaşlanmayı engeller (Gao & ark., 2022:7).

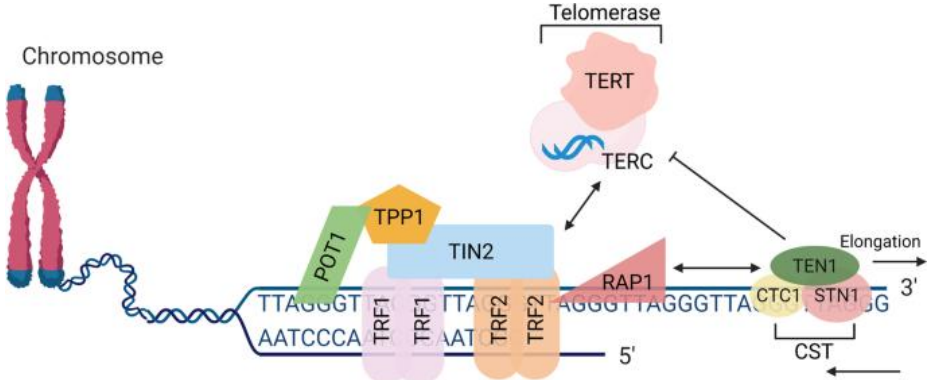
Telomeraz büyük bir enzim kompleksi olup, ökaryotik kromozomların telomerlerine telomerik DNA tekrarlarının eklenmesini katalizleyen ribonükleoprotein yapıda bir reverstranskriptazdır (Miroğlu, Dıraman, & Eren, 2011:1-48).

Bu enzim önemli biyolojik işlevlere sahip bir dizi geni içerir. Bunlar;

- Kromozom 5p15.33'te bulunan TERT geni tarafından kodlanan katalitik protein alt birimi telomeraz ters transkriptazı (TERT),
- TERC geni (kromozom 3q26'da) tarafından kodlanan telomerik tekrarların eklenmesi için RNA şablonu görevi gören temel bir RNA bileşenini (TERC)
- Diskerin, reptin, pontin
- Ribonükleoproteinler; NOP10, GAR1 ve NHP2'dir.

TERC geni telomer DNA sentezi için şablondaki rolüne ek olarak, telomerazın katalizlenmesi, yerleşimi ve birleştirilmesinde de rol oynar (Şekil 7)(Gaspar & ark., 2018:5).

Şekil 7. Telomer ve telomeraz yapısı



Kaynak: (Gao & ark., 2022:7).

Telomer Ve Yaşlanma

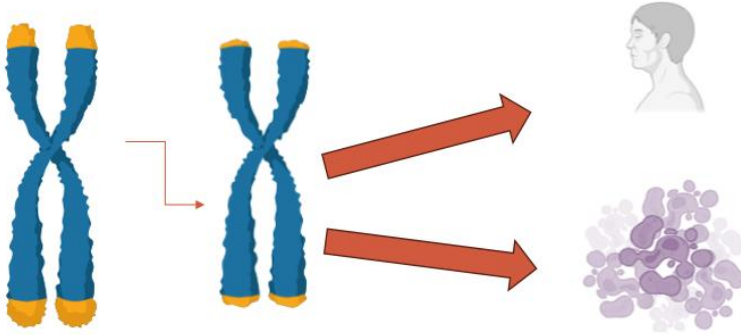
Telomerler tüm ökaryotik kromozomların kolunun uçlarında yer alan ve bir başlık görevi gören koruyucu yapılardır. Hücreler bölünmeye devam ettikçe telomerik bölgeleri, kromozomların uçlarından baz çiftlerinin kaybolduğu "uç replikasyon sorunu" olarak bilinen durum nedeniyle DNA'nın her replikasyonunda kısalır (Eppard, Passos, & Victorelli, 2024:2) ve hücreler Hayflick sınırına yani replikatif bir yaşlanma durumuna ulaşır ve bölünme artık gerçekleşmez (Srinivas, Rachakonda & Kumar, 2020:3).

Telomer aşınması hücresel yaşlanmanın belirtici olması sebebiyle telomerler bilim insanları tarafından bir "yaşam saati" olarak kabul edilir. Telomer uzunluğunun korunması, hücrelerin sürekli bölünmesi için bir ön koşuldur, bu nedenle telomeraz, tümör hücreleri, kök hücreler vb. gibi bölünmeyi sürdürmesi gereken hücrelerde daha aktiftir. Ve telomeraz, telomer kısalmasına direnmek

için özel olarak bir ters transkriptaz olarak oluşmuştur (Gao & ark., 2022:7).

İnsan telomerazının iki ana bileşeni olan ve telomer uzamasında rol alan telomeraz ters transkriptaz (TERT) ve telomeraz RNA bileşeni (TERC) hücre bölünmesini korur, bu durum yaşlanmayı yavaşlatır. Telomer uzunluğu ne kadar kısa olursa, telomeraz aktivitesi o kadar yüksek olur (Gao & ark., 2022:7). Bu bağlamda telomerler her hücre bölünmesiyle kısalır ve bu kısalma ciddi bir düzeye geldiğinde uygun olmayan şekilde kaplanmış kromozomlar veya telomer yapısı içermeyen uçlar meydana gelir ve bu da hücre yaşlanmasına veya apoptoza sebep olur (Şekil 8) (Calado & Young, 2009:24).

Şekil 8. Telomer kısalması



Kaynak: (biorender.com, 11.09.2025)

Telomerler guanin açısından zengin yapıları nedeniyle oksidatif hasara karşı daha hassastır ve bu bölgelerde oluşan DNA kırıkları çoğunlukla yeterli şekilde onarılmaz. Bunun nedeni shelterin kompleks bileşenlerinden özellikle TRF2 ve RAP1'in, telomer uçlarında onarım proteinlerini engelleyerek telomerik bölgelerde NHEJ gibi onarım mekanizmalarını baskılamasıdır (Vasileiou & ark., 2019:7).

Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Telomer kısalması, başta oksidatif stres olmak üzere birçok stres faktörüyle ve hücrel replikasyonla hızla artmaktadır. Bununla birlikte telomer ile hücrel yaşlanma arasında çift yönlü karmaşık bir ilişki olduğu görülmektedir. Elde edilen bulgular, telomerler ile yaşlanma biyolojisi ve yaşa bağlı hastalıkların moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır. Gelecekteki çalışmalar bize, telomer odaklı stratejilerle hücrel yaşlanmanın tespiti ve yaşlanmanın önlenmesinde potansiyel bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynakça

Alanazi, A. F. R., Parkinson, G. N., & Haider, S. (2024). Structural Motifs at the Telomeres and Their Role in Regulatory Pathways. *Biochemistry*, 63(7), 827-842. doi:10.1021/acs.biochem.4c00023

Calado, R. T., & Young, N. S. (2009). Telomere diseases. *The New England Journal of Medicine*, 361(24), 2353-2365. doi:10.1056/NEJMra0903373

Eppard, M., Passos, J. F., & Victorelli, S. (2024). Telomeres, cellular senescence, and aging: past and future. *Biogerontology*, 25(2), 329-339. doi:10.1007/s10522-023-10085-4

Ferrucci, L., Gonzalez-Freire, M., Fabbri, E., Simonsick, E., Tanaka, T., Moore, Z., . . . de Cabo, R. (2020). Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*, 19(2), e13080. doi:10.1111/accel.13080

Gao, X., Yu, X., Zhang, C., Wang, Y., Sun, Y., Sun, H., . . . He, X. (2022). Telomeres and Mitochondrial Metabolism: Implications for Cellular Senescence and Age-related Diseases. *Stem Cell Reviews and Reports*, 18(7), 2315-2327. doi:10.1007/s12015-022-10370-8

Gaspar, T. B., Sá, A., Lopes, J. M., Sobrinho-Simões, M., Soares, P., & Vinagre, J. (2018). Telomere Maintenance Mechanisms in Cancer. *Genes*, 9(5), 241. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2073-4425/9/5/241>

Hou, L., Zhang, X., Gawron, A. J., & Liu, J. (2012). Surrogate tissue telomere length and cancer risk: shorter or longer? *Cancer Lett*, 319(2), 130-135. doi:10.1016/j.canlet.2012.01.028

Jones-Weinert, C., Mainz, L., & Karlseder, J. (2025). Telomere function and regulation from mouse models to human

ageing and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 26(4), 297-313. doi:10.1038/s41580-024-00800-5

Miroğlu, Y. Y., Diraman, E., & Eren, Z. (2011). Telomer ve telomerez. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*(2), 1-48.

Pańczyszyn, A., Boniewska-Bernacka, E., & Goc, A. (2020). The role of telomeres and telomerase in the senescence of postmitotic cells. *DNA Repair*, 95, 102956. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102956>

Srinivas, N., Rachakonda, S., & Kumar, R. (2020). Telomeres and Telomere Length: A General Overview. *Cancers (Basel)*, 12(3). doi:10.3390/cancers12030558

Triana-Martínez, F., Pedraza-Vázquez, G., Maciel-Barón, L. A., & Königsberg, M. (2016). Reflections on the role of senescence during development and aging. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 598, 40-49. doi:<https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.04.004>

Vasileiou, P. V. S., Evangelou, K., Vlasis, K., Fildisis, G., Panayiotidis, M. I., Chronopoulos, E., . . . Havaki, S. (2019). Mitochondrial Homeostasis and Cellular Senescence. *Cells*, 8(7), 686. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/7/686>

Wang, B., Han, J., Elisseeff, J. H., & Demaria, M. (2024). The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(12), 958-978. doi:10.1038/s41580-024-00727-x

Zhang, L., Pitcher, L. E., Yousefzadeh, M. J., Niedernhofer, L. J., Robbins, P. D., & Zhu, Y. (2022). Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *Journal of Clinical Investigation*, 132(15). doi:10.1172/jci158450

BÖLÜM 2

İÇ HASTALIKLARI PRATİĞİNDE GÜNCEL B₁₂ VİTAMİNİ YÖNETİMİ

AHMET ÇİZMECİOĞLU¹

Giriş ve Tanım

B₁₂ vitamini (kobalamin), suda çözünen bir vitamin olup, özellikle DNA sentezi, hücresel enerji üretimi ve sinir sistemi fonksiyonlarında kritik rol oynar (Pinales & ark., 2025:100831; Smith, Warren, & Refsum, 2018:215). B₁₂ vitamini, vücutta sentezlenemez; bu nedenle dışarıdan gıda veya takviye yoluyla alınması zorunludur (Silverstein, Cheung, & Lin, 2022:E843). Başlıca kaynakları hayvansal gıdalar (kırmızı et, balık, yumurta, süt ürünleri) olup, bitkisel gıdalarda doğal olarak bulunmaz (Silverstein & ark., 2022:E843). Emilimi için midede intrinsik faktörün (IF) varlığı ve ince bağırsakta sağlıklı bir absorpsiyon süreci gereklidir. B₁₂ eksikliği; hematolojik, nörolojik ve psikiyatrik bulgularla kendini gösterebilirken, eksikliğin erken tanınması ve uygun yönetimi klinik pratiğin önemli bir parçasıdır (McKee, Salter, & Mithoowani, 2023:E1300; Silverstein & ark., 2022:E843).

• B₁₂ Vitamini, Kimyasal Yapısı ve Biyolojik İşlevleri

¹ Doç.Dr, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-8991-2676

B₁₂ vitamini, kobalt içeren bir yapıya sahiptir ve kobalamin türevleri olarak farklı biyokimyasal roller üstlenir (Simonenko, Bogdanova, & Kuldyushev, 2024:5044). Vücutta en aktif formları metilkobalamin ve adenoilkobalamin olup, metilasyon reaksiyonlarında ve enerji metabolizmasında görev alır (Mikkelsen, Trapali, & Apostolopoulos, 2024:245 ; Herrmann & Herrmann, 2022:1412). Özellikle homosistein metilasyonunu sağlayarak kardiyovasküler sağlığı destekler, ayrıca metilmalonik asit (MMA) metabolizmasında yer alarak miyelin sentezi ve sinir hücreleri üzerinde koruyucu etki gösterir (Prasad, 2024:262; Walters, 2023:1470).

- **Fizyolojik Gereksinim ve Günlük Alım Önerileri**

B₁₂ vitamini ihtiyacı yaş, gebelik, emzirme ve hastalık durumlarına göre değişkenlik gösterir. Sağlıklı yetişkinler için önerilen günlük alım miktarı 2.4 µg'dır (Ortega & ark., 2019:25; "Bethesda (MD)," 2006), ancak bu oran gebelerde 2.6 µg'a, emziren annelerde ise 2.8 µg'a yükselir ("Bethesda (MD)," 2006). Yaşlı bireylerde, atrofik gastrit ve emilim bozuklukları nedeniyle artan ihtiyaç göz önüne alınarak daha yüksek dozda alınması önerilebilir. Kronik hastalıklar, bariatrik cerrahi geçiren hastalar ve uzun süreli ilaç kullanan bireylerde de B₁₂ gereksinimi artabilir (Mahawar & ark., 2018:1916).

- **Emilimi, Depolanması ve Metabolizması**

B₁₂ vitamini, mide, ince bağırsak, karaciğer ve böbrekler arasındaki kompleks bir süreç ile emilir ve depolanır (Harikrishnan & ark., 2025:10). Besinlerden alınan B₁₂, mide asidi ve pepsin tarafından serbestleştirilir ve IF ile bağlanarak ince bağırsağa taşınır (Moravcova & ark., 2024:1). Terminal ileumda IF-B₁₂ kompleksi, enterositlerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak emilir. Emilim sonrası transkobalamin II ile sistemik dolaşıma katılır ve karaciğerde depolanır (Moravcova & ark., 2024:1). Karaciğerde 3-5 mg kadar

B₁₂ rezervi bulunur ve bu depo, eksiklik geliştiğinde birkaç yıl boyunca ihtiyacı karşılayabilir (Moravcova & ark., 2024:1). B₁₂'nin geri emilimi enterohepatik döngü ile sağlanır, ancak bağırsak hastalıkları ve safra ile eksreasyonun artması durumunda depolar hızla tükenebilir.

- **B₁₂ Vitamininin Fizyopatolojisi**

B₁₂ vitamini, birçok biyokimyasal reaksiyonun anahtar bileşeni olup, eksikliği hem metabolik hem de hücresel düzeyde ciddi sonuçlara yol açar. Miyelin sentezinde rol oynayarak sinir sistemini korurken, DNA sentezinde ve eritropoezde görev alarak hematopoetik sistemin sağlıklı çalışmasını sağlar (Baltrusch, 2021:1). B₁₂ eksikliği, hücresel düzeyde homosistein ve MMA birikimine neden olur, bu da hücre hasarı, nöropati ve makrositik anemiye yol açan mekanizmaları tetikler (Socha & ark., 2020:153).

- **Emilim Mekanizması ve İntrinsik Faktör Rolü**

B₁₂ vitamini emilim süreci, birkaç farklı sistemin koordineli çalışmasını gerektirir. İlk olarak, mide asidi B₁₂'yi besin proteinlerinden ayırır ve salınan B₁₂, tükürük salgılarında bulunan haptokorrin (R proteini) ile bağlanır (Moravcova & ark., 2024:1). Mide asidinin yetersiz olduğu durumlarda (örn. proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı, atrofik gastrit) bu süreç aksayabilir (Castellana & ark., 2024:1310). Duodenumda pankreatik proteazlar haptokorrini parçalayarak B₁₂'nin IF ile bağlanmasını sağlar (Moravcova & ark., 2024:1). Terminal ileuma ulaşan IF-B₁₂ kompleksi, spesifik reseptörlere bağlanarak hücre içine alınır ve dolaşıma katılır (Moravcova & ark., 2024:1).

- **Biyokimyasal Döngü ve Koenzim Olarak Roller**

B₁₂ vitamini, metilasyon döngüsünde ve metionin sentezinde önemli bir rol oynar. Metilmalonil-CoA'yı süksinil-CoA'ya dönüştüren metilmalonil-CoA mutaz enzimi, B₁₂ bağımlıdır

(Hannibal & ark., 2016:27). Eğer B₁₂ eksikliği gelişirse, MMA düzeyleri yükselir ve sinsi nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Ayrıca, homosistein metiltransferaz enzimi aracılığıyla homosisteini metionine çevirerek DNA metilasyon süreçlerine katkı sağlar (Hannibal & ark., 2016:27). Bu süreç, epigenetik mekanizmalar ve hücresel tamir sistemleri açısından kritik öneme sahiptir.

- **Sinir Sistemi  zerindeki Etkileri ve Miyelin Sentezi**

B₁₂, nöronal miyelin kılıfının korunmasında merkezi bir role sahiptir (Baltrusch, 2021:1). Eksikliğinde, omurilikte subakut kombine dejenerasyon gelişebilir, bu da parestezi, denge kaybı ve ilerleyici nöropati ile karakterizedir (Cao, Xu, & Liu, 2020:e19700). Miyelin sentezinin bozulması, periferik ve merkezi sinir sisteminde geri dönüşümsüz hasarlara yol açabilir. Özellikle, erken tanı ve tedavi sağlanmazsa nörolojik sekeller kalıcı hale gelebilir.

- **Hematolojik Sistem  zerindeki Etkileri**

B₁₂ vitamini eksikliği, DNA sentezinin yavaşlamasına ve kemik iliğinde eritropoezin bozulmasına neden olur (Solberg & Reikvam, 2023:2007). Bunun sonucunda megaloblastik anemi ortaya çıkar ve eritrositler anormal derecede büyük (makrositer) hale gelir. Ayrıca hipersegmentli nötrofillerin varlığı B₁₂ eksikliği için karakteristik bir bulgu olabilir (Bizzaro & Antico, 2014:565). Anemi ilerledikçe, hemoglobinde düşüş ve hemolitik süreçler gelişebilir, bu da halsizlik, çarpıntı ve solukluk gibi semptomlarla kendini gösterir.

- **Kardiyovasküler ve Metabolik Etkiler**

B₁₂ vitamini, homosistein metabolizmasında düzenleyici rol oynadığından, eksikliği hiperhomosisteinemiye yol açarak kardiyovasküler riskleri artırabilir (Jakubowski, 2019:555). Hiperhomosisteinemi, damar endotelinde disfonksiyon, ateroskleroz ve tromboz gelişimi ile ilişkilidir. Bu nedenle, B₁₂ eksikliği olan

hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

B₁₂ Eksikliği

• Nedenler ve Risk Grupları

B₁₂ vitamini eksikliği, genellikle yetersiz alım, gastrointestinal emilim bozuklukları veya artmış gereksinim gibi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Özellikle uzun süreli vegan veya vejetaryen beslenen bireylerde, hayvansal gıdalardan sağlanan B₁₂ alımı kısıtlandığından eksiklik riski artmaktadır. Bunun yanı sıra, kronik alkol kullanımı olan bireylerde hem yetersiz beslenme hem de gastrointestinal mukozada hasar nedeniyle B₁₂ emilimi sekteye uğrayabilir (Owczarek & ark., 2016:895). Ayrıca, uzun süreli PPI veya H₂ reseptör antagonistleri kullanımı, mide asiditesini azaltarak besinsel B₁₂'nin serbestleştirilmesini engelleyebilir ve uzun vadede eksikliğe yol açabilir (Owczarek & ark., 2016:895).

Gastrointestinal patolojiler de B₁₂ eksikliğinin en yaygın nedenlerinden biridir. Özellikle atrofik gastrit, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı ve kısa bağırsak sendromu gibi durumlar, IF sentezinin azalmasına veya ileal düzeyde emilim bozukluğuna neden olabilir (Owczarek & ark., 2016:895). Bariatrik cerrahi geçiren hastalarda da mide hacminin küçülmesi ve IF üretimindeki azalma nedeniyle B₁₂ eksikliği sık görülmektedir (Mahawar & ark., 2018:1916). Gebelik ve emzirme döneminde artan metabolik gereksinimler nedeniyle maternal B₁₂ depoları hızla tükenebilir ve fetal gelişim açısından kritik bir risk faktörü oluşturabilir (Finkelstein & ark., 2024:1). B₁₂ eksikliğinin etiyolojisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve her hasta özelinde değerlendirilmelidir.

• Klinik Bulgular

B₁₂ vitamini eksikliği, sistemik düzeyde birçok organ ve dokuyu etkileyen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Hematolojik bulgular arasında megaloblastik anemi, makrositoz, hipersegmentli nötrofiller ve pansitopeni görülebilir. Bu hastalarda eritropoez bozulduğundan kemik iliğinde inefektif eritropoez gözlenir ve bu durum indirekt bilirubin artışı ile hafif hemolitik anemi tablosuna yol açabilir. Klinik olarak halsizlik, solukluk ve çabuk yorulma sık rastlanan semptomlardır. Bunun yanı sıra, B₁₂ eksikliğine bağlı homosistein ve MMA düzeylerinin artması, vasküler endotelyumda hasara neden olarak aterosklerotik süreçleri hızlandırabilir (Jakubowski, 2019:555).

B₁₂ eksikliğiyle ilişkili nörolojik bulgular genellikle geç fark edilir ve geri dönüşümsüz olabilmektedir. Periferik nöropati, parestezi, yanıcı tarzda ağrı ve propriyoseptif duyu kaybı en sık bildirilen nörolojik semptomlardır. Subakut kombine dejenerasyon adı verilen tablo ise posterior ve lateral spinal kord tutulumu ile karakterizedir ve ilerleyici ataksi, spastisite ve Babinski pozitifliği gibi klinik bulgulara yol açabilir (Cao & ark., 2020:e19700). Psikiyatrik etkiler arasında depresyon, irritabilite, bilişsel yavaşlama ve demans benzeri sendromlar yer almaktadır. Kronik B₁₂ eksikliğinin Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi halen araştırılmaktadır ve bu alanda ileri çalışmalar gerekmektedir.

• Tanı ve Laboratuvar Değerlendirmesi

B₁₂ eksikliği tanısında en temel biyokimyasal test, serum B₁₂ düzeyi ölçümüdür. Genellikle 150 pg/mL'nin altındaki seviyeler eksiklik olarak kabul edilirken, 200-300 pg/mL arasındaki gri bölgede hastanın klinik durumu ve ek testler ile değerlendirme yapılması önerilir (Shipton & Thachil, 2015:145). Ancak, B₁₂'nin serum düzeyi tek başına güvenilir bir gösterge olmayabilir; çünkü bazı hastalarda fonksiyonel eksiklik gelişmesine rağmen serum B₁₂

seviyeleri normal sınırlar içinde bulunabilir (Shipton & Thachil, 2015:145). Bu nedenle, MMA ve homosistein ölçümü tanıyı destekleyici biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır.

Hematolojik değerlendirme, tam kan sayımı (CBC) ve periferik yayma ile desteklenmelidir. Megaloblastik anemi şüphesi olan hastalarda makrositoz (MCV >100 fL), anizositoz ve hipersegmentli nötrofillerin varlığı anlamlıdır. Schilling testi, IF eksikliği ve pernisiyöz anemiye ayırt etmek için klasik olarak kullanılmıştır ancak günümüzde daha az tercih edilmektedir. Otoimmün gastrit şüphesi olan hastalarda parietal hücre antikorları ve IF antikorları değerlendirilerek pernisiyöz anemi tanısı desteklenmelidir. Endoskopik inceleme ile mide mukozasında atrofi ve intestinal metaplazi bulguları saptanabilir.

• Tedavi Endikasyonları

B₁₂ eksikliğinin tedavi gerekliliği, hastanın klinik semptomları ve biyokimyasal test sonuçları göz önünde bulundurularak belirlenir. Semptomatik hastalarda, özellikle nörolojik tutulum ve hematolojik bulgular gelişmişse, erken ve agresif tedavi gereklidir. Subklinik B₁₂ eksikliği olan ve homosistein ile MMA yüksekliği saptanan hastalarda da tedavi verilmesi önerilmektedir, çünkü bu hastalar uzun vadede nörolojik disfonksiyon ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risk altındadır (Shipton & Thachil, 2015:145).

Özellikle pernisiyöz anemi, bariatrik cerrahi sonrası durumlar, ağır malabsorpsiyon sendromları ve kronik gastrointestinal hastalıkları olan hastalarda B₁₂ replasmanı uzun süreli veya ömür boyu gerekebilir. Bunun yanı sıra, gebelik ve emzirme döneminde eksiklik saptanan kadınlarda fetal gelişimi desteklemek adına erken replasman önerilir. Klinik pratikte B₁₂ eksikliğinin erken dönemde saptanması ve uygun replasman tedavisinin başlanması, geri

dönüşümsüz nörolojik sekellerin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

- **Tedavi Dozları ve Süreleri**

B₁₂ eksikliğinin tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemler oral, intramüsküler (IM) ve nazal replasman seçenekleridir. Hafif ve orta dereceli B₁₂ eksikliği olan hastalarda, günlük 1000-2000 µg oral B₁₂ replasmanı genellikle yeterlidir (Pardo-Cabello & ark., 2023:114). Ancak, ciddi emilim bozukluğu olan hastalarda parenteral tedavi gereklidir. İlk yükleme dozu olarak IM yolla 1000 µg B₁₂ vitamini günlük olarak 5-7 gün boyunca uygulanır, ardından haftalık ve aylık idame dozlarına geçilir (Pardo-Cabello & ark., 2023:114).

Bazı hastalarda sublingual veya nazal B₁₂ formları, parenteral tedaviye alternatif olarak düşünülebilir. Tedavi süresi, hastalığın etiyojisine bağlı olarak değişiklik gösterir. Pernisiyöz anemi gibi otoimmün kaynaklı eksikliklerde replasman ömür boyu sürdürülmelidir. Hafif eksikliklerde tedaviye yanıt alındıktan sonra, diyet düzenlemesi ve düzenli takiple uzun vadeli yönetim sağlanabilir. Ancak, nörolojik semptomları olan hastalarda tedaviye geç yanıt alınabilir ve hasarın tam olarak düzelmesi her za-man mümkün olmayabilir.

Sonuçta, B₁₂ eksikliği, yalnızca klasik hematolojik anemi tablosu ile değil, aynı zamanda nörolojik ve kardiyovasküler etkileriyle de değerlendirilmelidir. Fonksiyonel eksiklikleri saptayabilmek için homosistein ve MMA gibi biyobelirteçlerin daha yaygın kullanılması gerektiği görüşü giderek güçlenmektedir. Ayrıca, B₁₂ eksikliğinin uzun vadeli nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisini anlamak için geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

B₁₂ Fazlalığı

- **Nedenleri ve Risk Grupları**

B₁₂ vitamini fazlalığı, fizyolojik olarak vücutta depolanabilen bir vitamin olması nedeniyle nadiren besinsel kaynaklardan aşırı alımla ortaya çıkar. Ancak, parenteral veya yüksek doz oral replasman tedavisi alan hastalarda, özellikle uzun süreli kullanımlarda B₁₂ seviyelerinde belirgin artış gözlenebilir. Bu durum genellikle iatrojenik bir sonuç olmakla birlikte, altta yatan başka patolojik süreçleri de düşündürmelidir. Özellikle kanser, karaciğer hastalıkları ve hematolojik maligniteler gibi belirli klinik durumlarda, B₁₂ vitamini seviyeleri anormal derecede yüksek sey-redebilir (Amado-Garzon & ark., 2024:515).

Hepatoselüler hasar, B₁₂'nin depolandığı hepatositlerin parçalanmasına neden olarak plazmada aşırı miktarda B₁₂ salınımına yol açabilir. Bu nedenle, siroz, hepatit, hepatosellüler karsinom ve alkole bağlı karaciğer hasarı olan hastalarda B₁₂ seviyeleri normalin çok üzerinde saptanabilir (Callaghan & ark., 2014:e76). Benzer şekilde, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireylerde B₁₂'nin renal klirensi azalabilir ve bu durum dolaşımdaki aktif B₁₂ düzeylerini artırabilir (Sviri & ark., 2012:53; Wu & ark., 2023:2980). Hematolojik hastalıklardan kronik miyeloproliferatif sendromlar, akut lösemiler ve polistemiya vera, IF aracılığıyla bağımsız olarak B₁₂'nin hücresel düzeyde bağlanması ve plazmada birikmesini artırabilir (Fadul & ark., 2024:549).

- **Klinik Bulgular**

B₁₂ fazlalığının klinik etkileri, eksikliğe kıyasla daha az belirgindir ve genellikle spesifik bir semptom ortaya çıkarmaktan ziyade altta yatan bir hastalığın biyokimyasal göstergesi olarak değerlendirilir. Literatürde yüksek serum B₁₂ seviyelerinin belirli semptomlarla doğrudan ilişkilendirildiğine dair kanıtlar sınırlıdır, ancak bazı vakalarda halsizlik, baş ağrısı, mide bulantısı ve hafif hipertansiyon gibi belirtiler rapor edilmiştir.

B₁₂ yüksekliğine bağılı hematolojik ve immünolojik değişiklikler gözlenebilir. Özellikle hematolojik malignitelerde yüksek B₁₂ seviyeleri, miyeloid seride artış ve displastik hücre proliferasyonu ile ilişkilidir. Polisitemi vera ve kronik miyeloid lösemi (KML) gibi hastalıklarda, B₁₂ bağlayıcı proteinlerin (haptokorin ve transkobalamin) artışı nedeniyle B₁₂'nin total plazma seviyesi yükselebilir (Fadul & ark., 2024:549). Bu tür durumlar, laboratuvar değerleri dikkatle yorumlanarak değerlendirilmelidir.

Nörolojik açıdan bakıldığında, bazı araştırmalar B₁₂ fazlalığının oksidatif stres ve sinir hücresi toksisitesi ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (Serefhanoglu & ark., 2008:391). Ancak bu durum henüz kesin olarak kanıtlanmamış olup, B₁₂'nin olası nörotoksik etkileri konusunda daha fazla klinik çalışma gereklidir.

• Tanı ve Laboratuvar Bulguları

B₁₂ fazlalığı tanısında temel belirteç, serum B₁₂ düzeyinin referans aralıklarının üzerine çıkmasıdır. Çoğu laboratuvar 900-1000 pg/mL'nin üzerindeki değerleri yüksek olarak kabul etmektedir (Fedosov & Nexo, 2024:648). Ancak, yüksek serum B₁₂ düzeyleri her zaman klinik bir anlama sahip olmayabilir ve altta yatan bir patolojiye işaret edip etmediğini değerlendirmek için ileri tetkikler gereklidir (Fedosov & Nexo, 2024:648).

Hematolojik maligniteler veya karaciğer hastalıklarından şüphelenildiğinde, CBC, periferik yayma ve miyeloproliferatif hastalıklar için genetik testler (örneğin JAK2 mutasyonu) yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin) ve renal fonksiyon testleri (üre, kreatinin, GFR) ile altta yatan organ disfonksiyonları araştırılmalıdır. Aynı zamanda, serum homosistein ve MMA düzeyleri ölçülerek fonksiyonel B₁₂ metabolizması değerlendirilmelidir.

B₁₂ bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikleri anlamak için haptokorin ve transkobalamin düzeyleri ölçülebilir. Özellikle kanser

hastalarında bu proteinlerde belirgin bir artış saptanabilmektedir. Klinik karar sürecinde, yüksek B₁₂ seviyelerinin hastalık göstergesi mi yoksa bir tedavi yan etkisi mi olduğu dikkatle ayırt edilmelidir.

- **Yükseklik Seviyelerine Göre Yaklaşım**

B₁₂ fazlalığının yönetimi, temel olarak hastanın klinik durumuna ve biyokimyasal değerlendirmesine bağlı olarak şekillendirilir. Hafif yükseklik durumlarında, genellikle iatrojenik kaynaklı olup olmadığı değerlendirilmelidir. B₁₂ replasmanı alan bir hastada düzeyler yüksek saptanmışsa, replasman geçici olarak kesilip bir süre sonra tekrar ölçüm yapılmalıdır.

Orta-ileri derecede B₁₂ yüksekliği (1000-1500 pg/mL ve üzeri) saptandığında, altta yatan hastalık araştırılmalıdır (Rochat, Vollenweider, & Waeber, 2012:2072). Karaciğer hastalığı olan hastalarda hepatik enzim paneli, hematolojik malignite şüphesi olanlarda kemik iliği biyopsisi ve hematolojik değerlendirme gerekebilir. Kronik böbrek hastalarında B₁₂ atılımının azalması nedeniyle hiper-B₁₂ seviyesi görülebileceği akılda tutulmalıdır (Fedosov & Nexo, 2024:648).

Klinik semptomlarla birlikte belirgin B₁₂ yüksekliği olan hastalarda, spesifik tedavi gerekip gerekmediği multidisipliner bir yaklaşımla belirlenmelidir. Gereksiz B₁₂ replasmanından kaçınılmalı ve biyokimyasal anormalliklerin sistemik etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

- **Yüksek Doz B₁₂ Replasmanının Sakıncaları**

Yüksek doz B₁₂ replasmanı, özellikle parenteral uygulamalarda, plazmada aşırı birikime ve potansiyel advers etkilere yol açabilir (Labasque & ark., 2024:653; Stachura & ark., 2024:293). Hematolojik malignitelerle ilişkili B₁₂ yüksekliği olan hastalarda gereksiz replasman, myelodisplastik sendrom ve miyeloproliferatif hastalıkların progresyonunu hızlandırabilir. Ayrıca, literatürde

yüksek doz B₁₂'nin malign hücre proliferasyonunu destekleyebileceği yönünde tartışmalar bulunmaktadır, ancak bu konuda net klinik kanıtlar henüz sınırlıdır.

Bazı çalışmalarda, yüksek B₁₂ seviyelerinin akciğer kanseri ve solid tümör insidansı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu durum, özellikle kanser şüphesi olan hastalarda B₁₂ fazlalığının detaylı değerlendirilmesini gerektirmektedir. Ayrıca, B₁₂ oksidatif stres ve hücre DNA hasarı ile etkileşebileceği bazı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, bu mekanizmaların klinik pratiğe yansması ve uzun vadeli etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır.

Sonuç olarak, B₁₂ yüksekliği genellikle spesifik bir hastalığa işaret etmese de, kanser ve kronik hastalıklar açısından önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Özellikle maligniteler ve karaciğer disfonksiyonları ile ilişkisi göz önüne alındığında, yüksek B₁₂ düzeyleri her zaman dikkate alınmalı ve gereksiz replasman tedavisinden kaçınılmalıdır. B₁₂'nin kanser biyolojisi üzerindeki potansiyel etkileri ile ilgili daha fazla ileriye dönük çalışma gerekmektedir.

Kaynakça

Amado-Garzon, S. B., Molina-Pimienta, L., Vejarano-Pombo, A., Velez-Bonilla, M., Moreno-Chaparro, J., & Buitrago-Lopez, A. (2024). Elevated Vitamin B12, Risk of Cancer, and Mortality: A Systematic Review. *Cancer Investigation*, 42(6), 515-526. Doi:10.1080/07357907.2024.2366907

Baltrusch, S. (2021). The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *BioMed Research International*, 2021, 9968228. Doi:10.1155/2021/9968228

Bizzaro, N., & Antico, A. (2014). Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmunity Reviews*, 13(4-5), 565-568. Doi:10.1016/j.autrev.2014.01.042

Callaghan, F. M., Leishear, K., Abhyankar, S., Demner-Fushman, D., & McDonald, C. J. (2014). High vitamin B12 levels are not associated with increased mortality risk for ICU patients after adjusting for liver function: a cohort study. *Clinical Nutrition ESPEN*, 9(2), e76-e83. Doi:10.1016/j.clnme.2014.01.003

Cao, J., Xu, S., & Liu, C. (2020). Is serum vitamin B12 decrease a necessity for the diagnosis of subacute combined degeneration?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99(14), e19700. Doi:10.1097/MD.00000000000019700

Castellana, C., Eusebi, L. H., Dajti, E., Iascone, V., Vestito, A., Fusaroli, P., Fuccio, L., D'Errico, A., & Zagari, R. M. (2024). Autoimmune Atrophic Gastritis: A Clinical Review. *Cancers*, 16(7), 1310. doi.org/10.3390/cancers16071310

Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Vitamin B12. [Updated 2025 Mar 15]. (16/03/2025 tarihinde

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534419/> adresinden ulaşılmıştır).

Fadul, A., Abdalla, E., Mohamed, A., Ali, B., Elamin, N., Alsayed, A. A., . . . Mohamed, S. F. (2024). Elevated Vitamin B12 Levels in Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Patients: A Potential Diagnostic and Prognostic Marker. *Journal of Blood Medicine*, 15, 549-556. Doi:10.2147/JBM.S474393

Fedosov, S. N., & Nexø, E. (2024). Macro-B12 and Unexpectedly High Levels of Plasma B12: A Critical Review. *Nutrients*, 16(5), 648. doi.org/10.3390/nu16050648

Finkelstein, J. L., Fothergill, A., Venkatramanan, S., Layden, A. J., Williams, J. L., Crider, K. S., & Qi, Y. P. (2024). Vitamin B12 supplementation during pregnancy for maternal and child health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD013823. Doi:10.1002/14651858.CD013823.pub2

Hannibal, L., Lysne, V., Bjørke-Monsen, A. L., Behringer, S., Grunert, S. C., Spiekerkoetter, U., Blom, H. J. (2016). Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 27, 3, 27. Doi:10.3389/fmolb.2016.00027

Harikrishnan, S., Kaushik, D., Kumar, M., Kaur, J., Oz, E., Proestos, C., Elobeid, T., Karakullukcu, O. F., & Oz, F. (2025). Vitamin B12: prevention of human beings from lethal diseases and its food application. *Journal of the science of food and agriculture*, 105(1), 10–18. doi.org/10.1002/jsfa.13661

Herrmann, W., & Herrmann, M. (2022). The Controversial Role of HCY and Vitamin B Deficiency in Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 14(7), 1412. doi.org/10.3390/nu14071412

Jakubowski, H. (2019). Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *Physiological Reviews*, 99(1), 555-604. Doi:10.1152/physrev.00003.2018

Labasque, J., Marchand, D., Lhomme, C., Lavis, J., Maboudou, P., & Grzych, G. (2024). [An alarming health check-up: what a bloody plasma!]. *Annales de Biologie Clinique (Paris)*, 81(6), 653-656. Doi:10.1684/abc.2023.1850

Mahawar, K. K., Reid, A., Graham, Y., Callejas-Diaz, L., Parmar, C., Carr, W. R., . . . Small, P. K. (2018). Oral Vitamin B(12) Supplementation After Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review. *Obesity Surgery*, 28(7), 1916-1923. Doi:10.1007/s11695-017-3102-y

McKee, A., Salter, B., & Mithoowani, S. (2023). Severe vitamin B(12) deficiency causing pseudo-thrombotic microangiopathy. *Canadian Medical Association Journal*, 195(38), E1300-E1304. Doi:10.1503/cmaj.230959

Mikkelsen, K., Trapali, M., & Apostolopoulos, V. (2024). Role of Vitamin B in Healthy Ageing and Disease. *Subcellular Biochemistry*, 107, 245-268. Doi:10.1007/978-3-031-66768-8_12

Moravcova, M., Siatka, T., Krcmova, L. K., Matousova, K., Mladenka, P., & Oemonom. (2024). Biological properties of vitamin B(12). *Nutrition Research Reviews*, 1-33. Doi:10.1017/S0954422424000210

Ortega, R. M., Jimenez Ortega, A. I., Perea Sanchez, J. M., Cuadrado Soto, E., Aparicio Vizuet, A., & Lopez-Sobaler, A. M. (2019). [Nutritional value of dairy products and recommended daily consumption]. *Nutrición Hospitalaria*, 36(Spec No3), 25-29. Doi:10.20960/nh.02803

Owczarek, D., Rodacki, T., Domagala-Rodacka, R., Cibor, D., & Mach, T. (2016). Diet and nutritional factors in inflammatory

bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 22(3), 895-905. Doi:10.3748/wjg.v22.i3.895

Pardo-Cabello, A. J., Manzano-Gamero, V., & Puche-Canas, E. (2023). Vitamin B12: For more than just the treatment of megaloblastic anemia? *Revista Clínica Española (Barcelona)*, 223(2), 114-119. Doi:10.1016/j.rceng.2022.11.004

Pinales, B. E., Palomino, C. E., Rosas-Acosta, G., Francia, G., & Quintana, A. M. (2025). Dissecting the role of vitamin B(12) metabolism in craniofacial development through analysis of clinical phenotypes and model organism discoveries. *Differentiation*, 142, 100831. Doi:10.1016/j.diff.2024.100831

Prasad, K. (2024). Atherogenic Effect of Homocysteine, a Biomarker of Inflammation and Its Treatment. *International Journal of Angiology*, 33(4), 262-270. Doi:10.1055/s-0044-1788280

Rochat, M. C., Vollenweider, P., & Waeber, G. (2012). [Therapeutic and clinical implications of elevated levels of vitamin B12]. *Revue Médicale Suisse*, 8(360), 2072-2074, 2076-2077.

Serefhanoglu, S., Aydogdu, I., Kekilli, E., Ilhan, A., & Kuku, I. (2008). Measuring holotranscobalamin II, an early indicator of negative vitamin B12 balance, by radioimmunoassay in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Annals of Hematology*, 87(5), 391-395. Doi:10.1007/s00277-007-0406-3

Shipton, M. J., & Thachil, J. (2015). Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clinical Medicine (London)*, 15(2), 145-150. Doi:10.7861/clinmedicine.15-2-145

Silverstein, W. K., Cheung, M. C., & Lin, Y. (2022). Vitamin B(12) deficiency. *Canadian Medical Association Journal*, 194(24), E843. Doi:10.1503/cmaj.220306

Simonenko, S. Y., Bogdanova, D. A., & Kuldyushev, N. A. (2024). Emerging Roles of Vitamin B(12) in Aging and

Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9).
Doi:10.3390/ijms25095044

Smith, A. D., Warren, M. J., & Refsum, H. (2018). Vitamin B(12). *Advances in Food and Nutrition Research*, 83, 215-279.
Doi:10.1016/bs.afnr.2017.11.005

Socha, D. S., DeSouza, S. I., Flagg, A., Sekeres, M., & Rogers, H. J. (2020). Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(3), 153-164. Doi:10.3949/ccjm.87a.19072

Solberg, A., & Reikvam, H. (2023). Iron Status and Physical Performance in Athletes. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(10), 2007. doi.org/10.3390/life13102007

Stachura, A., Banaszek, L., Jurkin, K., & Swiecicki, L. (2024). Vitamin B12 overdose may trigger the onset of mixed-state bipolar disorder: A case report. *Bipolar Disorders*, 26(3), 293-295. Doi:10.1111/bdi.13424

Sviri, S., Khalaila, R., Daher, S., Bayya, A., Linton, D. M., Stav, I., & van Heerden, P. V. (2012). Increased Vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clinical Nutrition*, 31(1), 53-59. Doi:10.1016/j.clnu.2011.08.010

Walters, H. (2023). Vitamin B(12) boosts cellular reprogramming. *Nature Aging*, 3(12), 1470. Doi:10.1038/s43587-023-00546-3

Wu, S., Chang, W., Xie, Z., Yao, B., Wang, X., & Yang, C. (2023). Association of Serum Vitamin B₁₂ and Circulating Methylmalonic Acid Levels with All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality among Individuals with Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 15(13), 2980. doi.org/10.3390/nu15132980

BÖLÜM 3

METABOLİZMADA VE TÜMÖR GELİŞİMİ İLE TEDAVİSİNDE KARNİTİN ETKİSİ

**FİRUZE KURTOĞLU¹
VAROL KURTOĞLU²**

Giriş

L-karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetil azonumil bütanoat), canlı organizmalarda farklı dokularda fizyolojik olarak sentezlenen ve uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondri matriksine transfer edilmesi aşamalarında iç mitokondri zarından geçişinde görev alan aminoasit benzeri bir yapıdır. Canlılarda karaciğer ve böbrek, endojen karnitin sentezinin gerçekleştiği organlardır.

¹ Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD, Kampüs KONYA, 0000-0001-8034-8266

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları ABD, Kampüs KONYA, 0000-0001-8963-2618

Normal beslenme şartlarında endojen sentez çoğunlukla metabolik karnitin gereksinimini karşılar iken, organ defektlerinde sentezin azaldığı durumlarda, uzun süreli ilaç kullanımlarında, özellikle de farklı dokularda tümör gelişimi, buna bağlı enerji sirkülasyonunun bozulması, uzun süreli kemoterapötik tedaviler karnitin gereksinimini, emilimini, hücre ve dokulardaki konsantrasyonunu olumsuz olarak etkileyebilir.

Lipid metabolizması başta olmak üzere birçok metabolik yolda etkin olan karnitin farklı enzimatik siklus ve yollarda fonksiyon göstererek kanserli doku tiplerine göre değişen mekanizmalarla kanserojenik ya da anti-kanserojenik etki oluşturduğu, özellikle son yıllarda yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. Aynı zamanda kemoterapide tedavinin etkinliğini farklı şekillerde etkilediği ya da bu ajanların olası yan etkilerini azaltmada karnitin takviyelerinin etkili olabileceği de çalışmalarla ifade edilmiştir.

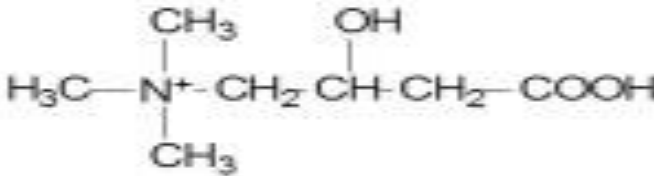
Ele alınan bu kitap bölümünde karnitin bilinen metabolik etkilerinin yanı sıra, özellikle tümör gelişimi ve tedavilerindeki etkinlikleri farklı yönleri ile ele alınarak, insanlarda ve deney hayvanı modellerinde yapılan birçok çalışma ile desteklenerek açıklanmaya çalışılmıştır.

Karnitin ve Kimyası

Karnitin, "Gama-Trimetil amino beta hidroksi bütirik asit" yapısında ve $(CH_3)_3N-CH_2CH(OH)CH_2-COOH$ formülünde olup (Şekil 1), suda iyi çözünen 161 Dalton moleküler ağırlıklı bir bileşiktir. Bir asimetrik karbon atomuna sahip olması nedeniyle D

ve L formlarına sahiptir (Şekil 1). Dokularda sadece L formu sentez edilir ve sadece bu formu metabolik olarak aktiftir. L-karnitin endojen olarak beyin, böbrek ve karaciğerde lizin ve metiyonin amino asitlerinden dönüşüm yoluyla sentezlenir. Büyük ölçüde diyetle alınır ve iskelet kası içinde depolanır (Yavuz & Kurtoğlu, 2014: 138).

Şekil 1. L-karnitin (γ -trimetilamonyum- β -hidroksibutirat)

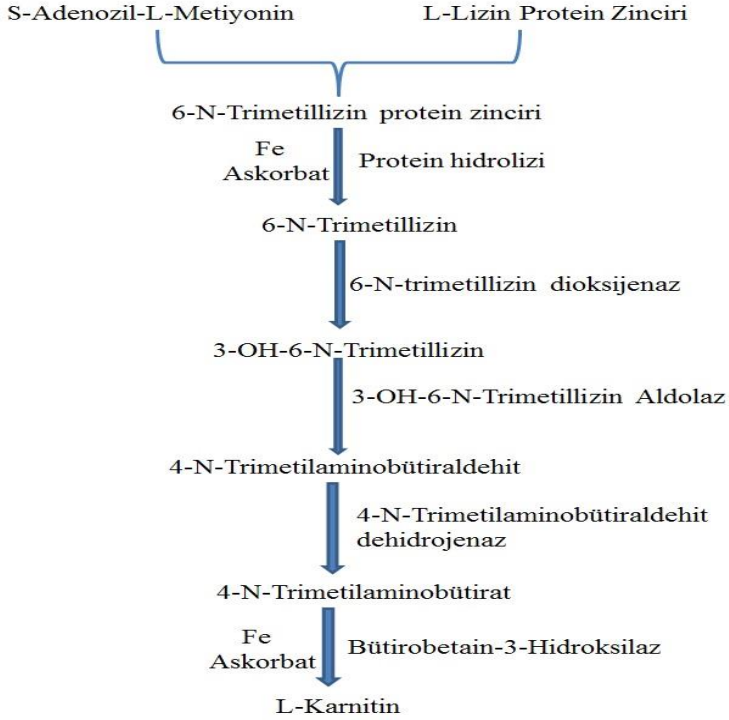


Biyosentez için; 4-bütiro-betain hidroksilaz enzimi yanı sıra, primer olarak lizin ve metiyonin, kofaktör olarak ise vitamin B₃, B₆, askorbik, folik asit ve demire gereksinim vardır. Bu sentez işleminde metil grubu, metiyonin amino asidinden, karbon zincirleri ve azot grupları ise lizin amino asidinden sağlanır (Yavuz & Kurtoğlu, 2012: 208).

Toplam beş basamakta şekillenen L-karnitinin endojen biyosentezi, lizin aminoasidinin metilasyonu ile başlar, deoksikarnitin hidroksilaz katalizörlüğünde deoksi-karnitin karnitine dönüşmesi ile sonlanır (Şekil 2).

Enzimatik aktivite yönünden karaciğerde, insanlarda ise karaciğere ek olarak böbreklerde bu son basamak reaksiyonu aktiftir; kas ve kalp dokusunda söz konusu enzim aktivitesi olmadığından karnitin sentezi yapılamaz (Yavuz & Kurtoğlu, 2014:139).

Şekil 2. Karnitin Biyosentezi



Organizmada Karnitinin Değerlendirilmesi

Ağız yolu ile alınan karnitin ince bağırsaklardan aktif taşıma ile %80' lere varan oranda emilerek asetile edilir. Emilmemiş L-karnitin kalın bağırsakta mikroorganizmalar tarafından çoğunlukla yıkıma uğratılır (Rebouche, 2004: 32).

Karnitinin hücre içi homeostazisinde 3 önemli faktör rol oynar (Calvani & ark., 2004: 53).

1. Besinsel kaynaklarından alınan karnitinin normal koşullarda aktif taşıma ile intestinal emilimi, günlük gereksinimin %65-75' ni karşılayabilir (100-400 mg / gün).

2. Karaciğer ve böbreklerde lizin ve metiyonin amino asitlerinden endojen sentezi de günlük gereksinimlerin geri kalan %25-35' ni kapsar (14 mg / gün).

3. Böbreklerden atılması, karnitinin verimli geri emilimiyle (%98-99) ilişkilidir.

Karnitinin geri emilimi yaşlanma gibi çeşitli fizyolojik faktörlere göre azalabilir ve karnitin asetil-transferaz, CPT1A (karnitin palmitoil-transferaz 1A) ve CPTII gibi enzim aktiviteleri ile de sıkı ilişki içerisinde (Karlic & ark 2003: 440). Temel olarak; karnitinin barsak emilimi, böbreklerde geri emilimi ve dokulara dağılımı, organik katyon taşıyıcısı OCTN2 tarafından düzenlenir. OCTN2 (Na^+ bağımlı, yüksek affiniteli taşıyıcı), fizyolojik olarak en önemli karnitin taşıyıcısıdır. L-karnitin ve asil karnitinler mitokondriyal OCTN1 (organik katyon taşıyıcısı 1) plasmalemmal OCTN2 ve peroksizomal OCTN3 tarafından taşınmaktadır. OCTN2, serumdaki karnitin miktarının normal düzeylerde tutulmasında oldukça önemlidir (Wang & ark, 2024: 2).

İskelet ve kalp kası gibi dokularda karnitin sentezlenemediğinden kaslara taşınması önemlidir. İskelet ve kalp kası karnitin konsantrasyonları plazmadaki konsantrasyondan 70 kat daha yüksektir. L-karnitinin insan vücudunda oransal olarak yaklaşık %95' i iskelet kası ve kalp kasında, %2-3' ü karaciğer ve böbrekte, %0,5-1' i ekstrasellüler sıvılarda bulunur.

Vücuttaki karnitinin %80' i serbest formda bulunurken, geri kalan %20' lik kısmının kısa zincirli asil karnitinler (asetil-karnitin ve propiyonil-L-karnitin) formunda bulunduğu bildirilmiştir (Başpınar & Kurtoglu, 2003: 164).

Sağlıklı yetişkin bireylerde endojen plazma L-karnitin referans aralığı 38-44 µmol/L arasındadır. İnsanlarda L-karnitinin %25'i iskelet kası, kalp, karaciğer, böbrek ve beyinde sentezlenirken; %75' i kırmızı et, balık ve süt ürünleri gibi besin kaynaklarından elde edilmektedir (Calabrese & ark., 2012: 770). Ancak süt ve süt ürünleri ete oranla karnitin içeriği açısından daha yetersizdir. L-karnitin, ağırlıklı olarak birincil diyet yakıtı olarak yağ asitlerini kullanan dokularda yer almaktadır. Bitkisel kökenli ürünler karnitin içeriği yönünden zayıftırlar (Başpınar & Kurtoglu, 2003:164)

Asetil-L-Karnitin

Memelilerde beyin yanı sıra birçok dokuda bulunan asetil-L-karnitin geri dönüşümlü bir asetilasyonla L-karnitinden sentezlenen kısa zincirli bir karnitin esteridir. Karnitin ve asetil karnitin sadece enerji sentezini regüle etmekle kalmayıp aynı zamanda glikoz metabolizmasını, mitokondri içi asetil CoA/CoA dengesini sağlayarak ve pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksini modüle ederek düzenler; özellikle tip 2 diyabet riskini insulin direncini azaltarak önleyebilir. Eksojen karnitin birincil etki olarak yağ asitlerinin asil-karnitin türevleri halinde mitokondrilere taşınmasını katalize ederek karaciğerde trigliserit sentezi için gerekli substrat olan yağ asidi miktarını azaltarak trigliserit sentezini baskılar. Bunun yanı sıra hiperlipidemi üzerindeki karnitin etkisi, aynı zamanda karnitin glikoz kullanımına ve insülin etkinliğine etkisi ile devam eder. Glikoz kullanımını artırıcı etkisi piruvat dehidrogenaz aktivitesini artırıp intra-mitokondrial asetil-CoA/CoA oranının azalması ile ilişkilidir. Mitokondri içerisinde asetil-CoA'nın azalması sonucu piruvat dehidrogenaz (PDH) kinaz aktivitesinde azalma ve buna bağlı olarak da piruvat dehidrogenazın daha aktif olması; sonuç olarak glikoz oksidasyonunu artırması beklenir. PDH kinaz, PDH enzim kompleksi içerisinde görevli 2 regülatör enzimden biri olup, PDH aktivesini kontrol altında tutar. Asetil-

CoA/CoA oranı ise enerjinin karbondhidratlardan ya da lipitlerden sağlanacağını belirleyicisi olarak işlev görür. Söz konusu orandaki azalma PDH enzimini aktive ederken, peroksizomal asetil karnitin aracılığıyla malonil-KoA transferaz üretiminde artma ve son olarak da uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matriks içine ulaşmasının engellenmesi izler (Mingorance & ark 2011: 169).

Asetil-L-karnitinle birlikte propiyonil karnitin esterinin de tip 2 diyabet, iskemi ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki gösterdiği, cerebral iskemiğe karşı etkinliğinin ise net olmadığı belirtilmiştir (Mingorance & ark 2011: 171). Alzheimer gibi bazı nörodejeneratif hastalıklar için karnitinin doğal antioksidan olarak kabul edilerek tedavi edici özellik gösterebileceği öne sürülmüştür (Mancuso & ark., 2007: 1922).

Fillitz & ark (2006: 392) da karnitinle ilişkili enzimlerin hematopoietik hücrelerde, hücre yaşlanması ve farklılaşmasını düzenleyen basamaklarda belirleyici bir rol üstlenebileceğini belirtmişlerdir.

Asetil-L-karnitin, lipoik asitle birlikte kombinasyonunun dokularda, özellikle mitokondrilerde serbest radikal üretimini baskılayarak, alfa sinüklein ve ubikuitin gibi proteinlerin merkezi sinir sistemindeki birikimlerini azaltabileceği; ayrıca mitokondrial fonksiyon yetersizliklerini azaltarak Parkinson, Alzheimer, Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı korunmada etkili olabileceği belirtilmiştir (Calabrese & ark., 2005:509; Zhang & ark., 2010: 223).

Karnitinin Biyokimyasal ve Metabolik Etkileri

L-karnitin, hücre içi enerji metabolizmasında hayati bir fonksiyona sahip olup, bu görevini 2 şekilde gerçekleştirir:

1. Uzun zincirli yağ asitlerini (12-20 C lu) asil karnitinler şeklinde bir enerji kaynağı olarak mitokondri içine taşıyarak β -oksidasyonu gerçekleştirir.
2. Mitokondride kısa (4-6 C lu) ve orta (6-12 C lu) zincirli yağ asitlerinin metabolizması sonucunda şekillenen serbest CoA'ların birikmesi ile oluşabilecek toksik etkileri engeller (Calabrese & ark 2012:770).

Karnitin yetersizliğinde yağ asitleri oksidasyonu azalır, bunun yerine yağ asitlerinden karaciğerde trigliserit sentezi gerçekleştirilir. Ayrıca karnitin yetersizliğinde mitokondride toksik asil CoA metabolitleri sentezlenir ve bu toksik metabolitin miktarındaki artış sitrat siklusunun, glikoneogenezisin, üre siklusunun ve yağ asidi oksidasyonu gibi döngülerin yetersizliğine yol açar. Bu olgularda ekstra karnitin uygulamaları, toksik asil gruplarının idrar ile atılımını kolaylaştıran güvenli bir tedavi şeklini oluşturabilir (Lin & ark., 2024:1).

Organizmanın L-karnitin konsantrasyonu; birçok metabolik hastalıklar ya da doğuştan gelen metabolizma bozukluklarına bağlı olarak değişebilir. Birincil L-karnitin yetersizlikleri, lipit ve amino asit metabolizmasında genetik bozukluklara bağlı olarak gelişebilir. İkincil yetersizlikler ise serbest L-karnitin düşük kullanılabilirliği ile karakterizedir. Hemodiyaliz gibi kronik uygulamalar ya da sürekli kullanılan bazı ilaçlar (antiepileptik, statinler gibi lipit düzenleyici ilaçlar, bazı antibiyotik ya da kemoterapötik ilaçlar) ilave karnitin uygulamasını gerektirebilir (Cruciani & ark., 2009: 624).

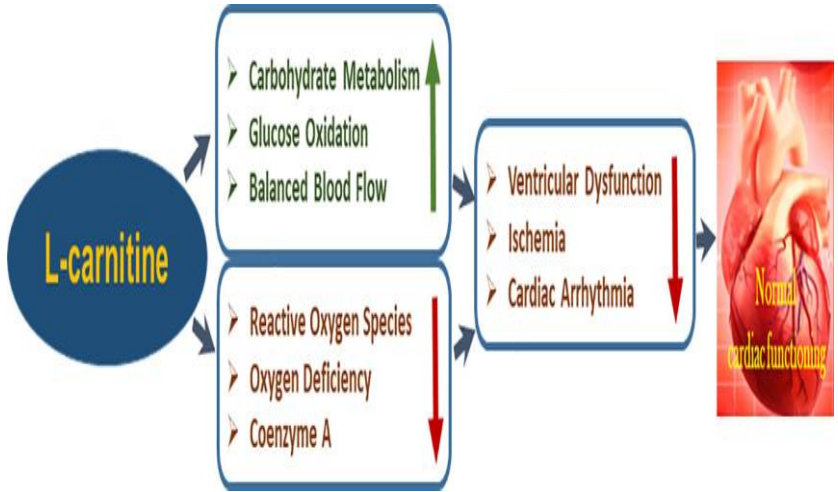
Malonil CoA, CPT1 enziminin inhibitörüdür, yağ asidi oksidasyonunu kontrol altında tutar. Araştırmacılar (Broderick, Quinney & Lopaschuk, 1992: 3758-59), kalp kası mitokondrilerinde yaptıkları deneysel çalışmalarında; karnitin, özellikle de propionil L-karnitin ilavelerinin, pirüvat dehidrogenaz (PDH) enzimindeki

inhibisyonunu yavaşlattığını, bunu da karnitin etkisi ile mitokondri içersine asetil gruplarının girişinin kolaylaştırılıp asetil karnitin oluşumunun hızlandırılması ile gerçekleştirildiğini savunmuşlardır. Bu şekilde, glikozun (piruvat) oksidasyonunun uyarılması ile aşırı laktat birikiminin önüne geçilerek, dokuların laktik asit toksikasyonundan korunduğu savunulmuştur. Araştırmacılar (Calvani, Reda & Arrigoni-Martelli, 2000: 75), karnitin sadece yağ asidi oksidasyonunu uyarmasından öte kaslarda glikoz-yag asidi oksidasyon dengesi oluşturmada etkin olduklarını savunmaktadırlar. Karnitin söz edilen bu etkinliği de özellikle diyabet, açlık, insulin direnci ve buna bağlı olarak tip 2 diyabet gibi enerji dengesi bozukluklarına neden olabilen şartlarda kendini göstermektedir (González-Ortiz & ark., 2008: 337).

L-karnitin yetersizliğinde sadece lipit metabolizması değil aynı zamanda insülin-aracılı glikoz kullanım yolları, dallanmış zincirli aminoasit katabolizmasının düzenlenmesi ve sonuçta tüm organizmanın protein dengesi olumsuz etkilenebilir. Karnitin; löysin, izolöysin, valin gibi dallanmış aminoasitlerin oksidasyonunu uyarır. Bu şekilde iskelet kaslarının enerji gereksiniminin karşılanmasında da karnitin oldukça etkilidir. Karnitin biyosentezindeki çeşitli adımları katalize eden enzimler, son enzim olan γ -bütirobetain hidroksilaz hariç, her yerde bulunur. Bu enzim iskelet kasında ve kalpte bulunmaz ve karaciğer, böbrek ve testiste en aktiftir (Rebouche, 2004:32). İnsanlarda karnitin biyosentez oranının yaklaşık 1 ila 2 $\mu\text{mol/kg}$ vücut ağırlığı/gün olduğu tahmin edilmektedir. Mitokondriye dallı zincirli α -oksoasitlerin girişi arttığı zaman, hemen dallanmış asil karnitinler oluşmaktadır. Löysin, izolöysin ve valinin, dallanmış asil-karnitin yoluyla mitokondri ve peroksizom dışına taşınması, bu amino asitlerin katabolizmalarında oldukça önemlidir. Zira löysin katabolizması sonucu oluşan izovaleril-CoA'nın mitokondri dışına taşınması karnitin yetmezliğinde aksayarak izovaleril-CoA birikimi ve buna bağlı

olarak da izovalerik asidemi gibi metabolik değişmeler ortaya çıkabilecektir (Hoppe, 2003:5).

Şekil. 3. Karnitinin metabolik etkileri



Kaynak: Wang ve ark, 2018’c.

Karnitin ve Antioksidan Savunma

Karnitinin antikanserojenik etkisi ile antioksidan etkisi birbiri ile yakından ilişkilidir. Organizma içerisinde bulunan alfa tokoferol, askorbik asit ve L-karnitin güçlü antioksidan özellikteki bileşiklerdir ve özellikle lipid peroksidasyonunu belirgin şekilde inhibe etmektedirler. Potansiyel antioksidan özelliklerinden dolayı bu yapıların oksidatif strese bağlı kronik hastalıkların önlenmesinde faydalı olduğu bilinmektedir.

Karnitin ilaveleri askorbik asit karnitin sentezinin kofaktörlerinden biri olduğu için ilave karnitin organizmada

askorbik asidin birikimini sağlar. L-karnitin aynı zamanda bir şelator olduğu için lipit peroksidasyonuna neden olabilecek demir iyonlarına karşı askorbik asit yerine geçerek, askorbik asidin oksitlenmesini önler. L-karnitin ilaveleri ile glutasyon (GSH) ve askorbik asit konsantrasyonlarında ortaya çıkan artışlarla ratlarda vitamin E konsantrasyonunda da dolaylı artışlar oluşabilir. Bu fonksiyonlar özellikle demir bağımlı gerçekleşen lipit peroksidasyonlarını (Haber Weiss reaksiyonu) önlemede karnitinin önemini ortaya koyar. Karnitin, bir antioksidan olarak hücresel hasarı önler, ATP üretimini sağlar (oksidatif fosforilasyon), hücrede protein sentezi ve diğer hücresel olayları aktive ederek protein sentezine bağlı olarak enzimleri aktive eder ve glutasyon peroksidaz (GPx), glutasyon redüktaz (GR), süperoksit-dismutaz (SOD), katalaz (CAT) gibi enzimatik, glutasyon (GSH), askorbik asit, vitamin E gibi enzimatik olmayan antioksidanların aktivasyonlarını düzenler (Gomez-Amores & ark., 2006: 1946,47)

Spontan hipertansif şartlarda bulunan rat modellerinde normal şartlarda düşük GSHPx aktivitesi ve buna bağlı olarak artan H_2O_2 seviyelerinin, organizmanın karşılıklı antioksidan savunması gereğince CAT aktivitesini artırarak normal düzeyine düşürürken, ratlara PLC (propionil L-karnitin) desteğinin verilmesini takiben GSHPx ve CAT aktivitelerinin birlikte artarak H_2O_2 ' leri ortadan kaldırmada birlikte hareket ettikleri belirtilmiş ve deneme grubunda TBARS düzeylerinin de PLC uygulamaları ile daha düşük seviyelere gerilediği tespit edilmiştir (Gómez-Amores & ark 2006: 1950).

Kronik hiperlipidemide artan lipit konsantrasyonuna bağlı olarak antioksidan savunma aktive olur, zamanla GSH ve vitamin B6 düzeyleri düşer ve peroksidasyon hızı artar. Karnitin aynı zamanda tiyol (SH) gruplarının ve metiyoninin plazma ve dokularda birikimini sağlayarak bu antioksidanların etkisi ile normal hücre fonksiyonlarının sürdürülmesinde dolaylı etkiler sağlar. Karnitin ayrıca düşük moleküler ağırlıklı sülfidril (-SH) gruplarını (GSH,

homosistein, sistein) ve lipitleri, peroksinitrit (ONOO-) oksidasyonuna karşı koruyucu etki de gösterir (Kolodziejczyk, Saluk & Wachowicz, 2011: 693).

L-karnitin; hücre zar yapısı için gerekli fosfolipidlerin sentezini artırarak ve fosfolipidlerin yeniden asillenmesini sağlayarak, zar yapısı bütünlüğünün sağlanmasını ya da hasarlarının onarımını gerçekleştirir. Gençlere oranla yaşlı ratlardaki lipit peroksidasyonun artması ve antioksidan etkiye sahip olan SOD, GSH ve CAT enzimleri ile C ve E vitaminlerinin azalması; karnitin ilaveleri ile de artış gösterebilmeleri bu görüşü desteklemektedir (Yavuz & Kurtoğlu, 2014: 139).

Karnitin Palmitoil Transferaz (CPT) enzim sistemleri ve türleri

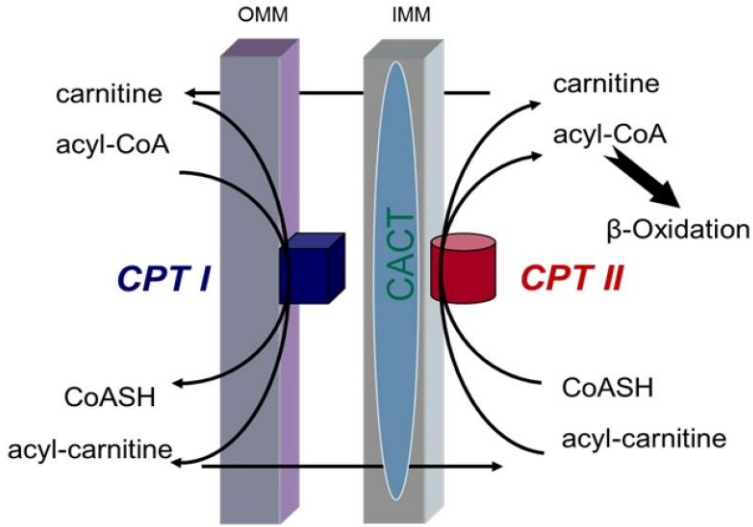
En önemli lipid metabolik yollarından biri olan yağ asidi oksidasyonu ve onun anahtar hız sınırlayıcı enzimi olan CPT sistemi, klinik açıdan büyük bir öneme sahiptir. CPT sisteminin farklı dokular veya organlar üzerindeki etkisi ise oldukça komplekstir: CPT' nin eksikliği veya aşırı aktivasyonu, enerji metabolizması bozukluğuna ve inflamatuvar oksidatif hasara neden olarak immün sistem dengesini olumsuz etkiler. Bu durum çeşitli akut ve kronik yangısal bozuklukların ve çeşitli kanser türlerinin ortaya çıkmasına neden olur. CPT sistemini hedefleyen agonistler veya antagonistler, özellikle tümör gelişimi ile ilişkili hastalıklar ve tedavileri için yeni yaklaşımlar haline gelebilir. CPT sistemi, yağ asidi metabolizmasının homeostazı için hayati bir mekanizmadır (Wang & ark., 2021: 2).

CPT1'in üç farklı izoformu vardır: CPT1A, karaciğer, böbrek ve pankreasta yüksek oranda olmak üzere vücutta her yerde bulunurken, CPT1B kas, kalp ve yağ dokusunda eksprese edilir; CPT1C, sadece beyinde tespit edilebilir (Casals & ark., 2016: 9).

Mitokondrinin dış zarında bulunan bir enzim olan CPT1A, yağ asidini sitozolden mitokondriye taşıma işlevi görür (Wang &

ark., 2018'a: 6026). Ayrıca yağ asitlerinin oksidasyon sürecini daha yüksek derecede düzenlemede ve vücudun normal yaşam aktivitelerini etkilemede hayati bir rol oynar. CPT1A aracılı yağ asidi oksidasyon yolu, ATP üretmek için TCA döngüsünü besleyen asetil-CoA'yı üretir (Şekil 4). Ayrıca, CPT1A aracılı yağ asidi oksidasyon yolu, hücre proliferasyonu için gerekli olan makromolekül sentezi için öncüller sağlar (Casals & ark., 2016: 8)

Şekil 4. Yağ asitlerinin esterleşmeleri için mitokondrial membrandan CPT aracılı transportu



Kaynak: Joshi & Zierz, 2020.

CPT1A, kanser hücrelerinde önemli miktarda bulunmakta ve aynı zamanda yağ oksidasyonu için hız sınırlayıcı adım olmaktadır. Özellikle besin açlığı, hipoksi, radyasyon ve ilaç tedavileri gibi stres oluşturabilecek koşullarda kanser sağkalımında önemli bir rol

oynamaktadır (Schlaepfer & ark., 2015:22845). Hücresel düzeyde, karaciğerde CPT1A aktivitesinin olmaması, oksidasyon için mitokondriye giren açıl-karnitinlerin üretilmemesine yol açar. Asetil-CoA ve indirgeyici bileşenler, glikoz üretmek ve üre döngüsünü aktive etmek için yeterli olmadığından, bu durum glukoneogenezdeki bir eksikliğe ve yetersiz glikoz üretimine dönmektedir. CPT1, malonil-CoA tarafından ise inhibe edilir ve CPT1B izoformu, malonil-CoA'ya CPT1A'dan daha yüksek hassasiyet gösterir. Bu durumda CPT1B ekspresyonunun engellenişi metabolik bozukluklara karşı umut verici ve tedavi edici bir hedef olarak değerlendirilebilir. CPT1B'nin prostat kanseri ilerlemesinde düzenleyici mekanizması ve kritik bir rolü olup olmadığını belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada (Abudurexiti & ark., 2020: 956), normal prostat dokusuna kıyasla kanserli doku hücrelerinde CPT1B ekspresyonunun önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

CPT1B'nin yüksek dereceli mesane kanseri hücrelerinde ektopik ekspresyonunun, yağ asidi β -oksidasyonunu arttırdığı ve epitelyal-mezenkimal geçişi azalttığı, CPT1B'nin yağ asidi metabolizmasını etkileyerek mesane kanseri tümör ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı; CPT1B'nin prognostik değere sahip olabileceği ve yüksek dereceli mesane kanserinde terapötik müdahale için bir hedef sağlayabileceği belirtilmiştir (Vantaku & ark., 2019: 3691).

CPT1C ise hücresel enerji yollarında yer alır ve enerji homeostazının hipotalamik düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. CPT1C izoformunun nöroblastom, çeşitli yumuşak doku, akciğer sarkomları ve periferik myelin kılıfı malign tümörleri (nörofibromatoz tip 1 ile ilişkili) gibi insan tümör hücrelerinde aşırı eksprese edildiği bildirilmiş; CPT1C yukarı regüle edildiğinde, yağ asidi tüketimini ve ATP üretimini artırarak tümör büyümesini ve hayatta kalmasını kolaylaştırdığı ve farelerde CPT1C'nin düşük

aktivitesinin tümör gelişiminde gecikme ile sonuçlandığı belirtilmiştir (Sanchez-Macedo & ark., 2013: 666).

Benzer şekilde farklı kanser tiplerinde CPTII düzeylerinin etkinliği çalışılmış, tekrarlayan meme kanseri ve kronik lenfositik lösemide önemli ölçüde arttığı (Han & ark., 2019: 4) ortaya konmuştur. Yüksek CPTII ekspresyonu meme kanseri kök hücrelerinde radyasyon direncini artırarak kötü prognostik gidişe neden olabileceği; CPTII' nin baskılanmasının ise kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve metastaz gelişimini engelleyebileceği (Park & ark., 2016: 6,7) belirtilmiştir. Ancak, kolorektal kanser, hepatoselüler karsinom (HCC) ve primer over karsinomlarında CPTII ekspresyonunun sıklıkla down-regüle edildiği görülmektedir (Zhang & ark., 2021:5,6). Bu etki mekanizmasının, CPTII ekspresyonunun down regülasyonu ile p53 ekspresyonunun inhibe edilmesi, ROS yolunun aktive olması veya stearoil koenzim A desaturaz-1 (SCD-1) aracılı yağ asidi biyosentezinin artarak tümör hücresi çoğalmasını, metastazını ve kemoterapiye direncini teşvik etmesi şeklinde açıklanabileceği belirtilmiştir (Li & ark., 2021: 112892). Aynı şekilde CPTII' nin down regülasyonu HCC hücrelerinde asil-karnitin birikmesine yol açarak, bunun da lipid açısından zengin tümör ortamının oluşumuna katkıda bulunduğu vurgulanmıştır (Fujiwara & ark., 2018: 1499).

Yağ asitleri oksidasyon sistemleri ve L-karnitinin kanser gelişimine etkileri

Hücre proliferasyonunun kontrolsüz artışı ATP, NADH ve NADPH' a büyük oranda talepleri artırarak enerji amaçlı düzenlenen metabolik yollardaki dengenin değişmesine neden olur. Karnitin ve esterleri, kanser hücrelerinin artan bu enerji gereksinimlerini sağlayan biyokimyasal yolları ve metabolitleri birbirine bağlayarak tümör gelişiminde aracı rol üstlenebilmektedirler (Melone & ark., 2018: 2).

Enerji metabolizmasında yağ asidi oksidasyonu, karbonhidratlar dışında bazı dokular için önemli bir enerji desteği oluşturur. Ancak bazı araştırmacılar tarafından kanser hücre çoğalması, büyümesi ve direnci için de gerekli bir alternatif enerji üretme yolu olabildiği belirtilmektedir (Shao & ark., 2016: 3832). Yağ asidi oksidasyonu ve ürünleri, kanser hücresi sağkalımı için gerekli enerji sağlamasının yanı sıra, kanser hücreleri tarafından oksidatif strese karşı direnç için redoks gücünü sağlayan nikotinamid adenin dinükleotit fosfatı (NADPH₂) sunar, CPT ekspresyonlarını da artırarak tümör hücrelerinin tedaviye dirençlerini (kemo-rezistans) ve glikoz tüketimi ve hipoksi ile karakterize metabolik stress koşullarına karşı koymalarını mümkün kılar. CPT-1'in aynı zamanda uzun zincirli yağ açıl KoA ve palmitoil KoA gibi hücreyi apoptoza götüren sitotoksik yağların işlevini engellediği, Bcl-2'nin CPT-1 üzerinden apoptozu inhibe ettiği de saptanmıştır (Wu & ark., 2015: 1106). Sonuç olarak, CPT I enzim ekspresyonunun azalması, yağ asitlerinin mitokondri içindeki oksidasyon hızını düşüreceği ve kanser hücrelerinin enerji desteğini azaltacağı için, L-karnitin düzeylerinin azaltılması ile doğal olarak bir tedavi modeli oluşturulabileceği belirtilmektedir (Chen & ark., 2017: 474).

Diğer yandan karnitinin, tümör nekroz faktörüyle ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL) ile kullanımının TRAIL'e dirençli akciğer kanseri, kolon karsinoma ve meme karsinoma hücrelerinin Bax ekspresyonlarını artırarak, TRAIL tarafından indüklenen hücre ölümüne duyarlı hale getirdiği saptanmış ve L-karnitinin tek başına da Bax seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (Park & ark., 2012: 185). Ayrıca L-karnitinin hepatoselüler karsinomada Fas ligand aracılı apoptozu indüklediği ve Bcl-2 ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır ve bu inhibisyon mekanizmasının, L-karnitin uygulamasının bu hücrelerde hem ekstrensik hem de intrensik apoptotik yolları kullanarak yaptığı açıklanmıştır (Fan, Kim & Han, 2009: 365).

L-karnitin ilavesi yapılan bazı kanser tiplerinde apoptoz aracılı antiproliferatif etki gösterdiği ve birlikte kullanıldığı bazı kanser ilaçlarının ise etkilerini artırdığına (sinerjistik/aditif etki) dair çalışmalar bulunmaktadır. Karnitin ve kurkuminin kombine kullanıldığı kolon kanser hücrelerindeki çalışmada uygulamaların sinerjik etki oluşturduğu, adenom hücre gelişiminin durduğu belirtilmiştir (Roscelli & ark., 2013: 1672). Huang ve ark. (2012b: 1) ise histon deasetilaz inhibitörü karnitin ile proteazom inhibitörü bortezomidin birlikte hepatoma hücrelerinde sinerjistik etkili olarak inhibe edici fonksiyon gösterdiğini *in vitro* (hücre kültürü) ve *in vivo* ortamlarda belirlemişlerdir. Bu çalışmaların aksine, karnitinin tamoksifenle birlikte uygulanmasının Ehrlich asit karsinomalı farelerde yaşam süresini uzattığı, ancak tamoksifenin anti-tümör etkisini de apoptozu engellemek suretiyle azalttığı belirtilmiştir (İbrahim & ark., 2014: 968). Zhu & ark. (2015: 786) ise karnitin kullanımının LC3 ve Beclin-1 düzeylerini artırarak germ hücre apoptozunu inhibe ettiğini; aynı zamanda otofaji modülasyonu ile kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan siklofosfamidin testisler üzerindeki yan etkilerini ve infertilite riskini kısmen azaltabileceğini belirtmişlerdir.

Rogalidou & ark. (2010: e69), özellikle akut lösemili çocuklarda karnitin desteklerinin kanser tedavilerindeki etkinliğini artırdığını ve kesin sonuçlar elde edilememekle birlikte kemoterapi esnasında karnitin takviyelerinin yapılmasının, özellikle kemoterapiye bağlı gelişen böbrek hasarı ve buna bağlı olarak böbreklerden karnitin geri emiliminin inhibisyonuna bağlı olarak kanda azalan karnitin düzeylerinin iyileştirilmesi açısından uygun olacağını ortaya atmışlardır. Başka bir çalışmada (Wu & ark., 2015: 1106), akut myeloid lösemi (AML) hücrelerinde, karnitin taşıyıcısı olan CPTII nin aşırı eksprese edildiği ve geninin susturulması ile AML hücrelerinin büyümesinin önlenebildiği belirtilmiştir.

Alternatif olarak, diğerk çalışmalar yağ asidi sentazını malignitede terapötik bir hedef olarak incelemiştir. Yağ asidi sentazı, asetil-CoA'yı malonil-CoA ile birleştirerek birincil olarak palmitik asit üreten de novo yağ asidi sentezinde yer alan bir enzimdir (Currie & ark., 2013: 3).

Yağ asidi sentazını bloke etmek sadece yağ asidi sentezini engellemekle kalmaz, aynı zamanda yağ asidi oksidasyonunun güçlü bir endojen inhibitörü olan malonil-CoA'nın birikmesine de neden olur. İnsan meme kanseri çalışmalarında, iki yağ asidi sentaz inhibitörü olan C75 ve cerulenin, meme kanseri hücrelerinde apoptozu indüklemiş ve normal dokulara toksisite olmadan meme kanserinin in vivo büyümesini azaltmıştır (Thupari, Pinn & Khuajda, 2001: 222).

CPTI in olası pro-tümörijenik etkiler göstermesi ile bağlantılı olarak, karnitin döngüsünün inhibitörleriyle ilgili güncel çalışmalar da hız sınırlayıcı enzim CPTI'yi hedeflemeye odaklanmıştır. Bugüne kadar bilinen CPTI inhibitörleri arasında etomoxir, perhexilin, avocatin B, oksfenisin ve ST1326 gibi ajanlar yer alırlar ve deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bunlar yağ asitlerinin mitokondriye girişini ve yağ asidi β-oksidasyon sürecini engelleyerek, hücre içi ATP ve NADPH seviyelerini önemli ölçüde azaltarak ve mitokondriyal apoptoz yolunu aktive ederek tümör hücrelerinin sitotoksitelerine neden olabilir (Jiang & ark., 2022: 2).

Etomoxir ile yürütölen diğerk alışmalar (Samudio & ark., 2010: 142, Wang & ark., 2018'a: 6025), bu kemoterapötik ajanın CPTIA ve CPTIB aktivasyonlarını inhibe ederek ve tümör hücrelerinin radyoterapi ve kemoterapiye duyarlılığını artırıp, direncini azaltarak bu hücreler üzerinde antiproliferatif ve metastatik etkiler uyguladığını, apoptoz ile hücre siklusunu düzenlediğini ve ortaya koymuş; profilaktik tedavide de etkin olabileceği vurgulanmıştır.

Karnitin/asilkarnitin ile ekzojen takviye tedavisi

L-karnitinin potansiyel olarak tümör hücre proliferasyonu inhibe edebileceği ve p-JAK2, p-STAT3, leptin reseptörü ve leptin yolunun bileşenlerinin ifade seviyelerini azaltarak apoptozu indükleyebileceği gösterilmiştir (Farahzadi & ark., 2023: 219). Hepatoselüler karsinomali fare modelinde, oral L-karnitin takviyesinin, mitokondriyal disfonksiyonu düzelterek ve hepatokarsinogenezi geciktirip ROS üretimini ve mt-DNA mutasyonlarını azalttığı, dietilnitrozaminin (DEN) intraperitoneal enjeksiyonuyla indüklenen karaciğer enzim seviyelerindeki, tiyobarbiturik asit reaktif maddelerdeki (TBARS) ve toplam nitrat/nitritteki (NOx) artışı önemli ölçüde durdurduğu, glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) seviyelerini düzenleyerek prekanseröz lezyonları inhibe ettiği tespit edilmiştir (Chang & ark., 2005:726,727).

L-karnitinin siklin bağımlı kinaz inhibitörü p21'in promotör bölgesinde histon asetilasyonunun birikmesine yol açabileceği ve HCC hücrelerinde p21 ekspresyonunu indüklenmesi ile tümör hücrelerinin in vivo/in vitro çoğalmasını engelleyebileceği belirtilmiştir (Huang & ark., 2012'a: 9). Benzer şekilde, L-karnitin, pro-apoptotik protein BCL2 ile ilişkili X proteininin (Bax) yukarı regülasyonu yoluyla tümör nekroz faktörüyle ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL) tarafından tümör hücrelerinin apoptoza olan duyarlılıklarını artırabilir (Park & ark., 2012: 189).

L-karnitin/asilkarnitin takviyesinin tümör gelişimini desteklediği ise, dietilnitrozamin (DEN) ile indüklenen bir fare HCC modelinde araştırılmış, oral L-karnitin HCC gelişimini önleyemediği, aksine yüksek yağlı diyetle beslenme koşulları altında L-karnitin takviyesinin tümör gelişimini ilerlettiği tespit edilmiş ve oktadekanoilkarnitin ve palmitoilkarnitin seviyelerinin ise HCC dokularında normal karaciğer dokularına göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Fujiwara & ark., 2018:1493).

Oktadekanoil-karnitin birikiminin, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) 'ün aktivasyonu yoluyla HCC gelişimini destekleyebileceği ve bunun HCC' nin prekanseröz evrelerinde asilkarnitin birikiminin HCC' deki erken metabolik değişikliklerin önemli bir özelliği olduğu bulgusuyla uyusmaktadır (Yaligar & ark., 2016: 7).

Karnitin ve asilkarnitin ekzojen takviyesinin tümör gelişiminde tespit edilen farklı etkilerinin farklı tümör tiplerinde karnitin/asilkarnitin'e verilen yanıtta farklılıklardan kaynaklandığı, farklı tümör mikro çevreleri ve tümör gelişim evreleri ilişkili olabileceği; ayrıca deney hayvanı modellerinde ve insanlarda karnitin döngüsünün kinetiğinin farklı olması ile açıklanabileceği söylenebilir.

Kanser olgularında azalmış gıda alımı ve artan metabolizma nedeni ile ortaya çıkan kaşekside, karnitinin emilimi, sentezi ve atılımını azaltarak önemli ölçüde düşük serum karnitin seviyelerine neden olur (Silvério & ark., 2011: 38). Jiang & ark. (2015: 511) nın çalışmaları, L-karnitin, peroksizom aktive reseptör- γ ' y i (PPAR- γ) aktive ederek ileri tümörlü hastalarda artmış IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile seyreden kronik inflamasyonu, artmış ROS seviyeleri ve azalmış GSHPx ile seyreden oksidatif stresi azaltabileceğini ve böylece protein yıkımına bağlı kas kaybı, yorgunluk ve inflamatuvar/oksidatif durum gibi kaşeksi semptomlarını iyileştirebileceğini göstermiştir.

Sisplatin, vinkristin veya paklitaksel gibi kemoterapötik ajanlar ile tedavi aşamalarında, L-karnitin ekzojen takviyesi, nöronal hücrelerde lipid peroksidasyonunu inhibe ederek veya histon asetilasyonunu teşvik ederek sinir büyüme faktörüne (NGF) karşı nöronal yanıtı artırabilir ve ilaç kaynaklı periferik nörotoksisiteyi bu mekanizmalarla azaltabilir iken bu kemoterapötiklerin antitümör etkilerini etkilemez (Ghirardi & ark., 2005: 631).

Kanser kaşeksi ilişkisi ile ilgili olarak yapılmış, 332 erişkin kanser hastasının dahil edildiği çalışmada, kaşeksi/anoreksiyi önlemek amaçlı L-karnitin içeren 5 farklı katkı kombini verilmiş, hastalarda performans kapasitesini ve yorgunluk seviyesini düzelttiği gösterilmiştir (Armenian, 2016: 10). Benzer şekilde yine erişkin kanser hastalarında L-kartinin, selekoksib (COX-2 inhibitörü) ve megestrol asetat kombinasyon desteklerinin, hastaların günlük fiziksel aktivite kapasitesinde artış, kaşeksi bulgularında azalma ve fonksiyonel kapasitelerinde artış sağlayabileceği belirtilmiştir (Mantovani & ark., 2010: 209).

Karnitin metaboliti- trimetilamin N-oksit (TMAO)

Metabolik olarak karnitinin primer son ürünlerinin dışkıda bulunan γ -bütirobetain ve idrar ile atılan TMAO olduğu, oral yoldan radyoaktif işaretlenmiş L-karnitin alan ratlarda tespit edilmiştir (Rebouche, Mack & Edmonson, 1984: 6422). İnsan çalışmalarında da benzer sonuçlar ortaya konmuş, oral yoldan karnitin uygulanmasından sonra en yüksek serum TMAO değerleri elde edilmiştir (Rebouche, 1991: 1305).

Sağlıklı ve yaş ortalaması yüksek kadınlarda üç ay devam eden karnitin desteğinin, serum TMAO düzeylerini belirgin olarak yükselttiği ve bunun dirençli bir yükseliş olarak devam ettiği belirtilmiş, ancak lipid profili, interlöykin-6, c-reaktif protein, TNF ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili diğer parametrelerde değişiklik oluşmadığı tespit edilmiştir (Samulak & ark., 2019:11).

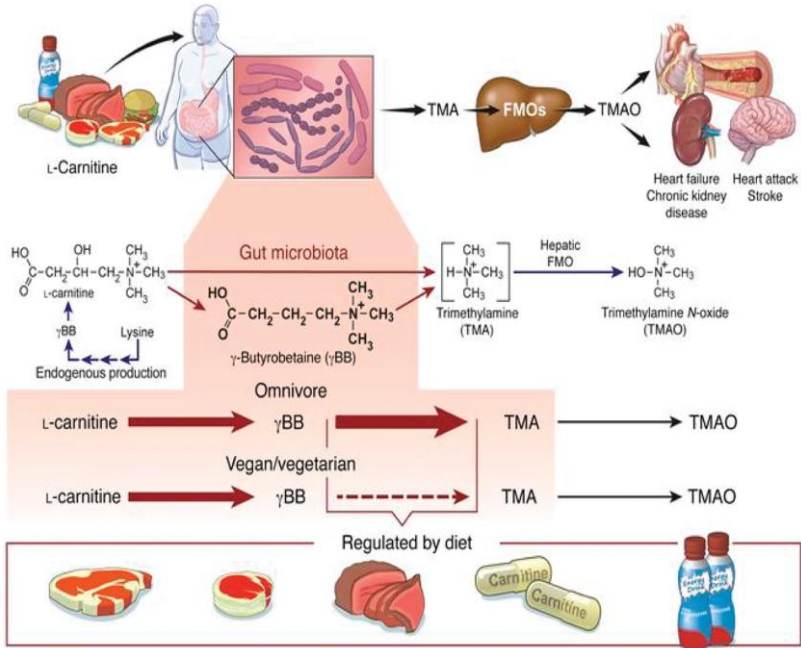
Kırmızı etle zenginleştirilmiş diyetin karnitin açısından zengin oluşuna bağlı olarak, plazma ve idrar TMAO seviyelerinde önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Wang & ark., 2018b: 584).

TMAO pro-aterojenik bir faktör olarak tanımlanmış (Wang & ark., 2011: 57); kırmızı et yönünden zengin diyetlerin kalp hastalıklarındaki ve mortalite oranlarındaki güçlü ilişkisinin karnitin

ve onun metaboliti TMAO ile bağlantılı olabileceği değerlendirilmiştir (Sawicka, Renzi & Olek, 2020:17-49).

Yüksek TMAO plazma seviyesine sahip hastalarda, kardiyovasküler patolojilerin görülme sıklığının düşük TMAO seviyelerine sahip hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu (Heianza & ark., 2017: 1) ve her 10 µmol/L TMAO artışında 7,6 oranında ölüm oranının arttığını belirtilmiştir (Schiattarella & ark., 2017: 2948).

Şekil 5. İnsanlarda egzojen karnitinin organizmada metabolitlerine dönüşüm şeması



Kaynak: Koeth & ark, 2019.

TMAO nun idrarda atılımı nedeniyle kronik böbrek hastalığı olan bireylerde, TMAO yeterince atılamaması söz konusudur ve

plazma konsantrasyonunun yükselmesi (Bain & ark., 2006:1300), buna bağlı olarak da insanlarda daha yüksek plazma TMAO değerlerinin böbrek hasarının bir belirtici olabilmesi (Hauet & ark., 2000: 1094) mümkün görünmektedir.

Sonuç

Enerji metabolizmasında ve metabolizmada önemli yeri olan karnitinin canlılarda farklı organ tümörlerinin gelişiminde de farklı mekanizmalarla etkili olduğu anlaşılmaktadır. Ancak bu mekanizmalar henüz detayları ile ortaya konabilmiş olmaktan uzaktır.

Büyük bir enerji gereksinimi içinde olan tümör hücrelerinin gelişiminde karnitinin yeri, tümör tedavilerinde kemoterapötik ajanlara ilave karnitinin etkileri, tümör kaşeksisi ve diğer beslenme bozukluklarında karnitin desteğinin gerekliliği, üzerinde yoğun araştırmalar yapılacak pratiğe katkı sağlayacak konular arasındadır. Özellikle karnitin döngüsünde rolü olan enzimlerin farklı hastalıklarda ekspresyonlarının ne yönde etkilendiğinin genetik temelli çalışmalarla ortaya konulması, karnitin ve asetil karnitinlerin metabolomik olarak biyobelirteç amaçlı kullanılabilirliklerinin yapılacak ayrıntılı çalışmalarla ortaya konulabileceği umut edilmektedir.

Kaynakça

Abudurexiti, M. Zhu, W. Wang, Y. Wang, J. Xu, W. Huang, Y. Zhu, Y. Shi, G. Zhang, H. Zhu, Y. Shen, Y. Dai, B. Wan, F. Lin, G. & Ye, D. (2020). Targeting CPT1B as a potential therapeutic strategy in castration-resistant and enzalutamide-resistant prostate cancer. *The Prostate*, 80(12), 950–961. Doi: 10.1002/pros.24027.

Armenian, S. H. (2016). Anthracycline-induced cardiotoxicity in young cancer patients: The role of carnitine. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 68(Suppl3), 10–14. Doi: 10.1159/000448322.

Bain, M. A. Faull, R. Fornasini, G. Milne, R. W. & Evans, A. M. (2006). Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(5), 1300–1304. Doi: 10.1093/ndt/gfk056.

Başpınar, N. & Kurtoğlu F. (2003). *Vitaminler*. (1Baskı) Konya. Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi.

Broderick, T. L. Quinney, H. A. & Lopaschuk, G. D. (1992). Carnitine stimulation of glucose oxidation in the fatty acid perfused isolated working rat heart. *The Journal of Biological Chemistry*, 267(6), 3758–3763.

Calabrese, V. Ravagna, A. Scapagnini, G. Guagliano, E. Calvani, M. Butterfield, A. D. & Stella, A. M. (2005). Acetyl-carnitine induces heme oxygenase in rat astrocytes and protects against oxidative stress: Involvement of the transcription factor Nrf2. *Journal of Neuroscience Research*, 79(4), 509–521. Doi: 10.1002/jnr.20386.

Calabrese, V. Cornelius, C. Dinkova-Kostova, A. T. Iavicoli, I. Di Paola, R. Koverech, A. Cuzzocrea, S. Rizzarelli, E. &

Calabrese, E. J. (2012). Cellular stress responses, hormetic phytochemicals and vitagenes in aging and longevity. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(5), 753–783. Doi: 10.1016/j.bbadis.2011.11.002.

Calvani, M. Reda, E. & Arrigoni-Martelli, E. (2000). Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions. *Basic Research in Cardiology*, 95(2), 75–83. Doi: 10.1007/s003950050167.

Calvani, M. Benatti, P. Mancinelli, A. D'Iddio, S. Giordano, V. Koverech, A. Amato, A. & Brass, E. P. (2004). Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1033, 52–66. Doi: 10.1196/annals.1320.005.

Casals, N. Zammit, V. Herrero, L. Fadó, R. Rodríguez-Rodríguez, R. & Serra, D. (2016). Carnitine palmitoyl-transferase 1C: From cognition to cancer. *Progress in Lipid Research*, 61, 134–148. Doi: 10.1016/j.plipres.2015.11.004.

Chang, B. Nishikawa, M. Nishiguchi, S. & Inoue, M. (2005). L-carnitine inhibits hepatocarcinogenesis via protection of mitochondria. *International Journal of Cancer*, 113(5), 719–729. Doi: 10.1002/ijc.20636.

Chen, Y. Wang, Y. Huang, Y. Zeng, H. Hu, B. Guan, L. Zhang, H. Yu, A. M. Johnson, C. H. Gonzalez, F. J. Huang, M. & Bi, H. (2017). PPAR α regulates tumour cell proliferation and senescence via a novel target gene carnitine palmitoyl-transferase 1C. *Carcinogenesis*, 38(4), 474–483. Doi: 10.1093/carcin/bgx023.

Cruciani, R. A. Dvorkin, E. Homel, P. Culliney, B. Malamud, S. Lapin, J. Portenoy, R. K. & Esteban-Cruciani, N. (2009). L-carnitine supplementation in patients with advanced cancer and

carnitine deficiency: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37(4), 622–631. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.03.021.

Currie, E. Schulze, A. Zechner, R. Walther, T. C. & Farese, R. V. Jr. (2013). Cellular fatty acid metabolism and cancer. *Cell Metabolism*, 18(2), 153–161. Doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.017.

Fan, J. P. Kim, H. S. & Han, G. D. (2009). Induction of apoptosis by L-carnitine through regulation of two main pathways in Hepalcl7 cells. *Amino Acids*, 36(2), 365–372. Doi: 10.1007/s00726-008-0093-y.

Farahzadi, R. Sanaat, Z. Movassaghpour-Akbari, A. A. Fathi, E. & Montazersaheb, S. (2023). Investigation of L-carnitine effects on CD44+ cancer stem cells from MDA-MB-231 breast cancer cell line as anti-cancer therapy. *Regenerative Therapy*, 24, 219–226. Doi: 10.1016/j.reth.2023.06.014.

Fillitz, M. Karlic, H. Tüchler, H. Zeibig, J. Spiegel, W. Wihlidal, P. Varga, F. Pittermann, E. & Pfeilstöcker, M. (2006). Does mRNA level of microsomal carnitine palmitoyl-transferase predict yield of peripheral blood stem cell apheresis? *Annals of Haematology*, 85(6), 386–393. Doi: 10.1007/s00277-005-0074-0.

Fujiwara, N. Nakagawa, H. Enooku, K. Kudo, Y. Hayata, Y. Nakatsuka, T. Tanaka, Y. Tateishi, R. Hikiba, Y. Misumi, K. Tanaka, M. Hayashi, A. Shibahara, J. Fukayama, M. Arita, J. Hasegawa, K. Hirschfield, H. Hoshida, Y. Hirata, Y. Otsuka, M. Tateishi, K. & Koike, K. (2018). CPT2 downregulation adapts HCC to lipid-rich environment and promotes carcinogenesis via acylcarnitine accumulation in obesity. *Gut*, 67(8), 1493–1504. Doi: 10.1136/gutjnl-2017-315193.

Ghirardi, O. Vertechy, M. Vesci, L. Canta, A. Nicolini, G. Galbiati, S. Ciogli, C. Quattrini, G. Pisano, C. Cundari, S. &

Rigamonti, L. M. (2005). Chemotherapy-induced allodynia: Neuroprotective effect of acetyl-L-carnitine. *In Vivo*, 19(3), 631–637.

Gómez-Amores, L. Mate, A. Revilla, E. Santa-María, C. & Vázquez, C. M. (2006). Antioxidant activity of propionyl-L-carnitine in liver and heart of spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences*, 78(17), 1945–1952. Doi: 10.1016/j.lfs.2005.08.023.

González-Ortiz, M. Hernández-González, S. O. Hernández-Salazar, E. & Martínez-Abundis, E. (2008). Effect of oral L-carnitine administration on insulin sensitivity and lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 52(4), 335–338. Doi: 10.1159/000151488.

Han, S. Wei, R. Zhang, X. Jiang, N. Fan, M. Huang, J. H. Xie, B. Zhang, L. Miao, W. Butler, A. C. Coleman, M. A. Vaughan, A. T. Wang, Y. Chen, H. W. Liu, J. & Li, J. J. (2019). CPT1A/2-mediated FAO enhancement – a metabolic target in radioresistant breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 9, 1201. Doi: 10.3389/fonc.2019.01201.

Hauet, T. Baumert, H. Gibelin, H. Godart, C. Carretier, M. & Eugene, M. (2000). Citrate, acetate and renal medullary osmolyte excretion in urine as predictor of renal changes after cold ischaemia and transplantation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 38(11), 1093–1098. Doi: 10.1515/CCLM.2000.162.

Heianza, Y. Ma, W. Manson, J. E. Rexrode, K. M. & Qi, L. (2017). Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Heart Association*, 6(7), e004947. Doi: 10.1161/JAHA.116.004947.

Hoppel, C. (2003). The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *American Journal of Kidney Diseases*, 41(4 Suppl 4), S4–S12. Doi: 10.1016/s0272-6386(03)00112-4.

Huang, H. Liu, N. Guo, H. Liao, S. Li, X. Yang, C. Liu, S. Song, W. Liu, C. Guan, L. Li, B. Xu, L. Zhang, C. Wang, X. Dou, Q. P. & Liu, J. (2012a). L-carnitine is an endogenous HDAC inhibitor selectively inhibiting cancer cell growth in vivo and in vitro. *PLoS One*, 7(11), e49062. Doi: 10.1371/journal.pone.0049062.

Huang, H. Liu, N. Yang, C. Liao, S. Guo, H. Zhao, K. Li, X. Liu, S. Guan, L. Liu, C. Xu, L. Zhang, C. Song, W. Li, B. Tang, P. Dou, Q. P. & Liu, J. (2012b). HDAC inhibitor L-carnitine and proteasome inhibitor bortezomib synergistically exert anti-tumor activity in vitro and in vivo. *PLoS One*, 7(12), e52576. Doi: 10.1371/journal.pone.0052576.

Ibrahim, A. B. Mansour, H. H. Shouman, S. A. Eissa, A. A. & Abu El Nour, S. M. (2014). Modulatory effects of L-carnitine on tamoxifen toxicity and oncolytic activity: In vivo study. *Human and Experimental Toxicology*, 33(9), 968–979. Doi: 10.1177/0960327113506237.

Jiang, F. Zhang, Z. Zhang, Y. Pan, X. Yu, L. & Liu, S. (2015). L-carnitine ameliorates cancer cachexia in mice partly via the carnitine palmitoyl-transferase-associated PPAR- γ signalling pathway. *Oncology Research and Treatment*, 38(10), 511–516. Doi: 10.1159/000439550.

Jiang, N. Xie, B. Xiao, W. Fan, M. Xu, S. Duan, Y. Hamsafar, Y. Evans, A. C. Huang, J. Zhou, W. Lin, X. Ye, N. Wanggou, S. Chen, W. Jing, D. Fragoso, R. C. Dugger, B. N. Wilson, P. F. Coleman, M. A. Xia, S. Li, X. Sun, L. Q. Monjazebe, A. M. Wang, A. Murphy, W. J. Kung, H. J. Lam, K. S. Chen, H. W. & Li, J. J. (2022). Fatty acid oxidation fuels glioblastoma radio-resistance with CD47-mediated

immune evasion. *Nature Communications*, 13(1), 1511. Doi: 10.1038/s41467-022-29137-3.

Joshi, P. R. & Zierz, S. (2020). Muscle carnitine palmitoyl-transferase II (CPT II) deficiency: A conceptual approach. *Molecules*, 25(8), 1784. Doi: 10.3390/molecules25081784.

Karlic, H. Lohninger, A. Laschan, C. Lapin, A. Böhmer, F. Huemer, M. Guthann, E. Rappold, E. & Pfeilstöcker, M. (2003). Downregulation of carnitine acyltransferases and organic cation transporter OCTN2 in mononuclear cells in healthy elderly and patients with myelodysplastic syndromes. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, 81(7), 435–442. Doi: 10.1007/s00109-003-0447-6.

Koeth, R. A. Lam-Galvez, B. R. Kirsop, J. Wang, Z. Levison, B. S. Gu, X. Copeland, M. F. Bartlett, D. Cody, D. B. Dai, H. J. Culley, M. K. Li, X. S. Fu, X. Wu, Y. Li, L. DiDonato, J. A. Tang, W. H. W. Garcia-Garcia, J. C. & Hazen, S. L. (2019). L-carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 129(1), 373–387. Doi: 10.1172/JCI94601.

Kolodziejczyk, J. Saluk-Juszczak, J. & Wachowicz, B. (2011). L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations. *Nutrition*, 27(6), 693–699. Doi: 10.1016/j.nut.2010.06.009.

Li, H. Chen, J. Liu, J. Lai, Y. Huang, S. Zheng, L. & Fan, N. (2021). CPT2 downregulation triggers stemness and oxaliplatin resistance in colorectal cancer via activating the ROS/Wnt/ β -catenin-induced glycolytic metabolism. *Experimental Cell Research*, 409(1), 112892. Doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112892.

Lin, X. Adams, S. H. Vockley, J. S. H. & Odle, J. (2024). Carnitine. *Advances in Nutrition*, 15, 100336.

Mancuso, C. Bates, T. E. Butterfield, A. D. Calafato, S. Cornelius, C. De Lorenzo, A. Dinkova-Kostova, A. T. & Calabrese, V. (2007). Natural antioxidants in Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 16, 1921–1931.

Mantovani, G. Macciò, A. Madeddu, C. Serpe, R. Massa, E. Dessì, M. Panzone, F. & Contu, P. (2010). Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *The Oncologist*, 15(2), 200–211. Doi: 10.1634/theoncologist.2009-0153.

Melone, M. A. B. Valentino, A. Margarucci, S. Galderisi, U. Giordano, A. & Peluso, G. (2018). The carnitine system and cancer metabolic plasticity. *Cell Death & Disease*, 9(2), 228. Doi: 10.1038/s41419-018-0313-7.

Mingorance, C. Rodriguez-Rodriguez, R. Justo, M. L. Herrera, M. D. & de Sotomayor, M. A. (2011). Pharmacological effects and clinical applications of propionyl-L-carnitine. *Nutrition Reviews*, 69(5), 279–290. Doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00387. x

Park, S. J. Park, S. H. Kim, J. O. Kim, J. H. Park, S. J. Hwang, J. J. Jin, D. H. Jeong, S. Y. Lee, S. J. Kim, J. C. Kim, I. & Cho, D. H. (2012). Carnitine sensitizes TRAIL-resistant cancer cells to TRAIL-induced apoptotic cell death through the up-regulation of Bax. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 428(1), 185–190. Doi: 10.1016/j.bbrc.2012.10.038.

Park, J. H. Vithayathil, S. Kumar, S. Sung, P. L. Dobrolecki, L. E. Putluri, V. Bhat, V. B. Bhowmik, S. K. Gupta, V. Arora, K. Wu, D. Tsouko, E. Zhang, Y. Maity, S. Donti, T. R. Graham, B. H. Frigo, D. E. Coarfa, C. Yotnda, P. Putluri, N. Sreekumar, A. Lewis, M. T. Creighton, C. J. Wong, L. C. & Kaiparettu, B. A. (2016). Fatty acid oxidation-driven Src links mitochondrial energy reprogramming and oncogenic properties in triple-negative breast cancer. *Cell Reports*, 14(9), 2154–2165. Doi: 10.1016/j.celrep.2016.02.004.

Rebouche, C. J. Mack, D. L. & Edmonson, P. F. (1984). L-Carnitine dissimilation in the gastrointestinal tract of the rat. *Biochemistry*, 23(26), 6422–6426. Doi: 10.1021/bi00321a022.

Rebouche, C. J. (1991). Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. *Metabolism*, 40(12), 1305–1310.

Rebouche, C. J. (2004). Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1033, 30–41. Doi: 10.1196/annals.1320.003.

Ricciardi, M. R. Mirabili, S. Allegretti, M. Licchetta, R. Calarco, A. Torrisi, M. R. Foà, R. Nicolai, R. Peluso, G. & Tafuri, A. (2015). Targeting the leukaemia cell metabolism by the CPT1a inhibition: functional preclinical effects in leukaemia. *Blood*, 126(16), 1925–1929. Doi: 10.1182/blood-2014-12-617498.

Rogalidou, M. Evangeliou, A. Stiakaki, E. Giahnakis, E. & Kalmanti, M. (2010). Serum carnitine levels in childhood leukaemia. *Journal of Pediatric Haematology/Oncology*, 32(2), e61–e69. Doi: 10.1097/MPH.0b013e3181ca9eb9.

Roscilli, G. Marra, E. Mori, F. Di Napoli, A. Mancini, R. Serlupi-Crescenzi, O. Virmani, A. Aurisicchio, L. & Ciliberto, G. (2013). Carnitines slow down tumour development of colon cancer in the DMH-chemical carcinogenesis mouse model. *Journal of Cellular Biochemistry*, 114(7), 1665–1673. Doi: 10.1002/jcb.24508.

Samudio, I. Harmancey, R. Fiegl, M. Kantarjian, H. Konopleva, M. Korchin, B. Kaluarachchi, K. Bornmann, W. Duvvuri, S. Taegtmeier, H. & Andreeff, M. (2010). Pharmacologic inhibition of fatty acid oxidation sensitizes human leukaemia cells to apoptosis induction. *Journal of Clinical Investigation*, 120(1), 142–156. Doi: 10.1172/JCI38942.

Samulak, J. J. Sawicka, A. K. Hartmane, D. Grinberga, S. Pugovics, O. Lysiak-Szydłowska, W. & Olek, R. A. (2019). L-Carnitine supplementation increases trimethylamine-N-oxide but not markers of atherosclerosis in healthy aged women. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(1), 11–17. Doi: 10.1159/000495037.

Sanchez-Macedo, N. Feng, J. Faubert, B. Chang, N. Elia, A. Rushing, E. J. Tsuchihara, K. Bungard, D. Berger, S. L. Jones, R. G. Mak, T. W. & Zaugg, K. (2013). Depletion of the novel p53-target gene carnitine palmitoyl-transferase 1C delays tumor growth in the neurofibromatosis type I tumour model. *Cell Death & Differentiation*, 20(4), 659–668. Doi: 10.1038/cdd.2012.168.

Sawicka, A. K. Renzi, G. & Olek, R. A. (2020). The bright and the dark sides of L-carnitine supplementation: a systematic review. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 17(1), 49. Doi: 10.1186/s12970-020-00377-2.

Schiattarella, G. G. Sannino, A. Toscano, E. Giugliano, G. Gargiulo, G. Franzone, A. Trimarco, B. Esposito, G. & Perrino, C. (2017). Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Heart Journal*, 38(39), 2948–2956. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx342.

Schlaepfer, I. R., Nambiar, D. K., Ramteke, A., Kumar, R., Dhar, D., Agarwal, C., Bergman, B., Graner, M., Maroni, P., Singh, R. P., Agarwal, R., & Deep, G. (2015). Hypoxia induces triglycerides accumulation in prostate cancer cells and extracellular vesicles supporting growth and invasiveness following reoxygenation. *Oncotarget*, 6(26), 22836–22856. Doi: 10.18632/oncotarget.4479.

Shao, H., Mohamed, E. M., Xu, G. G., Waters, M., Jing, K., Ma, Y., Zhang, Y., Spiegel, S., Idowu, M. O., & Fang, X. (2016). Carnitine palmitoyl-transferase 1A functions to repress Fox-O transcription factors to allow cell cycle progression in ovarian

cancer. *Oncotarget*, 7(4), 3832–3846. Doi: 10.18632/oncotarget.6757.

Silvério, R., Laviano, A., Rossi Fanelli, F., & Seelaender, M. (2011). L-carnitine and cancer cachexia: Clinical and experimental aspects. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2(1), 37–44. Doi: 10.1007/s13539-011-00177.

Thupari, J. N., Pinn, M. L., & Kuhajda, F. P. (2001). Fatty acid synthase inhibition in human breast cancer cells leads to malonyl-CoA-induced inhibition of fatty acid oxidation and cytotoxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 285(2), 217–223. Doi: 10.1006/bbrc.2001.5146.

Vantaku, V., Dong, J., Ambati, C. R., Perera, D., Donepudi, S. R., Amara, C. S., Putluri, V., Ravi, S. S., Robertson, M. J., Piyaarathna, D. W. B., Villanueva, M., von Rundstedt, F. C., Karanam, B., Ballester, L. Y., Terris, M. K., Bollag, R. J., Lerner, S. P., Apolo, A. B., Villanueva, H., Lee, M., Sikora, A. G., Lotan, Y., Sreekumar, A., Coarfa, C., & Putluri, N. (2019). Multi-omics integration analysis robustly predicts high-grade patient survival and identifies CPT1B effect on fatty acid metabolism in bladder cancer. *Clinical Cancer Research*, 25(12), 3689–3701. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1515.

Wang, Y. N., Zeng, Z. L., Lu, J., Wang, Y., Liu, Z. X., He, M. M., Zhao, Q., Wang, Z. X., Li, T., Lu, Y. X., Wu, Q. N., Yu, K., Wang, F., Pu, H. Y., Li, B., Jia, W. H., Shi, M., Xie, D., Kang, T. B., Huang, P., Ju, H. Q., & Xu, R. H. (2018a). CPT1A-mediated fatty acid oxidation promotes colorectal cancer cell metastasis by inhibiting anoikis. *Oncogene*, 37(46), 6025–6040. Doi: 10.1038/s41388-018-0384-z.

Wang, Z., Bergeron, N., Levison, B. S., Li, X. S., Chiu, S., Jia, X., Koeth, R. A., Li, L., Wu, Y., Tang, W. H. W., Krauss, R. M., & Hazen, S. L. (2018b). Impact of chronic dietary red meat, white

meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *European Heart Journal*, 40(7), 583–594. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy799.

Wang, Z. Y., Liu, Y. Y., Liu, G. H., Lu, H. B., & Mao, C. Y. (2018c). l-Carnitine and heart disease. *Life Sciences*, 194, 88–97. Doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.015.

Wang, M., Wang, K., Liao, X., Hu, H., Chen, L., Meng, L., Gao, W., & Li, Q. (2021). Carnitine palmitoyl-transferase system: A new target for anti-inflammatory and anticancer therapy? *Frontiers in Pharmacology*, 12, 760581. Doi: 10.3389/fphar.2021.760581.

Wu, Y., Hurren, R., MacLean, N., Gronda, M., Jitkova, Y., Sukhai, M. A., Minden, M. D., & Schimmer, A. D. (2015). Carnitine transporter CT2 (SLC22A16) is over-expressed in acute myeloid leukaemia (AML) and target knockdown reduces growth and viability of AML cells. *Apoptosis*, 20(8), 1099–1108. Doi: 10.1007/s10495-015-1137-x.

Yaligar, J., Teoh, W. W., Othman, R., Verma, S. K., Phang, B. H., Lee, S. S., Wang, W. W., Toh, H. C., Gopalan, V., Sabapathy, K., & Velan, S. S. (2016). Longitudinal metabolic imaging of hepatocellular carcinoma in transgenic mouse models identifies acylcarnitine as a potential biomarker for early detection. *Scientific Reports*, 6, 20299. Doi: 10.1038/srep20299.

Yavuz, H., & Kurtoğlu, F. (2012). Biyokimyasal özellikleri ile L-karnitin. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 38(2), 207–218. Doi: [10.16988/iuvfd.34399](https://doi.org/10.16988/iuvfd.34399)

Yavuz, H., & Kurtoğlu, F. (2014). The effects of L-carnitine on blood and tissue parameters of male rats fed with different levels of fish oil. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 30(3), 138–144. Doi: 10.15312/201436513.

Zhang, H., Jia, H., Liu, J., Ao, N., Yan, B., Shen, W., Wang, X., Li, X., Luo, C., & Liu, J. (2010). Combined R-alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine exerts efficient preventative effects in a cellular model of Parkinson's disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(1-2), 215–225. Doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00390x

Zhang, X., Zhang, Z., Liu, S., Li, J., Wu, L., Lv, X., Xu, J., Chen, B., Zhao, S., & Yang, H. (2021). CPT2 down-regulation promotes tumour growth and metastasis through inducing ROS/NFκB pathway in ovarian cancer. *Translational Oncology*, 14(4), 101023. Doi: 10.1016/j.tranon.2021.101023.

Zhu, B., Zheng, Y. F., Zhang, Y. Y., Cao, Y. S., Zhang, L., Li, X. G., Liu, T., Jiao, Z. Z., Wang, Q., & Zhao, Z. G. (2015). Protective effect of L-carnitine in cyclophosphamide-induced germ cell apoptosis. *Journal of Zhejiang University Science B*, 16(9), 780–787. Doi: 10.1631/jzus. B1500015.

PULMONER HİPERTANSİYON VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

BÖLÜM 4

UMUT KARABAY¹

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner dolaşımında ortalama arter basıncının yükselmesi ile karakterize, sağ kalp yetmezliğine ve ölüme neden olabilecek ciddi bir klinik tablodur (Kovacs & ark., 2024: 2401324). Klinik prezentasyonu nonspesifik olmakla beraber ileri evreye kadar PH tanısı konulamayabilir. Bu durum mortalite ve morbidite oranını artması ile ilişkilidir. Bu bölümde; pulmoner hipertansiyonun tanısı, epidemiyolojisi, patofizyolojisi sınıflandırılması, tedavisi ile beraber son güncel yaklaşımlar detaylı şekilde ele alınacaktır.

PULMONER HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI

PH, klinik ve patofizyolojik özelliklerine göre beş ana gruba ayrılmaktadır. PH'nin klinik sınıflandırmasının amacı, benzer patofizyolojik mekanizmalara, klinik sunuma, hemodinamik özelliklere ve terapötik yönetime dayalı olan PH ile ilişkili klinik durumları kategorize etmektir (Tablo 1). Bu sınıflama, tedavi kararlarının belirlenmesinde temel bir rol oynar (Humbert & ark., 2022: 3618).

¹ Dr. İç Hastalıkları Kliniği, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Orcid: 0000-0002-9632-360X

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması

Grup	Tanım ve Alt Tipler
Grup 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)	• Nedeni bilinmeyen (idiyopatik) • Ailevi/kalıtsal geçişli • İlaçlar ve toksinlere bağlı • Bağ dokusu hastalıkları • HIV enfeksiyonu • Portal hipertansiyon • Konjenital kalp hastalıkları • Nadir nedenler (şistosomiyazis, PVOD, PCH, yenidoğan PH'si)
Grup 2 Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PH	• Sistolik veya diyastolik kalp yetmezliği • Kapak hastalıkları • Diğer sol kalp kaynaklı basınç artışları
Grup 3 Akciğer Hastalığına veya Hipoksemiye Bağlı PH	• KOAH, interstisyel akciğer hastalıkları • Uyku apnesi, hipoventilasyon sendromları • Yüksek rakımda yaşam • Gelişimsel akciğer anomalileri
Grup 4 Pulmoner Damar Tıkanıklıklarına Bağlı PH	• Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (CTEPH) • Diğer nadir vasküler tıkanıklıklar
Grup 5 Karışık veya Belirsiz Mekanizmalar	• Hematolojik hastalıklar • Sistemik/metabolik hastalıklar • Kronik böbrek yetmezliği • Fibrozan mediastinit • Diğer multifaktöriyel nedenler

HIV: Human Immunodeficiency Virus, PVOD: Pulmonary veno-occlusive disease, PCH: Pulmonary capillary hemangiomatosis, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Kaynak: (Humbert & ark., 2022: 3618)

EPİDEMİYOLOJİ

PH'nin genel popülasyondaki prevalansı nadir olmakla beraber risk altındaki popülasyonlarda önemli ölçüde artmaktadır. İnsidansı yılda yaklaşık 5–15 yeni vaka/milyon olarak bildirilmiştir (Humbert & ark., 2006: 1023). Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, erkeklerde hastalık prognozu daha kötü seyretmektedir.

Sistemik skleroz, HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu, konjenital kalp hastalıkları ve portal hipertansiyon gibi durumlar PH gelişimi için başlıca risk faktörleridir (McLaughlin & ark., 2009: 2250).

KLİNİK BULGULAR

PH semptomları genellikle nonspesifiktir ve erken dönemde tanı koymayı güçleştirir (Braganza & ark., 2019: 982; Brown & ark., 2011: 19). En sık başvuru nedeni eforla artan nefes darlığıdır. Diğer belirtiler arasında; göğüs ağrısı, senkop, çarpıntı ve periferik ödem yer alır. İleri evre hastalarda sağ ventrikül yetmezliği gelişebilir. Bu durum juguler venöz dolgunluk, hepatomegali ve asit gibi bulgularla kendini gösterebilir (Runo & ark., 2003: 1533).

TANI YÖNTEMLERİ

Pulmoner hipertansiyonun tanısı, klinik şüphe ile başlar ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Hastanın semptomları, fizik muayene bulguları ve risk faktörleri detaylıca değerlendirilmelidir.

PH'nin ilk fiziksel bulgusu genellikle ikinci kalp sesinin pulmonik bileşeninin yoğunluğunun artmasıdır. Hepatomegali, periferik ödem ve asit (dekompanse sağ ventrikül yetmezliği belirtileri) de ilerleyen durumlarda tespit edilebilir (Tang & ark., 2009: 688).

Göğüs radyografisi ile akciğer parankimi değerlendirilebilir, ancak sensitivitesi düşüktür. Kalp silüetinde genişleme ve pulmoner arterde dilatasyon gösterilebilir.

Elektrokardiyografi (EKG), sağ ventrikül hipertrofisi, sağ aks deviasyonu, P pulmonale gibi dolaylı PH bulgularını gösterebilir.

Transtorastik ekokardiyografi (TTE), PH şüphesinde ilk basamak görüntüleme yöntemidir. TTE yardımıyla sağ ventrikül sistolik basıncı, sağ ventrikül büyümesi, triküspit yetmezliğı, inferior vena kava genişliğı ve sol kalp hastalığı varlığı gibi parametreler değerdendirilebilir (Humbert & ark., 2022: 3618; Kovacs & ark., 2024: 2401324). PH tanısı için triküspit regurjitan jet hızı (TRV) ve pulmoner sistolik basıncı (ePASP) kullanılmaktadır. ePASP ≤ 36 mmHg, TRV $\leq 2,8$ m/s ise ve TTE'de PH'yi düşündüren başka bir bulgu yoksa PH olasılığı düşüktür. ePASP > 36 mmHg ve ≤ 50 mmHg, TRV $> 2,8$ ve $\leq 3,4$ m/s ise ve TTE'de PH'yi düşündüren bulgular varsa PH mümkündür. ePASP > 50 mmHg ve TRV $> 3,4$ ms ise PH tanısı muhtemeldir (Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC) & ark., 2009: 1219).

Solunum fonksiyon testleri, parankimal akciğer hastalığı şüphesi olan hastalarda obstrüktif veya restriktif bozuklukları gösterebilir. Difüzyon kapasitesinde azalma, PH lehine olabilir.

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, özellikle CTEPH dışlanmasında tercih edilen tarama testidir. Perfüzyon defektleri önemli ipucu sağlar.

Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) anjiyografi, pulmoner arterlerde tromboemboli varlığını, parankimal akciğer hastalıklarını ve vasküler yapıların anatomisini değerdendirmek amacıyla kullanılabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sağ ventrikül hacim ve fonksiyonlarını değerdendirmede üstündür. Ayrıca pulmoner damarların ve çevre dokuların detaylı analizi için tercih edilebilir.

Biyobelirteçler [özellikle N-terminus pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)], sağ ventrikül disfonksiyonu hakkında bilgi verir. Hem tanı hem de tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılabilir.

Sağ kalp kateterizasyonu, PH tanısında altın standart yöntemdir. Ortalama pulmoner arter basıncının (mPAP) ≥ 20 mmHg, pulmoner kapiller kama basıncının (PCWP) ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direncin (PVR) ≥ 2 Wood unit olarak ölçülmesi PH tanısını destekler (Humbert & ark., 2022: 3618; Kovacs & ark., 2024: 2401324).

PH tanısında altın standart sağ kalp kateterizasyonudur. Ancak noninvaziv yöntemler tanıya ulaşmada önemli rol oynar. Transtorasik ekokardiyografi ile sağ ventrikül sistolik basıncı tahmin edilir. Akciğer grafisi, BT anjiyografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve manyetik rezonans görüntüleme ek tanı yöntemleridir. NT-proBNP düzeyleri sağ kalp disfonksiyonu hakkında bilgi verir. Tanı sürecinde pulmoner emboli, parankimal akciğer hastalıkları ve sol kalp hastalıkları dşlanmalıdır.

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Pulmoner hipertansiyonun tedavisinde temel hedef, pulmoner vasküler direnci azaltarak sağ ventrikül fonksiyonlarını korumak ve hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavi algoritması, hastalığın etiyojisine, şiddetine ve hastanın risk profiline göre belirlenir.

Genel yaklaşımlar arasında hastanın eğitimi, fiziksel aktivite önerileri, oksijen tedavisi, diüretikler, antikoagülanlar ve psikososyal destek ön plandadır. Özellikle sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda semptomatik tedavi önemlidir.

PH tedavisinde dört temel ilaç grubu kullanılır (N. Galiè & ark., 2008: 2093; Nazzareno Galiè & ark, 2005: 2148):

1. Endotelin Reseptör Antagonistleri (ERA): Bosentan, ambrisentan ve macitentan gibi ilaçlar, vazokonstriktör etkileri olan endotelin-1'i bloke ederek pulmoner arter basıncını düşürür.

2. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri (PDE5i): Sildenafil ve tadalafil, pulmoner vasküler yatakta gevşeme sağlayarak egzersiz kapasitesini artırır.

3. Prostanoidler: Epoprostenol, treprostinil ve iloprost gibi ajanlar güçlü vazodilatör ve antitrombotik etkilere sahiptir. Özellikle ileri evre hastalarda intravenöz form tercih edilir.

4. Soluble guanylate cyclase (Sgc) stimülatörleri: Riociguat, özellikle CTEPH hastalarında etkili olup PH tedavisinde de yer bulmuştur.

Risk değerlendirmesine göre düşük riskli hastalarda monoterapi, orta ve yüksek riskli hastalarda kombine tedavi önerilir. Kombinasyon tedavisi, hem başlangıçta hem de tedavi yetersizliği gelişen hastalarda uygulanabilir.

Grup 2 (sol kalp hastalıklarına bağlı PH) hastalarında öncelikli hedef, sol ventrikül disfonksiyonunun ve volüm yükünün azaltılmasıdır. PH'ye yönelik spesifik ilaçların bu grupta kullanımı önerilmez.

Grup 3 (akciğer hastalıklarına bağlı PH) hastalarında altta yatan akciğer hastalığının kontrolü, sigara bırakma, pulmoner rehabilitasyon ve uzun süreli oksijen tedavisi esas yaklaşımlardır.

Grup 4 (CTEPH) hastalarında küratif yaklaşım olan pulmoner endarterektomi ilk seçenektir. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda balon pulmoner anjiyoplasti ve riociguat tedavisi etkili olabilir.

Grup 5 (multifaktöryel nedenli PH) için net bir tedavi algoritması yoktur. Altta yatan nedenlere yönelik bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları benimsenmelidir.

İleri evre PH hastalarında, akciğer transplantasyonu gündeme gelebilir.

Tedavi takibi düzenli aralıklarla yapılmalı; fonksiyonel kapasite, NT-proBNP düzeyi, ekokardiyografik parametreler ve sağ kalp kateterizasyonu verileri ile izlem sağlanmalıdır.

GÜNCEL GELİŞMELER

Pulmoner hipertansiyon alanında son yıllarda birçok yenilikçi gelişme yaşanmıştır. Bu gelişmeler tanı, tedavi ve izlem yaklaşımlarında dönüşüme yol açmaktadır.

Genetik çalışmalar, PAH ile ilişkili genetik mutasyonlar ortaya konulmuştur. Bu genetik belirteçler, ailesel geçişli olguların taranmasında ve hastalık riskinin öngörülmesinde önem kazanmaktadır.

Yapay zeka destekli tanı algoritmaları, ekokardiyografi ve BT görüntüleme verilerinden PH varlığını ve şiddetini öngörmede klinik karar destek sistemlerine entegre edilmektedir.

Kan dolaşımı ve dokularda artan hassasiyetle tanımlanan yeni biyobelirteçler (örneğin: growth differentiation factor-15, galectin-3) hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı tahmin etmede kullanılabilir hale gelmiştir.

Tedavi alanında, oral prostasiklin analogları (örneğin selexipag) intravenöz formlara alternatif olarak geliştirilmiş, yaşam kalitesini artıracak kolaylık sağlamıştır.

Kombine tedavi stratejileri, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmekte ve tedavi algoritmalarının merkezine yerleşmektedir. Özellikle üçlü tedavi yaklaşımları (ERA + PDE5i + prostanoid) ileri evre PH hastalarında umut verici sonuçlar vermektedir.

Akciğer transplantasyonu sonrası sağkalım oranlarını artırmaya yönelik immünosupresif protokoller ve rejeneratif tıp uygulamaları, araştırma aşamasında olmakla birlikte dikkat çekmektedir.

Uzaktan izleme teknolojileri (örneğin implante edilebilir pulmoner arter basınç sensörleri), hasta takibini kolaylaştırmakta ve erken müdahale fırsatı sunmaktadır.

Son yıllarda moleküler düzeyde yapılan araştırmalar, PH'nin genetik temellerini ve biyobelirteçlerini aydınlatmaktadır. Yapay zeka destekli görüntüleme teknikleri tanı sürecini hızlandırırken, yeni nesil farmakolojik ajanlar tedavi başarısını artırmaktadır. Özellikle oral prostasiklin analogları ve genetik hedefli tedaviler üzerinde çalışmalar sürmektedir. Ayrıca, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları ile tedavi planları bireysel risk düzeyine göre şekillendirilmeye başlanmıştır.

SONUÇ

Pulmoner hipertansiyon, tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım gerektiren kompleks bir hastalıktır. Erken tanı konulamayan olgularda mortalite yüksektir. Günümüzde, doğru sınıflama ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri ile hastalığın seyri anlamlı şekilde iyileştirilebilmektedir. Kılavuzlara dayalı bütüncül bir yaklaşım, hem yaşam süresini arttırmada hem de yaşam kalitesi üzerinde belirleyici olmaktadır.

KAYNAKÇA

Braganza, M., Shaw, J., Solverson, K., Vis, D., Janovcik, J., Varughese, R. A. Weatherald, J. (2019). A Prospective Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Physical Examination for Pulmonary Hypertension. *Chest*, 155(5), 982–990. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.035>

Brown, L. M., Chen, H., Halpern, S., Taichman, D., McGoon, M. D., Farber, H. W. Elliott, C. G. (2011). Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: Factors identified from the REVEAL Registry. *Chest*, 140(1), 19–26. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1166>

Galiè, N., Rubin, L., Hoeper, M., Jansa, P., Al-Hiti, H., Meyer, G., Simonneau, G. (2008). Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 371(9630), 2093–2100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60919-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60919-8)

Galiè, Nazzareno, Ghofrani, H. A., Torbicki, A., Barst, R. J., Rubin, L. J., Badesch, D., Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. (2005). Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 353(20), 2148–2157. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010>

Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M. ESC/ERS Scientific Document Group. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 43(38), 3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V. Simonneau, G. (2006). Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(9), 1023–1030. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>

Kovacs, G., Bartolome, S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Gu, S., Khanna, D. Montani, D. (2024). Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*, 64(4), 2401324. <https://doi.org/10.1183/13993003.01324-2024>

McLaughlin, V. V., Archer, S. L., Badesch, D. B., Barst, R. J., Farber, H. W., Lindner, J. R., ... ACCF/AHA. (2009). ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*, 119(16), 2250–2294. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230>

Runo, J. R., & Loyd, J. E. (2003). Primary pulmonary hypertension. *Lancet (London, England)*, 361(9368), 1533–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13167-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13167-4)

Tang, K.-J., Robbins, I. M., & Light, R. W. (2009). Incidence of pleural effusions in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension patients. *Chest*, 136(3), 688–693. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0659>

Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung

Transplantation (ISHLT), Galiè, N., Hoeper, M. M., Humbert, M., ... Simonneau, G. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*, 34(6), 1219–1263. <https://doi.org/10.1183/09031936.00139009>

BÖLÜM 5

SERVİKS KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMI

RUHPER ÇEKİN¹

Giriş

Serviks (rahim ağzı) kanseri jinekolojik kanserler arasında 3. sıklıkta görülen bir kanserdir. Tarama ve önleme programlarının etkin olarak uygulandığı gelişmiş ülkelerde sıklık ve mortalite oranları diğer jinekolojik kanserlere göre daha düşüktür. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise önemli bir kanser mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (Siegel & ark., 2025:10).

Human papilloma virüsü (HPV) , serviks neoplazisinin gelişmesinde merkezi bir rol oynar ve serviks kanserlerinin % 99.7’ de tespit edilir (Walboomers & ark., 1999: 12). Serviks kanserinin en yaygın histolojik tipleri squamoz hücreli karsinom (%70) ve adenokarsinomdur(%25) (Bray & ark., 2024: 229).

Serviks kanseri risk faktörleri HPV ile ilişkili risk faktörleri ve HPV ile ilişkili olmayan risk faktörleri olarak ikiye ayrılır. HPV ile ilişkili risk faktörleri; Cinsel aktivitenin erken başlaması, multiple cinsel partner, yüksek riskli cinsel partner, ilk doğum

¹ Uzman Dr, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , Tıbbi Onkoloji, ORCID:0000-0002-7111-8482

yaşının 20 yaş altı olması, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü, vulvar veya vajinal kanser öyküsü, immünsupresyon (HIV enfeksiyonu, immünsupresif ilaç kullanımı vb) (Hawes & Kiviat, 2002: 1592). (HPV ilişkisiz risk faktörleri; düşük sosyoekonomik düzey, östrojen maruziyeti, alie öyküsü, sigara (Mufioz & ark., 2002:101 . Waggoner & ark.,2010: 283).

Serviks kanseri erken evrede genellikle belirti vermez (Bu durum tarama programlarının önemini vurgulamaktadır). Belirtiler içinde en sık görüleni düzensiz ve /veya yoğun kanama ve postkoital kanamadır.

Serviks kanseri tanısı servikal biyopsinin patolojik değerlendirilmesi ile yapılır. Evreleme klinik evrelemedir. Kaynakların kısıtlı olduğu durumlarda serviks kanseri evrelemesi ; klinik, fizik muayene, endoskopik tanı prosedürlerine (anestezi altında fizik muayene, proktoskopi, sisitoskopi, histeroskopi) ve temel görüntüleme yöntemlerine (göğüs radyografisi ve intravenöz pyelogram) dayanarak yapılır. Kaynakların daha geniş olduğu durumlarda ise evreleme daha ileri görüntüleme araçları (BT, MRG, PET-CT)² ve patolojik bulgulara dayanabilir . Serviks kanseri evrelemesi zaman içinde önemli ölçüde değişmiştir. Bugün için en pratik ve yaygın kullanılan evreleme sistemi FIGO³ evreleme sistemidir (FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2014: 97).

FIGO 2018 evreleme sistemine göre tümör ; servikte sınırlı stromal invazyon derinliği< 5mm ise Evre 1A, servikte sınırlı stromal invazyon derinliği> 5 mm ise Evre 1B(Tümör 2 cm altında ise Evre1B1, 2-4 cm ise Evre 1B2, 4cm üzeri ise Evre 1B3) . Serviks dışında uterin tutulum varsa Evre 2A, serviks dışında uterin tutulumla beraber parametrial tutulum mevcutsa Evre 2B.

² BT: Bilgisayarlı Tomografi MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme PET-CT : Pozitron Emisyon tomografisi

³ FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

Uterin kavite dışına yayılmış tümör ve 2/3 üst vajen tutulumu varsa Evre3A, uterin kavite dışına yayılmış tümör ve pelvik duvar tutulumu ve /veya hidronefroz, non-fonksiyone böbrek mevcutsa Evre 3B, uterin kavite dışına yayılmış tümör ve pelvik ve /veya paraaortik Lenf nodu tutulumu saptanmışsa Evre 3C. Pelvik organlara yayılım (mesane ve rektum mukozası dahil) mevcutsa Evre 4A, uzak organ metastazı varsa Evre 4B olarak tanımlanır. FIGO 2018 evrelemesine göre evre 1A-1B2 : Erken evre serviks kanser, evre 1B3-4A Lokal ileri serviks kanseri, evre 4B ise metastatik serviks kanseri olarak sınıflandırılır. Serviks kanseri tedavi yaklaşımı bu tanımlamaya göre 3 ana başlık altında ele alınır (Bhatla & ark., 2018: 22)

ERKEN EVRE SERVİKS KANSERİ TEDAVİ YAKLAŞIMI

Erken evre serviks kanserinde primer tedavi cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavi ile radyoterapinin karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda erken evre serviks kanserinde, genel sağkalım (OS)⁴ ve hastalıksız sağkalım (DFS)⁵ oranları benzerdir (Cerrahi tedavi ve radyoterapi (RT) ile OS oranları sırasıyla %83'e % 83, DFS oranları sırasıyla % 74' e %71 'dir. Ancak yan etki oranları radyoterapi (RT) ile daha yüksek olduğundan cerrahi tedavi RT'ye tercih edilir. Cerrahi tedavinin tipi hastalığın evresi ve fertilite isteğine göre değişir. Servikal konizasyon, basit histerektomi, modifiye radikal histerektomi ve radikal histerektomi cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır. Medikal açıdan cerrahiye uygun olmayan hastalarda RT bir tedavi seçeneği olabilir. Serviks kanserinde ovaryan metastaz oranı squamoz hücreli kanserde % 0.8 iken, adenokarsinomda % 5 dir. Bu sebeple squamoz hücreli serviks kanserinde ooferektomi rutin olarak önerilmezken, adenokarsinomda rutin olarak yapılır. Fertilite koruyucu cerrahi ;

⁴ OS: overall survival

⁵ DFS: Disease-free survival

lenf nodu negatif, tümör boyutu 2cm altında ve fertilite isteği olan hastalarda seçenekler arasında yer alır. Erken evre serviks kanserinde adjuvan radyoterapi (RT) veya kemoradyoterapi (KRT) patolojik verilere dayanarak tanımlanan risk sınıflamasına göre yapılır.

Risk sınıflamasında Sedlis ve Peters kriterleri kullanılır. Sedlis kriterleri : Lenfovasküler invazyon varlığı, derin stromal invazyon ve tümör çapının 4 cm üzerinde olmasıdır. Peters kriterleri ise; Cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu pozitifliği, mikroskopik olarak parametrial tutulum varlığının gösterilmiş olması. Sedlis kriterlerinin varlığı orta riskli hastalık göstergesidir. Orta riskli hastalıkta rekürrens oranları %30 üzerinde olduğundan , bu grup hastalarda adjuvan RT önerilir. Peters kriterlerinin varlığı ise yüksek riskli hastalık göstergesidir. Yüksek riskli hastalıkta nüks oranı %40, mortalite oranı ise %50'lere kadar ulaşmaktadır. Bu hasta grubunda adjuvan KRT önerilir RT ile eş zamanlı haftalık sisplatin ilk tedavi seçeneği olmakla birlikte, sisplatin uygun olmayanlarda karboplatin, platin uygun olmayan hastalarda ise paklitaksel tedavi seçenekleri yer alır (Peters & ark., 2000: 1606, Okazama & ark., 2103: 567).

LOKAL İLERİ SERVİKS KANSERİ TEDAVİ YAKLAŞIMI

Lokal ileriseviks kanseri Evre 1B2-Evre 4A hastalığı kapsar. Primer tedavi sisplatin eş zamanlı KRT'dir. Platin uygun olmayan hastalarda RT ile eş zamanlı paklitaksel, gemesitabin, kapesitabin tercih edilir. Lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak ; pelvik duvara uzanan, vajenin alt 1/3'ünü tutan, non – fonksiyone böbrek veya hidronefroza neden olan, mesane ve /veya rektum mukozasına yayılan veya pelvik duvar ötesine uzanan tümörlerde ; definitif KRT'ye pembrolizumab eklenmesi önerilir (Yamashita & ark., 2010: 583). Definitif KRT sonrası cerrahi, rutin olarak önerilmez . Ancak 7 cm üzeri tümörlerde, alt uterin segment tutulumunda ve

rezidü hastalıkta KRT sonrası cerrahi uygulanabilir (Peters & ark., 2023: 4605).

REKÜRREN VE METASTATİK SERVİKS KANSERİ TEDAVİ YAKLAŞIMI

Rekürren hastalıkta tedavi seçenekleri; Hastanın performans durumuna, rekürrensin özelliğine ve daha önce uygulanan tedavilere bağlı olarak ; cerrahi, RT ve KT'dir. Santal pelvik rekürrens, 3 cm altı tümör veya 1 yıldan uzun DFS'ye sahip hastalarda önerilen tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavi olarak radikal histerektomi ve pelvik eksenterasyon önerilir. Pelvik eksenterasyonu kabul etmeyen ve daha öncesinde RT almamış hastalarda RT bir tedavi seçeneği olabilir. Rekürren hastalıkta hasta cerrahi veya RT ye uygun değilse tedavi önerisi KT'dir. Metastatik hastalıkta hastanın kliniği ve daha önce aldığı tedaviler dikkate alınarak tedavi kararı verilir. Semptomatik hastalarda kısa kür RT bir tedavi seçeneği olabilir. Daha önce tedavi almamış hastalarda 1. sıra tedavide 6 kür sisplatin paklitaksel ile KT 'ye ek olarak bevacizumab ve immunoterapi uygulanır (Tewari & ark., 2014: 734). 6 kür KT sonrası progresyon veya toksiteye kadar bevacizumab ve immunoterapi ile idame tedavi verilir. İmmüterapi ajanı olarak; PDL-1⁶ pozitif vakalarda pembrolizumab, PDL-1 durumundan bağımsız olarak da atezolimumab tercih edilebilir. Progresyon durumunda ise ; TMB-H⁷, PDL-1 pozitif ve MSI-H⁸ / d MMR⁹ tümörlerde pembrolizumab ve tisotumab-vedotin tedavi seçenekleri arasındadır (Oaknin & ark., 2024: 31). Bu özellikleri taşımayan tümörlerde ise, tek ajan KT önerilir. Tercih edilebilecek KT seçenekleri arasında sıklıkla; bevacizumab, paklitaksel,

⁶ PDL-1: Programmed death ligand-1

⁷ TMB-H: High Tumor Mutation Burden

⁸ MSI-H:High Microsatellite Instability

⁹ dMMR: Mismatch Repair Deficiency

gemsitabin, Nab-paklitasel, vinorelbin, irinotekan yer alır (Monk & ark., 2009:4649).

Sonuç

Serviks kanseri , evrelemesi klinik olarak yapılan bir kanserdir. Pekçok kanser türünde olduğu gibi erken tanı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. O nedenle tarama programları ile mümkün olduğunca erken evrede tanı konulması amaçlanmalıdır. Tanı konulduktan sonra ise hızlı bir şekilde evreleme yapıp, etkin tedavi başlanmalıdır.

Kaynakça

Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2018). Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 5 (1), 10. Doi: 10.1002/ijgo.12611

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74 (3), 229. Doi: 10.3322/caac.21834

Hawes, S. E., & Kiviat, N. B. (2002). Are genital infections and inflammation cofactors in the pathogenesis of invasive cervical cancer? *Journal of The National Cancer Institute*, 94 (21), 1592. Doi: 10.1093/jnci/94.21.1592

Monk, B. J., Sill, M. W., McMeekin, S. D., Cohn, D. E., Ramondetta, L. M., Boardman, C. H. & Cella, D. (2009). Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(28), 4649. Doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909

Muñoz, N., Franceschi, S., Bosetti, C., Moreno, V., Herrero, R., Smith, J. S., & Bosch, X. F. (2002). Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 359(3912), 1093. Doi: 10.1016/S0140-6736(02)08151-5

Oaknin, A., Gladieff, L., Martínez, G. L., Villacampa, G., Takekuma, M., Giorgi, U., & Leary, A. (2024). Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 403(10421), 3. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)02405-4

Okazwa, M., Mabuchi, S., Isohashi, F., Suzuki, O., Yoshioka, Y., Sasano, T., & Kimura, T. (2013). Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IIB cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. *International Journal of Gynecological Cancer*, 23(3), 567-575. Doi: 10.1097/IGC.0b013e31828703fd

Oncology, F. C. (2014). FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 125(2), 97. Doi: 10.1016/j.ijgo.2014.02.003

Peters, W. A., Liu, P. Y., Barrett, R. J., Stock, R. J., Monk, B. J., Berek, J. S., & Alberts, D. S. (2000). Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of Clinical Oncology*, 18(8), 1606. Doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606

Siegel, R. L., Kratzer, T. B., Giaquinto 1., A. N., Sung, H., & Jemal, A. (2025). *CA: A cancer Journal for Clinicians*, 75(1), 10. Do: doi: 10.3322/caac.21871

Tewari, K. S., Sill, M. V., Long, H. J., Penson, R. T., Huang, H., Ramondetta, L. M., & Monk, B. J. (2014). Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 370(8), 734. Doi: doi: 10.1056/NEJMoa1309748

Waggoner, S. E., Darcy, K. M., Tian, C., & Lanciano, R. (2010). Smoking behavior in women with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202(3), 283. Doi: 10.1016/j.ajog.2009.10.884

Walboomers , J. M., jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Sahah, K. V., & Mufioz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*, 89(1), 12. Doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F

Yamashita, H., Okuma, K., Kawana, K., Nakagawa, S., Oda, K., Yano, T., & Nakagawa, K. (2010). Comparison between conventional surgery plus postoperative adjuvant radiotherapy and concurrent chemoradiation for FIGO stage IIB cervical carcinoma: a retrospective study. *American Journal of Clinical Oncology*, 33(6), 583. Doi: 10.1097/COC.0b013e3181cae5b7

İÇ HASTALIKLARI ALANINDA GÜNCEL GELİŞMELER

