VETERİNER HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİSİ ALANINDA YENİ ÇALIŞMALAR

Editör:
PROF. DR. HİKMET YETER ÇOĞUN

BİDGE Yayınları

BİDGE Yayınları

Veteriner Histoloji ve Embriyolojisi Alanında Yeni Çalışmalar

Editör: Prof. Dr. HİKMET YETER ÇOĞUN

ISBN: 978-625-5436-27-6

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-11-11
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

İÇİNDEKİLER

KANSERDE GLUKOZ TAŞIYICILARI (GLUT): MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE TERAPÖTİK POTANSİYEL 1
ONUR ONGUNCAN, SABİRE GÜLER

RENAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ AKUT FAZINDAKİ HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER 42
MELTEM KUMAŞ, ERKAN KARADAŞ

RENAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ KRONİK FAZINDAKİ HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER 62
MELTEM KUMAŞ, ERKAN KARADAŞ

PATOLOJİK SÜREÇLER VE TANISAL PERSPEKTİFLER IŞIĞINDA NEKROPTOZUN BÜTÜNCÜL ANALİZİ 81
ERHAN ŞENSOY

BÖLÜM 1

KANSERDE GLUKOZ TAŞIYICILARI (GLUT): MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE TERAPÖTİK POTANSİYEL

ONUR ONGUNCAN[1]

SABİRE GÜLER[2]

Giriş

Kanser, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu ve başlıca ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer [IARC]) tarafından yayımlanan GLOBOCAN 2022 verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 20 milyon yeni kanser olgusu ve 9,7 milyon kansere bağlı ölüm meydana gelmiştir. Akciğer kanseri yaklaşık 2,5 milyon yeni olgu ile tüm yeni kanser olgularının %12,4'ünü oluşturarak dünya genelinde en sık tanı alan kanser türü olurken, bunu meme kanseri (%11,6) ve kolorektal kanser (%9,6) izlemiştir. Kansere bağlı mortalite açısından da akciğer kanseri yaklaşık 1,8 milyon ölüm

[1] Araştırma Görevlisi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0004-5529-1279

[2] Doçent Doktor, Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-7367-6859

ve toplam kanser ölümlerinin %18,7'si ile ilk sırada yer almış; kolorektal kanser (%9,3), karaciğer kanseri (%7,8), meme kanseri (%6,9) ve mide kanseri (%6,8) diğer başlıca kanser ilişkili ölüm nedenlerini oluşturmuştur (Bray et al., 2024).

Kanser, genetik ve epigenetik değişikliklerin yanı sıra hücresel metabolizmanın yeniden programlanmasıyla karakterize edilen çok basamaklı ve heterojen bir hastalık grubudur. Tümör hücreleri, kontrolsüz proliferasyonun gerektirdiği enerji ve biyosentetik yapı taşlarını sağlayabilmek amacıyla normal hücrelerden farklı metabolik özellikler geliştirmektedir. Bu nedenle metabolik yeniden programlanma, günümüzde kanser biyolojisinin temel özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (Hanahan, 2022; Pavlova et al., 2022). Özellikle glukoz metabolizmasındaki değişiklikler, malign hücrelerin büyümesi ve değişken mikroçevresel koşullara adaptasyonu açısından önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda metabolizma, kanserde artık yalnızca bir sonuç değil, aynı zamanda bir sürükleyicidir.

Kanser hücrelerinin karakteristik metabolik özelliklerinden biri, oksijen varlığında dahi glukozu yüksek oranda tüketerek glikoliz yoluyla laktata dönüştürebilmeleridir. Warburg fenomeni olarak tanımlanan bu metabolik fenotip, yalnızca ATP üretimine yönelik bir değişiklik olarak değerlendirilmemekte; aynı zamanda hızlı proliferasyon için gerekli nükleotid, amino asit ve lipid sentezini destekleyen metabolik ara ürünlerin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır (Vander Heiden et al., 2009). Dolayısıyla artmış glukoz tüketimi, tümör hücrelerinin hem enerji gereksinimlerinin hem de biyosentetik ve redoks dengesine ilişkin ihtiyaçlarının karşılanmasında önemli bir avantaj sağlamaktadır (Hay, 2016).

Glukoz, hidrofilik yapısı nedeniyle hücre membranından serbestçe geçemez. Glukozun hücre içine alınması, glukoz

metabolizmasının ilk ve kritik basamaklarından biridir. Hidrofilik yapıdaki glukozun hücre membranından geçişi özgül membran taşıyıcı proteinler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu süreçte önemli rol oynayan kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcıları (GLUT'lar), SLC2 (solute carrier family 2) gen ailesinin üyeleridir ve farklı dokularda substrat özgüllükleri, afiniteleri ve fizyolojik görevleri bakımından farklılık göstermektedir (Ancey et al., 2018). Kanser hücrelerinde artan metabolik gereksinimin karşılanabilmesi amacıyla bazı GLUT üyelerinin ekspresyonunun ve/veya membran lokalizasyonunun değişebildiği gösterilmiştir. Özellikle GLUT1 (SLC2A1) ve GLUT3 (SLC2A3), birçok tümör tipinde artmış glukoz alımı ve malign fenotiple ilişkilendirilen başlıca taşıyıcılar arasında yer almaktadır (Ancey et al., 2018).

GLUT ekspresyonundaki değişiklikler yalnızca tümör hücresinin enerji metabolizmasını etkilemekle sınırlı değildir. Artmış glukoz alımı ve buna eşlik eden metabolik yeniden programlanma; hücre proliferasyonu, sağkalım, tümör mikroçevresine adaptasyon ve malign progresyonla ilişkili çeşitli hücresel süreçleri destekleyebilmektedir. Ayrıca tümör dokusundaki glukoz kullanımının yalnızca malign hücrelerle sınırlı olmadığı, stromal ve immün hücreler arasındaki metabolik etkileşimlerin de tümör mikroçevresinin şekillenmesinde önemli olduğu giderek daha fazla anlaşılmaktadır (Ancey et al., 2018; Pavlova et al., 2022). Bu özellikler, glukoz taşıyıcılarını kanser biyolojisinin anlaşılması açısından olduğu kadar yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından da dikkat çekici moleküler hedefler hâline getirmektedir.

Bu bölümde, GLUT ailesinin temel yapısal ve fonksiyonel özellikleri ele alınarak özellikle GLUT1 ve GLUT3 başta olmak üzere glukoz taşıyıcılarının kanser metabolizması ve tümör progresyonundaki rolleri değerlendirilecektir. Bunun yanı sıra

GLUT ekspresyonunu düzenleyen başlıca moleküler mekanizmalar ve bu taşıyıcıların antikanser tedavide hedeflenmesine yönelik yaklaşımlar tartışılacaktır.

Kanser Metabolizması ve Glukoz Kullanımı

Kanser hücrelerinin hızlı proliferasyonunu sürdürebilmesi, yalnızca enerji üretiminin artırılmasını değil, aynı zamanda yeni hücrelerin oluşumu için gerekli makromoleküller ile metabolik ara ürünlerin sürekli olarak sağlanmasını da beraberinde gerektirmektedir. Bu sebeple tümör hücreleri, değişen besin ve oksijen koşullarına uyum sağlayabilmek adına metabolik yolaklarını yeniden düzenleyebilmektedir. Glukoz metabolizması bu adaptasyon sürecinin merkezindedir ve glukozun hücre içine alınmasından glikoliz, pentoz fosfat yolu ve mitokondriyal metabolizmaya kadar uzanan farklı süreçler tümör hücrelerinin büyümesini ve sağkalımını desteklemektedir (Hay, 2016; Pavlova et al., 2022).

Warburg Etkisi ve Aerobik Glikoliz

Normal diferansiye hücrelerde glukoz, glikoliz sonucunda pirüvata dönüştürülmekte ve yeterli oksijen varlığında pirüvat büyük ölçüde mitokondriye taşınarak trikarboksilik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon aracılığıyla ATP üretiminde kullanılmaktadır. Oksijenin sınırlı olduğu koşullarda ise pirüvatın laktata dönüşümü artmaktadır. Kanser hücrelerinin önemli bir bölümünde ise oksijen yeterli olsa dahi glukozun yoğun biçimde tüketildiği ve pirüvatın önemli bir kısmının laktata dönüştürüldüğü görülmektedir. Otto Warburg tarafından tanımlanan bu özellik, günümüzde “Warburg etkisi/fenomeni” veya “aerobik glikoliz” olarak adlandırılmaktadır (Vander Heiden et al., 2009).

Aerobik glikolizin dikkat çekici yönü, oksidatif fosforilasyona kıyasla glukoz molekülü başına daha düşük miktarda ATP sağlamasına rağmen proliferatif hücreler tarafından yaygın biçimde kullanılmasıdır. Bu durum ilk bakışta enerji verimliliği açısından dezavantajlı görünmektedir. Ancak tümör hücreleri açısından metabolik başarı yalnızca bir glukoz molekülünden elde edilen ATP miktarıyla belirlenmemektedir. Yeterli glukozun bulunduğu koşullarda yüksek glikolitik akış, ATP'nin hızlı biçimde üretilebilmesini sağlamakta ve hücrenin değişken mikroçevresel koşullara metabolik olarak uyum göstermesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca Warburg etkisi, kanser hücrelerinde mitokondriyal fonksiyonun tamamen kaybedildiği anlamına gelmemektedir. Birçok tümör hücresinde glikoliz ile mitokondriyal oksidatif metabolizma eş zamanlı olarak aktif kalabilmekte ve hücrenin metabolik gereksinimlerine göre bu yolakların kullanım oranları değişebilmektedir (DeBerardinis & Chandel, 2020; Vander Heiden et al., 2009). Bu nedenle aerobik glikoliz, mitokondriyal enerji metabolizmasının basit bir bozukluğundan ziyade tümör hücrelerinin gereksinimlerine uyarlanmış metabolik bir fenotip olarak değerlendirilmektedir.

Warburg etkisinin önemli sonuçlarından biri de artmış laktat üretimidir. Laktat, uzun süre glikolizin yalnızca bir son ürünü olarak değerlendirilmiş olmakla birlikte günümüzde tümör mikroçevresinde metabolik ve sinyal düzenleyici işlevlere sahip olduğu bilinmektedir. Laktat ve protonların tümör hücrelerinden dış ortama taşınması ekstraselüler ortamın asitleşmesine katkıda bulunmakta; bu değişiklikler invazyon, immün yanıttan kaçış ve tümör mikroçevresindeki hücreler arasındaki metabolik etkileşimlerle ilişkilendirilmektedir (DeBerardinis & Chandel, 2020). Dolayısıyla Warburg etkisi, yalnızca enerji üretimindeki niceliksel bir değişiklik değil, tümör hücresinin metabolik

adaptasyonunu ve mikroçevresiyle etkileşimini etkileyen kapsamlı bir metabolik özellik olarak karşımıza çıkmaktadır.

Metabolik Yeniden Programlanma ve Artmış Glukoz Gereksinimi

Kanser hücrelerindeki metabolik yeniden programlanma, aerobik glikolizdeki artıştan daha kapsamlı bir süreçtir. Hızlı proliferasyon gösteren malign hücreler, yalnızca ATP üretmekle kalmayıp yeni hücrelerin oluşumu için gerekli nükleik asitleri, proteinleri ve membran lipidlerini de sentezlemek zorundadır. Bu gereksinimler doğrultusunda karbon ve azot kaynaklarının kullanımı, amino asit ve lipid metabolizması, mitokondriyal fonksiyonlar ve hücresel redoks dengesi yeniden düzenlenmektedir. Bu metabolik esneklik, tümör hücrelerinin besin ve oksijen düzeylerinin heterojen olduğu tümör mikroçevresinde yaşamlarını sürdürmesine ve proliferatif kapasitelerini korumasına katkıda bulunmaktadır (DeBerardinis & Chandel, 2020; Pavlova et al., 2022).

Bu süreçte glukoz, enerji kaynağı olmasının yanı sıra hücresel biyosentez için önemli bir karbon kaynağı olarak görev yapmaktadır. Glikoliz sırasında oluşan metabolik ara ürünler farklı biyosentetik yolaklara yönlendirilebilmektedir. Örneğin glukoz-6-fosfatın pentoz fosfat yoluna aktarılması, nükleotid sentezi için gerekli riboz-5-fosfatın ve hücresel redoks dengesinin korunmasında görev alan NADPH'ın üretilmesini sağlamaktadır. Benzer şekilde glikolitik ara ürünler serin ve glisin sentezine katkıda bulunurken, glukoz kaynaklı karbonun lipid sentezinde kullanılması yeni hücre membranlarının oluşturulmasını desteklemektedir. Böylece artmış glukoz kullanımı, proliferatif hücrenin enerji üretimi ile biyokütle oluşturma gereksinimlerinin eş zamanlı olarak karşılanmasına katkı sağlamaktadır (Hay, 2016; Vander Heiden et al., 2009).

Artmış glikolitik aktivitenin ve glukoza bağlı biyosentetik süreçlerin sürdürülebilmesi, hücre içine yeterli miktarda glukoz alınmasını gerektirmektedir. Glukoz hidrofilik yapısı nedeniyle plazma membranından serbestçe geçemediğinden, hücre içine taşınması özgül membran taşıyıcıları aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Kanser hücreleri artmış glukoz gereksinimlerini karşılayabilmek amacıyla bu taşıma sistemlerini yeniden düzenleyebilmekte ve özellikle bazı kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunu artırabilmektedir. GLUT1 ve GLUT3'ün artmış ekspresyonu çeşitli malignitelerde yüksek glukoz tüketimi, tümör progresyonu ve olumsuz klinik özelliklerle ilişkilendirilmiştir (Ancey et al., 2018).

Dolayısıyla kanser hücrelerindeki yüksek glukoz gereksinimi yalnızca artmış ATP ihtiyacının bir sonucu değildir; proliferasyon için gerekli biyosentetik yapı taşlarının oluşturulması, redoks homeostazının korunması ve değişken mikroçevresel koşullara metabolik adaptasyon açısından da önem taşımaktadır. Bu durum, glukozun hücre içine girişini sağlayan taşıyıcı proteinleri kanser metabolizmasının önemli düzenleyicileri ve potansiyel terapötik hedefleri hâline getirmektedir.

Hipoksi ve HIF-1α'nın Glukoz Metabolizmasındaki Rolü

Solid tümörlerde hücre proliferasyonunun hızlanması ve tümör kitlesinin büyümesi, dokunun oksijen gereksiniminin mevcut damar ağının sağladığı oksijen miktarını aşmasına neden olabilmektedir. Ayrıca tümör damarlarının düzensiz yapısı ve işlevsel yetersizlikleri, tümör dokusunda oksijen dağılımının heterojen hâle gelmesine ve hipoksik bölgelerin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Hipoksi, yalnızca tümör büyümesinin bir sonucu olmayıp aynı zamanda kanser hücrelerinin metabolik

özelliklerini ve malign davranışlarını şekillendiren önemli bir mikroçevresel faktördür.

Hücrelerin düşük oksijen koşullarına adaptasyonunda hipoksiyle indüklenebilir faktör-1 (hypoxia-inducible factor-1; HIF-1) temel düzenleyicilerden biridir. HIF-1, oksijene duyarlı HIF-1α ve yapısal olarak eksprese edilen HIF-1β alt birimlerinden oluşan bir transkripsiyon faktörüdür. Normoksik koşullarda HIF-1α, prolin hidroksilaz enzimleri tarafından hidroksillenmekte, von Hippel-Lindau (VHL) proteini tarafından tanınmakta ve ubiquitin-proteazom sistemi aracılığıyla hızla yıkılmaktadır. Hipoksik koşullarda ise oksijene bağımlı hidroksilasyonun azalması sonucunda HIF-1α stabilize olmakta, çekirdeğe taşınmakta ve HIF-1β ile heterodimer oluşturarak hipoksiye yanıt veren çok sayıda hedef genin transkripsiyonunu düzenlemektedir (Semenza, 2012).

HIF-1 aktivasyonu, kanser hücrelerinin glukoz metabolizmasını düşük oksijen koşullarına uyarlamasında önemli bir rol oynamaktadır. HIF-1, glukozun hücre içine alınmasından laktat oluşumuna kadar glikolitik metabolizmanın farklı basamaklarını etkileyebilmektedir. Bu kapsamda GLUT1 ve GLUT3 gibi glukoz taşıyıcılarının yanı sıra heksokinaz 2 (HK2), fosfogliserat kinaz 1 (PGK1), enolaz 1 (ENO1) ve laktat dehidrogenaz A (LDHA) gibi glikolitik süreçte görev alan çeşitli proteinlerin ekspresyonunu artırabilmektedir (Semenza, 2013). Bunun sonucunda glukozun hücre içine alınması ve glikolitik akış desteklenirken pirüvatın laktata dönüşümü de artmaktadır. HIF-1 ayrıca pirüvat dehidrogenaz kinaz 1'in (PDK1) ekspresyonunu uyararak pirüvatın mitokondriyal oksidasyonunu sınırlandırabilmekte ve hücresel metabolizmanın glikoliz yönünde yeniden düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (Semenza, 2013).

HIF-1α aracılı metabolik adaptasyon, hipoksik tümör hücrelerinin sınırlı oksijen varlığında yaşamlarını sürdürmesine katkı sağlarken, glukoz alımı ve glikolitik metabolizmaya olan gereksinimi de artırabilmektedir. Bununla birlikte HIF-1 sinyalinin etkileri metabolizma ile sınırlı değildir. Anjiyogenez, hücre sağkalımı, invazyon, metastaz ve tedavi direnci gibi malign progresyonun farklı bileşenleriyle de ilişkilidir (Semenza, 2012, 2013). Bu nedenle hipoksi-HIF-1α ekseni, tümör mikroçevresindeki oksijen yetersizliği ile kanser hücrelerindeki metabolik yeniden programlanma arasında önemli bir moleküler bağlantı oluşturmaktadır.

Sonuç olarak Warburg etkisi, artmış glukoz gereksinimi ve hipoksiye bağlı metabolik adaptasyon birbirinden bağımsız olaylar değil, tümör hücrelerinin büyümesini ve değişken mikroçevresel koşullarda yaşamını sürdürebilmesini sağlayan birbiriyle ilişkili süreçlerdir. Bu süreçlerin ortak noktalarından biri, hücre içine yeterli miktarda glukoz sağlanmasının gerekliliğidir. Bu nedenle glukozun plazma membranından taşınmasını sağlayan GLUT proteinlerinin yapısal özellikleri, doku dağılımları ve kanserdeki ekspresyon değişikliklerinin anlaşılması, tümör metabolizmasının değerlendirilmesinde temel önem taşımaktadır.

GLUT Ailesinin Yapısı ve Fonksiyonları

Glukoz taşıyıcıları, hücrelerin metabolik gereksinimlerinin karşılanmasında ve sistemik glukoz homeostazının sürdürülmesinde temel rol oynayan membran proteinleridir. Glukozun hidrofilik yapısı nedeniyle plazma membranının lipid çift tabakasından doğrudan geçişi oldukça sınırlıdır. Bu nedenle hücre içine glukoz taşınması, başlıca sodyuma bağımlı glukoz kotransporterleri (SGLT) ve kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcıları (GLUT) aracılığıyla

gerçekleştirilmektedir. SGLT proteinleri sodyumun elektrokimyasal gradyanından yararlanarak sekonder aktif taşıma gerçekleştirir. GLUT ailesinin çoğu üyesi, substratların konsantrasyon gradyanı doğrultusunda kolaylaştırılmış difüzyonunu sağlarken, GLUT13 (HMIT) proton-bağımlı miyoinozitol taşınması gerçekleştirmesiyle diğer üyelerden ayrılmaktadır (Mueckler & Thorens, 2013; Thorens & Mueckler, 2010). GLUT ailesinin üyeleri, farklı dokuların metabolik gereksinimlerine uygun özellikler göstermelerinin yanı sıra kanser hücrelerinde meydana gelen metabolik adaptasyonlarda da önemli görevler üstlenmektedir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016).

GLUT Ailesinin Genel Özellikleri ve Sınıflandırılması

GLUT proteinleri, solute carrier family 2 (SLC2) gen ailesi tarafından kodlanan ve majör kolaylaştırıcı süperailesi (major facilitator superfamily, MFS) içerisinde yer alan integral membran proteinleridir. İnsanlarda GLUT1–GLUT14 olarak adlandırılan 14 aile üyesi tanımlanmıştır. Bu proteinler genel olarak 12 transmembran α-heliksten oluşan ortak bir yapısal organizasyona sahiptir. Transmembran heliksler amino ve karboksil uçlarında altışar heliks içeren iki ana bölge oluşturmakta, bu bölgeler arasındaki konformasyonel değişiklikler de substratların membran boyunca taşınmasına olanak sağlamaktadır. GLUT proteinlerinin amino ve karboksil uçları sitoplazmik tarafta bulunmakta ve hücre dışına uzanan bazı bölgelerinde glikozilasyon alanları yer almaktadır (Mueckler & Thorens, 2013; Thorens & Mueckler, 2010).

GLUT proteinlerinin taşıma mekanizması, alternatif erişim modeli ile açıklanmaktadır. Bu modele göre taşıyıcı protein, substrat bağlanma bölgesinin sırasıyla hücre dışına ve hücre içine açıldığı farklı konformasyonlar arasında geçiş

yapmaktadır. Substratın bağlanması ve taşıyıcının konformasyon değiştirmesi sonucunda glukoz, konsantrasyon gradyanı doğrultusunda membranın karşı tarafına aktarılmaktadır. GLUT1'in kristal yapısının ortaya konulması, bu konformasyonel değişikliklerin moleküler temelinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamıştır (Deng et al., 2014).

GLUT ailesi amino asit dizisi benzerlikleri ve yapısal özelliklerine göre üç sınıfa ayrılmaktadır. Sınıf I; GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4 ve GLUT14'ü içerken; Sınıf II; GLUT5, GLUT7, GLUT9 ve GLUT11'i; Sınıf III ise GLUT6, GLUT8, GLUT10, GLUT12 ve GLUT13'ü içermektedir. Bununla birlikte aile üyelerinin tamamı yalnızca glukoz taşımamaktadır. Bazı taşıyıcılar fruktoz, ürat veya farklı substratların taşınmasında da görev alabilmektedir. Bazı üyelerin ise fizyolojik substratları ve taşıma özellikleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Mueckler & Thorens, 2013; Szablewski, 2013; Thorens & Mueckler, 2010).

GLUT proteinlerinin doku dağılımları ve substrat afiniteleri önemli farklılıklar göstermektedir. GLUT1 birçok dokuda bazal glukoz alımından sorumluyken, GLUT2 karaciğer, bağırsak ve böbrekte glukoz taşınmasıyla ilişkilidir. GLUT3 özellikle nöronlarda yüksek afiniteli glukoz taşınmasını sağlamakta, GLUT4 ise insüline yanıt olarak plazma membranına taşınarak kas ve yağ dokusunda glukoz alımını düzenlemektedir (Simpson et al., 2008; Thorens & Mueckler, 2010). Kanser hücrelerinde bu fizyolojik ekspresyon örüntülerinin değişebilmesi, farklı GLUT üyelerinin tümörün metabolik özelliklerine göre işlev kazanmasına neden olabilmektedir (Barron et al., 2016; Szablewski, 2013).

GLUT1 (SLC2A1)

GLUT1, SLC2A1 geni tarafından kodlanan ve GLUT ailesinin en kapsamlı biçimde araştırılmış ve özellikleri ortaya konmuş üyelerinden biridir. Fizyolojik koşullarda eritrositlerde, kan-beyin bariyerinin endotel hücrelerinde ve çeşitli dokularda eksprese edilerek bazal glukoz alımının sürdürülmesini sağlamaktadır. GLUT1, insülinden bağımsız glukoz taşınması gerçekleştirmekte ve özellikle sürekli glukoz gereksinimi bulunan hücrelerin metabolik homeostazında önemli rol oynamaktadır (Mueckler & Thorens, 2013; Thorens & Mueckler, 2010).

GLUT1'in moleküler yapısı, taşıma mekanizmasının anlaşılması açısından önemli bilgiler sağlamaktadır. İnsan GLUT1 proteininin kristal yapısını inceleyen çalışmalar, taşıyıcının 12 transmembran heliksten oluştuğunu ve glukozun taşınması sırasında farklı konformasyonel durumlar arasında geçiş yaptığını ortaya koymuştur. Deng ve arkadaşlarının çalışmasında GLUT1'in hücre içine açık konformasyondaki yapısı belirlenmiş ve substrat bağlanma bölgesinin organizasyonu ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır. Bu bulgular, GLUT1'in fizyolojik işlevlerinin açıklanmasının yanı sıra taşıyıcı aktivitesini hedefleyen küçük moleküllerin geliştirilmesi açısından da önemli bir yapısal temel oluşturmuştur (Deng et al., 2014).

GLUT1'in kanser biyolojisindeki önemi, birçok malignitede ekspresyonunun artmasıyla ilişkilidir. Meme, akciğer, kolorektal, pankreas ve baş-boyun kanserleri dahil olmak üzere farklı tümör tiplerinde GLUT1 aşırı ekspresyonu bildirilmiştir. Artmış GLUT1 düzeyleri, tümör hücrelerinin yüksek glukoz gereksiniminin karşılanmasını destekleyerek glikolitik metabolizmanın sürdürülmesine katkıda

bulunmaktadır. Bununla birlikte GLUT1 ekspresyonu tümör tipine, histolojik özelliklerine ve mikroçevresel koşullara göre farklılık gösterebilmektedir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016; Szablewski, 2013).

GLUT1'in tümörlerdeki ekspresyon düzeyi yalnızca metabolik aktiviteyle değil, bazı malignitelerde klinikopatolojik özelliklerle de ilişkilendirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda yüksek GLUT1 ekspresyonunun ileri tümör evresi, agresif histolojik özellikler ve olumsuz sağkalım sonuçlarıyla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte bu ilişkilerin bütün kanser türlerinde aynı düzeyde geçerli olmadığı ve GLUT1'in prognostik değerinin tümöre özgü olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (Barron et al., 2016; Szablewski, 2013).

GLUT1 ekspresyonu ve aktivitesi, hücresel metabolik gereksinimler ile onkojenik sinyal mekanizmaları arasındaki etkileşimlerden etkilenmektedir. Hipoksiye bağlı HIF-1α aktivasyonu, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu ve MYC gibi düzenleyici mekanizmalar, GLUT1 ekspresyonunu veya glukoz alımını artırabilmektedir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016; Hay, 2016). Bu düzenleyici mekanizmalar, GLUT1'in kanser hücrelerinde yalnızca pasif bir metabolik belirteç olmadığını, hücresel büyüme ve sağkalım programlarıyla ilişkili dinamik bir taşıma sistemi olduğunu göstermektedir.

GLUT1'in kanser hücrelerinde artmış ekspresyon göstermesi, bu proteinin terapötik hedef olarak değerlendirilmesini de sağlamıştır. Genetik baskılama veya farmakolojik inhibisyon yoluyla GLUT1 aracılı glukoz taşınmasının azaltılması, belirli deneysel modellerde hücresel glukoz alımının ve proliferasyonun baskılanmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak GLUT1'in eritrositler ve kan-beyin bariyeri gibi normal dokularda da önemli işlevlere sahip olması,

sistemik inhibisyonun güvenliliği ve tümör seçiciliği açısından önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016).

GLUT3 (SLC2A3)

GLUT3, SLC2A3 geni tarafından kodlanan ve yüksek glukoz afinitesiyle karakterize edilen bir kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcısıdır. Fizyolojik olarak özellikle nöronlarda belirgin düzeyde eksprese edilmekte ve sinir dokusunun sürekli enerji gereksiniminin karşılanmasına katkıda bulunmaktadır. GLUT3'ün düşük ekstraselüler glukoz konsantrasyonlarında da etkin taşıma gerçekleştirebilmesi, bu proteini metabolik açıdan yüksek gereksinime sahip hücreler için önemli hâle getirmektedir (Mueckler & Thorens, 2013; Simpson et al., 2008).

GLUT3'ün GLUT1'den ayrılan temel özelliklerinden bir tanesi, glukoza karşı genellikle daha yüksek afinite göstermesidir. Bununla birlikte taşıyıcıların glukoz afinitesi ve taşıma kapasitesi, kullanılan deneysel sistem ve ölçüm koşullarına bağlı olarak değişebilmektedir. GLUT3'ün yüksek afiniteli taşıma özelliği, özellikle ekstraselüler glukoz miktarının sınırlı olduğu koşullarda hücresel glukoz alımının sürdürülmesine katkı sağlayabilmektedir (Simpson et al., 2008).

Kanser dokusunda glukozun dağılımı homojen değildir. Tümör hücrelerinin yoğun proliferasyonu, düzensiz vaskülarizasyon ve farklı hücre popülasyonları arasındaki besin rekabeti, belirli tümör bölgelerinde glukoz erişilebilirliğini sınırlandırabilmektedir. Bu koşullarda GLUT3 ekspresyonunun artması, tümör hücrelerinin düşük glukoz konsantrasyonlarına karşın metabolik adaptasyonunu kolaylaştırabilecek mekanizmalardan biridir. Çeşitli malignitelerde GLUT3 ekspresyonundaki artışın agresif tümör özellikleri ve metabolik

adaptasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016).

GLUT3 ekspresyonu özellikle bazı beyin tümörleri ve diğer solid malignitelerde araştırılmıştır. Bununla birlikte GLUT3'ün kanser hücrelerindeki işlevi yalnızca glukoz taşınmasının artırılmasıyla sınırlı değerlendirilmemelidir. Bu taşıyıcının ekspresyonu, hücrenin metabolik durumu, farklılaşma özellikleri ve mikroçevresel koşullarla birlikte değişebilmektedir. GLUT3'ün yüksek ekspresyonunun tümör progresyonuna katkısı, farklı kanser türlerinde aynı mekanizmalarla gerçekleşmeyebileceğinden, işlevsel çalışmalarla desteklenmesi önem taşımaktadır (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016; Szablewski, 2013).

GLUT3'ün terapötik açıdan önemi, yüksek glukoz afinitesi ve belirli tümörlerdeki artmış ekspresyonuyla ilişkilidir. Bununla birlikte nöronal dokudaki temel fizyolojik görevi, GLUT3'ün doğrudan hedeflenmesinde olası nörolojik etkilerin dikkate alınmasını gerektirmektedir. Ayrıca GLUT1 ve GLUT3'ün aynı tümörde birlikte eksprese edilebilmesi, tek bir taşıyıcının baskılanması durumunda diğer taşıyıcıların glukoz alımını kısmen sürdürebilmesi olasılığını gündeme getirmektedir. Bu nedenle GLUT3'ün terapötik hedef olarak değerlendirilmesinde tümörün taşıyıcı ekspresyon profili ve metabolik bağımlılıklarının birlikte incelenmesi önem arz etmektedir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016).

Kanserle İlişkili Diğer GLUT Üyeleri

GLUT1 ve GLUT3, kanser metabolizmasıyla ilişkileri açısından en yoğun araştırılan GLUT üyeleri arasında bulunmakla birlikte diğer aile üyeleri de tümör hücrelerinin metabolik özelliklerine katkıda bulunabilmektedir. GLUT2 (SLC2A2), düşük glukoz afinitesi ve yüksek taşıma kapasitesiyle

karakterize edilen bir taşıyıcıdır. Fizyolojik olarak karaciğer, bağırsak ve böbrekte önemli görevler üstlenmektedir. Bazı malignitelerde GLUT2 ekspresyonunda değişiklikler bildirilmiş olmakla birlikte bu taşıyıcının kanser progresyonundaki rolü GLUT1'e kıyasla daha az aydınlatılmıştır (Mueckler & Thorens, 2013; Szablewski, 2013).

GLUT4 (SLC2A4), insüline duyarlı glukoz taşınmasında görev yapan temel taşıyıcılardan biridir. Başlıca iskelet kası, kalp kası ve yağ dokusunda eksprese edilmekte ve insülin uyarısıyla hücre içi veziküllerden plazma membranına taşınarak glukoz alımını artırmaktadır. Kanser hücrelerinde GLUT4 ekspresyonu ve membran lokalizasyonunun değişebileceği, bazı tümörlerde insülinle ilişkili metabolik sinyal mekanizmalarına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Ancak GLUT4'ün tümör biyolojisindeki rolü, kanser türüne ve hücresel bağlama göre farklılık gösterebilmektedir (Barron et al., 2016; Thorens & Mueckler, 2010).

GLUT5 (SLC2A5), başlıca fruktoz taşınmasında görev yapması bakımından GLUT1 ve GLUT3'ten ayrılmaktadır. Özellikle ince bağırsak epitelinde fruktoz emiliminde önemli rol oynamaktadır. Bazı kanser türlerinde GLUT5 ekspresyonunun artması, malign hücrelerin alternatif karbon kaynaklarından yararlanabilme kapasitesi açısından dikkat çekmektedir. Bu durum, tümör metabolizmasının yalnızca glukoz kullanımına dayalı olmadığını ve farklı besin kaynaklarının da metabolik adaptasyona katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Barron et al., 2016; Mueckler & Thorens, 2013).

Diğer GLUT üyelerinin kanser biyolojisindeki işlevleri ise daha sınırlı düzeyde tanımlanmıştır. GLUT6, GLUT8, GLUT10, GLUT11, GLUT12, GLUT13 ve GLUT14 gibi taşıyıcıların hücresel lokalizasyonları, substrat özgüllükleri ve

doku dağılımları birbirinden farklıdır. Ayrıca GLUT9'un ürat taşınmasındaki rolü ve GLUT13'ün proton-bağımlı miyoinozitol taşınmasıyla ilişkisi, SLC2 ailesinin işlevsel çeşitliliğini ortaya koymaktadır (Mueckler & Thorens, 2013; Thorens & Mueckler, 2010). Bu üyelerin belirli malignitelerde ekspresyon değişiklikleri gösterebilmesi, kanser hücrelerinin metabolik heterojenliğinin anlaşılması açısından yeni araştırma alanları oluşturmaktadır (Barron et al., 2016; Szablewski, 2013).

Sonuç olarak GLUT ailesi, farklı substrat özgüllüklerine, taşıma kinetiklerine ve doku dağılımlarına sahip üyeleriyle hücresel metabolizmanın önemli bileşenlerinden biridir. Özellikle GLUT1 ve GLUT3, kanser hücrelerinin artmış glukoz gereksiniminin karşılanması ve metabolik stres koşullarına adaptasyonu açısından dikkat çekmektedir. Bununla birlikte GLUT ekspresyonunun tümör tipine, mikroçevresel koşullara ve hücre içi sinyal mekanizmalarına bağlı olarak değişebilmesi, bu taşıyıcıların kanser biyolojisindeki rollerinin çok yönlü değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bu nedenle bir sonraki bölümde GLUT ekspresyonunu düzenleyen başlıca moleküler mekanizmalar ele alınacaktır.

Kanserde GLUT Ekspresyonunun Düzenlenmesi

Kanser hücrelerinde glukoz taşıyıcılarının ekspresyonu, hücresel metabolik gereksinimler, onkojenik sinyal yolakları ve tümör mikroçevresinden kaynaklanan uyarılar tarafından dinamik biçimde düzenlenmektedir. GLUT proteinlerinin ekspresyonundaki değişiklikler yalnızca gen transkripsiyonunun artmasıyla sınırlı olmayıp mRNA stabilitesi, protein sentezi, hücre içi taşınma ve plazma membranındaki lokalizasyon gibi farklı düzenleyici basamakları da kapsamaktadır. Bu mekanizmalar, tümör hücrelerinin glukoz alım kapasitesini değişen besin ve oksijen koşullarına uyarlamasına katkıda

bulunmaktadır. Özellikle HIF-1α, PI3K/AKT/mTOR, MYC ve p53 gibi moleküler düzenleyiciler, kanser hücrelerinde GLUT ekspresyonunun ve glukoz metabolizmasının kontrolünde önemli roller üstlenmektedir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016; Hay, 2016).

HIF-1α ve Hipoksiye Bağlı GLUT Düzenlenmesi

Hipoksi, solid tümörlerde GLUT ekspresyonunu etkileyen başlıca mikroçevresel faktörlerden biridir. Tümör dokusunda oksijen düzeyinin azalması, hipoksiyle indüklenebilir faktör-1α'nın (HIF-1α) stabilizasyonunu sağlayarak glukoz taşınması ve metabolizmasıyla ilişkili genlerin transkripsiyonunu artırabilmektedir. HIF-1α'nın hedef genler üzerindeki etkisi, promotör veya düzenleyici DNA bölgelerinde bulunan hipoksi yanıt elementleri (hypoxia-response elements, HRE) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu mekanizma, hipoksik koşullarda hücresel glukoz alımının artırılmasına ve glikolitik metabolizmanın sürdürülmesine katkı sağlamaktadır (Semenza, 2012, 2013).

GLUT1'i kodlayan SLC2A1 geni, HIF-1 aracılı transkripsiyonel düzenlemenin önemli hedeflerinden biridir. Chen ve arkadaşları, hipoksi koşullarında GLUT1 mRNA düzeylerinin artmasında HIF-1'in rolünü ortaya koymuş ve onkojenik H-Ras sinyali ile hipoksinin GLUT1 ekspresyonu üzerindeki etkileşimini incelemiştir. Bu bulgular, GLUT1 ekspresyonunun yalnızca oksijen düzeyindeki değişikliklere değil aynı zamanda hücre içindeki onkojenik sinyallerle hipoksi arasındaki etkileşimlere de bağlı olduğunu göstermektedir (Chen et al., 2001).

HIF-1 aracılı düzenleme GLUT1 ile sınırlı değildir. GLUT3'ü kodlayan SLC2A3 geninin ekspresyonu da belirli hücresel koşullarda hipoksiye yanıt verebilmektedir. Bununla birlikte GLUT1 ve GLUT3'ün hipoksiye verdikleri yanıtlar,

tümörün hücresel özelliklerine ve diğer transkripsiyonel düzenleyicilerin aktivitesine göre farklılık gösterebilmektedir. Dolayısıyla hipoksiye bağlı GLUT ekspresyonunun her malignitede aynı düzeyde gerçekleştiği düşünülmemelidir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016; Semenza, 2013).

Hipoksi ve GLUT ekspresyonu arasındaki ilişki, tümör hücrelerinin metabolik adaptasyonu açısından önemlidir. GLUT1 ve GLUT3 ekspresyonundaki artış, glukozun hücre içine alınmasını destekleyerek düşük oksijen koşullarında glikolitik metabolizmanın sürdürülmesine katkıda bulunabilmektedir. Bununla birlikte tümörlerde HIF-1 aktivasyonu yalnızca hipoksiye bağlı olarak ortaya çıkmamakta; bazı onkojenik sinyal yolakları da normoksik koşullarda HIF-1α düzeylerini veya transkripsiyonel aktivitesini etkileyebilmektedir. Bu durum, GLUT ekspresyonunun tümör mikroçevresi ile hücre içi sinyal mekanizmalarının ortak kontrolü altında bulunduğunu göstermektedir (Hay, 2016; Semenza, 2013).

PI3K/AKT/mTOR ve MYC Sinyal Yolakları

Fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3K) /AKT/ mTOR sinyal yolu, hücre büyümesi, proliferasyon, protein sentezi ve metabolik homeostazın düzenlenmesinde görev alan temel sinyal mekanizmalarından biridir. Büyüme faktörü reseptörlerinin aktivasyonu sonucunda PI3K aracılığıyla başlatılan sinyal iletimi, AKT'nin aktivasyonuna ve farklı metabolik hedeflerin düzenlenmesine yol açmaktadır. Kanser hücrelerinde bu sinyal yolunun aşırı aktivasyonu, glukoz alımının ve glikolitik metabolizmanın artırılmasına katkıda bulunabilmektedir (Barron et al., 2016; Hay, 2016).

AKT'nin glukoz taşınması üzerindeki etkileri yalnızca GLUT genlerinin ekspresyonunun değiştirilmesiyle sınırlı değildir. AKT aktivasyonu, GLUT1'in hücre içi veziküller ile

plazma membranı arasındaki taşınmasını ve membranda tutulmasını da düzenleyebilmektedir. Wieman ve arkadaşları, sitokin uyarısına yanıt veren hücrelerde PI3K/AKT sinyalinin GLUT1'in hücre yüzeyindeki düzeylerini ve glukoz alımını artırdığını göstermiştir. Araştırmada GLUT1'in hücre içi geri dönüşümünün ve membran lokalizasyonunun glukoz taşınmasının düzenlenmesinde önemli olduğu ortaya konulmuştur (Wieman et al., 2007).

mTOR, AKT ile ilişkili metabolik sinyal ağının önemli bileşenlerinden biridir. Özellikle mTOR kompleks 1 (mTORC1), hücresel besin ve enerji durumuna yanıt vererek protein sentezini, hücre büyümesini ve metabolik süreçleri düzenlemektedir. PI3K/AKT/mTOR ekseninin aktivasyonu, belirli hücresel bağlamlarda HIF-1α protein sentezini ve glikolitik genlerin ekspresyonunu destekleyebilmektedir. Bununla birlikte GLUT1'in membran lokalizasyonunun AKT tarafından düzenlenmesinde mTOR'dan bağımsız mekanizmaların da bulunması, bu sinyal ağının glukoz taşınmasını birden fazla basamakta kontrol ettiğini göstermektedir (Hay, 2016; Wieman et al., 2007).

GLUT ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan diğer önemli onkojenik faktör MYC'dir. MYC, hücre proliferasyonu ve metabolik yeniden programlanmayla ilişkili çok sayıda genin transkripsiyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. MYC aktivasyonu, glukoz taşınması ve glikolizle ilişkili genlerin ekspresyonunu artırarak hücresel glukoz kullanımını destekleyebilmektedir. Osthus ve arkadaşları, c-MYC'nin GLUT1 ekspresyonunu ve çeşitli glikolitik enzimleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu artırdığını göstermiştir. Çalışmada GLUT1, fosfofruktokinaz ve enolaz genlerinin MYC tarafından doğrudan transkripsiyonel olarak aktive edilebildiği ortaya konulmuştur (Osthus et al., 2000).

MYC ve HIF-1α, kanser metabolizmasının düzenlenmesinde bazı ortak hedeflere sahip olmakla birlikte bu faktörlerin etkileri hücresel bağlama göre farklılık gösterebilmektedir. MYC aracılı transkripsiyonel aktivasyon, tümör hücrelerinin proliferatif gereksinimlerine yanıt verirken HIF-1α özellikle oksijen yetersizliğine adaptasyonu desteklemektedir. Bu düzenleyici mekanizmaların aynı tümör hücresinde birlikte aktif olması, GLUT ekspresyonunun ve glukoz alımının farklı sinyaller tarafından eş zamanlı olarak kontrol edilmesine olanak sağlamaktadır (Ancey et al., 2018; Hay, 2016; Osthus et al., 2000).

GLUT Ekspresyonunu Etkileyen Diğer Moleküler Mekanizmalar

GLUT ekspresyonunun düzenlenmesinde onkojenik sinyal yolaklarının yanı sıra tümör baskılayıcı proteinler de önemli rol oynamaktadır. Bu bağlamda p53, hücresel metabolizmanın kontrolünde görev alan başlıca tümör baskılayıcılardan biridir. Normal koşullarda p53, hücresel stres yanıtının düzenlenmesinin yanı sıra glukoz alımı ve glikolitik metabolizma üzerinde baskılayıcı etkiler gösterebilmektedir. Schwartzenberg-Bar-Yoseph ve arkadaşları, normal işlevli p53'ün GLUT1 ve GLUT4 genlerinin promotör aktivitelerini azaltabildiğini, belirli p53 mutasyonlarının ise bu baskılayıcı etkiyi zayıflattığını göstermiştir (Schwartzenberg-Bar-Yoseph et al., 2004).

p53'ün GLUT ekspresyonu üzerindeki etkileri doğrudan transkripsiyonel baskılama ile sınırlı değildir. Kawauchi ve arkadaşları, p53 fonksiyonunun kaybının IκB kinaz (IKK)/nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyal yolunun aktivitesini artırabildiğini ve bunun GLUT3 ekspresyonunda yükselmeye neden olabildiğini göstermiştir. Bu çalışmada

GLUT3 aracılı glukoz alımı ile glikolitik metabolizma arasındaki ilişkinin, onkojenik dönüşüm süreçlerinde önemli olabileceği ortaya konulmuştur (Kawauchi et al., 2008). Böylece p53'ün işlev kaybı, yalnızca hücre döngüsü kontrolünün bozulmasına değil, aynı zamanda glukoz taşıyıcılarının düzenlenmesinde değişikliklere de katkıda bulunabildiği gösterilmiştir.

GLUT ekspresyonu, transkripsiyonel düzenleyicilere ek olarak post-transkripsiyonel mekanizmalardan da etkilenmektedir. Özellikle mikroRNA'lar (miRNA), hedef mRNA'ların stabilitesini veya translasyonunu değiştirerek hücresel protein düzeylerini kontrol edebilmektedir. Kanser hücrelerinde miRNA ekspresyon profillerinin değişmesi, glukoz taşıyıcılarını doğrudan veya bunları düzenleyen sinyal proteinlerini dolaylı olarak etkileyebilmektedir. Bu mekanizmalar, GLUT ekspresyonunun yalnızca gen transkripsiyonuna bağlı olmadığını ve hücre tipine özgü farklı düzenleyici ağlar tarafından kontrol edilebildiğini göstermektedir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016).

Bunun yanında GLUT proteinlerinin hücre içi lokalizasyonu, glukoz taşıma kapasitesinin belirlenmesinde önemli bir düzenleyici basamaktır. Bir taşıyıcının toplam hücresel ekspresyonunun yüksek olması, her zaman plazma membranındaki işlevsel taşıyıcı miktarının aynı oranda arttığı anlamına gelmemektedir. GLUT proteinlerinin membrana taşınması, endositozu ve hücre içi geri dönüşümü, hücresel glukoz alımının hızlı biçimde düzenlenmesini sağlayabilmektedir. Özellikle GLUT1'in PI3K/AKT aracılı hücre yüzeyi lokalizasyonunun değişebilmesi, taşıyıcı ekspresyonu ile fonksiyonel glukoz alımının birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Wieman et al., 2007).

Sonuç olarak kanser hücrelerinde GLUT ekspresyonu, hipoksiye yanıt mekanizmaları, onkojenik sinyal yolakları, tümör baskılayıcı proteinler ve post-transkripsiyonel düzenleyicilerin ortak etkisi altında bulunmaktadır. HIF-1α ve MYC gibi transkripsiyon faktörleri GLUT genlerinin ekspresyonunu artırabilirken, PI3K/AKT sinyali taşıyıcıların aktivitesini ve membran lokalizasyonunu etkileyebilmektedir. p53 gibi tümör baskılayıcıların işlev kaybı ise glukoz taşınması üzerindeki düzenleyici kontrolün değişmesine katkıda bulunabilmektedir. Bu çok katmanlı düzenleme, GLUT proteinlerinin kanser hücrelerindeki metabolik adaptasyonla yakın ilişkisini ortaya koymakta ve bu taşıyıcıların tümör progresyonundaki işlevlerinin değerlendirilmesi için moleküler bir altyapı oluşturmaktadır.

GLUT'ların Kanser Progresyonundaki Rolü

Kanser progresyonu, tümör hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonunun yanı sıra hücresel sağkalımın sürdürülmesi, çevre dokulara invazyon, metastatik yayılım ve tedaviye direnç gelişimi gibi birbiriyle ilişkili süreçleri kapsamaktadır. Bu süreçlerin gerçekleşebilmesi, hücrelerin artan enerji ve biyosentetik gereksinimlerini karşılayabilmesine ve değişken mikroçevresel koşullara uyum sağlayabilmesine bağlıdır. GLUT proteinleri, glukozun hücre içine alınmasını düzenleyerek kanser hücrelerinin metabolik gereksinimlerinin karşılanmasında önemli rol oynamaktadır. Özellikle GLUT1 ve GLUT3'ün artmış ekspresyonu, farklı malignitelerde proliferasyon, invaziv özellikler ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte GLUT proteinlerinin tümör progresyonuna katkısı, kanser türüne ve hücresel metabolik bağımlılıklara göre de farklılık gösterebilmektedir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016; Szablewski, 2013).

Hücre Proliferasyonu ve Sağkalım

Tümör hücrelerinin proliferatif kapasitesini sürdürebilmesi, ATP üretiminin yanı sıra nükleik asit, protein ve lipid sentezi için gerekli metabolik substratların sağlanmasını gerektirmektedir. GLUT aracılı glukoz alımı, bu süreçlerin desteklenmesinde önemli bir basamak oluşturmaktadır. Özellikle glukoz kullanımına yüksek düzeyde bağımlı kanser hücrelerinde GLUT1 ekspresyonunun artması, glikolitik metabolizmanın sürdürülmesini ve hücresel büyümenin desteklenmesini sağlayabilmektedir. Ancak GLUT ekspresyonundaki artışın tek başına proliferasyonu belirleyen bir mekanizma olmadığı; metabolik enzimlerin aktivitesi, besin erişilebilirliği ve onkojenik sinyal yolaklarıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiği bilinmektedir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016; Hay, 2016; Vander Heiden et al., 2009).

GLUT1'in kanser hücrelerinin büyümesindeki işlevi, taşıyıcı aktivitesinin baskılandığı deneysel çalışmalarla araştırılmıştır. Bazı tümör modellerinde GLUT1'in genetik veya farmakolojik inhibisyonunun glukoz alımını azaltarak hücresel enerji dengesini bozabildiği ve proliferatif kapasiteyi sınırlandırabildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, GLUT1'in belirli kanser hücrelerinde metabolik bağımlılığın önemli bir bileşeni olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte hücrelerin diğer GLUT üyeleri veya alternatif metabolik substratlar aracılığıyla glukoz kısıtlılığına kısmen uyum sağlayabilmesi, GLUT1 inhibisyonuna verilen yanıtların tümörler arasında farklılaşmasına neden olabilmektedir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016).

GLUT3 de yüksek glukoz afinitesi nedeniyle tümör hücrelerinin sağkalımı açısından önem taşıyabilmektedir. Özellikle besin erişilebilirliğinin sınırlı olduğu tümör

bölgelerinde GLUT3 ekspresyonu, düşük ekstraselüler glukoz konsantrasyonlarında glukoz alımının sürdürülmesine katkıda bulunabilmektedir. Bu özellik, GLUT3'ün belirli malignitelerde metabolik stres toleransı ve agresif tümör davranışlarıyla ilişkilendirilmesini açıklayabilecek mekanizmalardan biridir. Ancak GLUT3 ekspresyonunun artması ile hücresel proliferasyon arasındaki ilişkinin doğrudan nedensel olup olmadığı, tümör tipine özgü işlevsel çalışmalarla değerlendirilmelidir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016; Simpson et al., 2008).

Epitelyal-Mezenkimal Geçiş, Migrasyon ve İnvazyon

Epitelyal-mezenkimal geçiş (epithelial–mesenchymal transition, EMT), epitelyal hücrelerin hücreler arası bağlantılarını ve polarite özelliklerini kısmen kaybederek mezenkimal hücrelere özgü hareketlilik ve invazyon özellikleri kazanabildiği biyolojik bir süreçtir. Kanser progresyonunda EMT ile ilişkili değişiklikler, tümör hücrelerinin primer tümör kitlesinden ayrılması ve çevre dokulara yayılması açısından önem taşımaktadır. Bu süreçte E-kaderin gibi epitelyal belirteçlerin azalması; N-kaderin, vimentin ve çeşitli EMT ile ilişkili transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunda artış görülmesi karakteristik değişiklikler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte EMT, tamamen epitelyal veya mezenkimal durumlarla sınırlı olmayan, farklı ara hücresel fenotipleri de kapsayan oldukça dinamik bir süreçtir (Nieto et al., 2016).

Son yıllarda metabolik yeniden programlanma ile EMT arasındaki ilişki, kanser progresyonunun önemli araştırma alanlarından biri hâline gelmiştir. Glukoz metabolizmasındaki değişiklikler, EMT sırasında ortaya çıkan hücresel enerji gereksinimlerini ve biyosentetik süreçleri destekleyebilmektedir. GLUT ekspresyonundaki değişikliklerin de bu metabolik

adaptasyonun bir parçası olabileceği düşünülmektedir. Özellikle GLUT3'ün kolorektal kanser hücrelerinde EMT ile ilişkili moleküler değişikliklere katkıda bulunabileceğini gösteren deneysel bulgular mevcuttur (Song et al., 2022).

Song ve arkadaşları, kolorektal kanser hücrelerinde GLUT3'ün EMT ve invazyon üzerindeki etkilerini araştırmıştır. HCT116 hücrelerinde GLUT3 ekspresyonunun artırılması sonucunda E-kaderin düzeylerinin azaldığı; N-kaderin, vimentin, Snail, Twist ve ZEB1 gibi EMT ile ilişkili belirteçlerde artış meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca GLUT3 ekspresyonunun artırılması hücrelerin invaziv kapasitesini yükseltirken, SW620 hücrelerinde GLUT3'ün baskılanması mezenkimal belirteçlerin azalmasına, E-kaderin ekspresyonunun artmasına ve invazyonun baskılanmasına neden olmuştur (Song et al., 2022).

Aynı çalışmada dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth factor-beta, TGF-β) aracılı sinyal mekanizmalarının GLUT3 ekspresyonuyla ilişkisi de incelenmiştir. TGF-β uyarısının c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve aktive edici transkripsiyon faktörü-2 (ATF2) üzerinden GLUT3 transkripsiyonunu artırabildiği ve bu mekanizmanın EMT ile ilişkili değişikliklere katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Böylece TGF-β/JNK/ATF2/GLUT3 ekseninin, kolorektal kanser hücrelerinde metabolik düzenleme ile invaziv fenotip arasında moleküler bir bağlantı oluşturabileceği ortaya konulmuştur (Song et al., 2022).

GLUT1'in de çeşitli kanser modellerinde migrasyon ve invazyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte GLUT1'in bu süreçlere katkısı yalnızca glukoz taşınmasındaki artışla açıklanamamakta; glikolitik metabolizma, hücresel sinyal mekanizmaları ve tümör mikroçevresindeki değişikliklerle birlikte değerlendirilmektedir. Dolayısıyla GLUT1 ve GLUT3'ün

EMT üzerindeki etkileri, farklı tümör modellerinde benzer biyolojik sonuçlarla ilişkilendirilebilse de bunların altında yatan moleküler mekanizmalar birbirinden farklı olabilmektedir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016; Szablewski, 2013).

Metastatik Yayılım ve Tümör Mikroçevresi

Metastaz, kanser hücrelerinin primer tümörden ayrılması, çevre dokulara invazyon göstermesi, dolaşıma katılması ve uzak organlarda yeni tümör odakları oluşturmasıyla tanımlanan çok basamaklı bir süreçtir. Metastatik yayılım sırasında tümör hücreleri farklı besin, oksijen ve stromal koşullarla karşılaşmaktadır. Bu nedenle metabolik esneklik, dolaşıma katılan ve uzak dokularda yerleşmeye çalışan kanser hücrelerinin sağkalımı açısından önemli olabilmektedir. GLUT aracılı glukoz alımı, bu metabolik adaptasyon süreçlerine katkıda bulunabilecek mekanizmalardan biridir (Ancey et al., 2018; Pavlova et al., 2022).

GLUT ekspresyonunun metastatik özelliklerle ilişkisi, özellikle kolorektal kanser çalışmalarında dikkat çekmektedir. SLC2A3 ekspresyonunu değerlendiren bir araştırmada, kolorektal tümör dokularında GLUT3 düzeylerinin normal dokulara kıyasla arttığı ve yüksek ekspresyonun olumsuz sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı araştırmada gen ekspresyon analizleri, yüksek SLC2A3 düzeylerinin EMT ile ilişkili gen programları ve immün yanıt özellikleriyle bağlantılı olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte bu tür klinik ve transkriptomik ilişkiler, GLUT3'ün metastaz oluşumunu tek başına doğrudan belirlediği anlamına gelmemektedir (Gao et al., 2021).

Tümör mikroçevresi, malign hücrelerin yanı sıra fibroblastlar, endotel hücreleri ve çeşitli immün hücre popülasyonlarından oluşmaktadır. Bu hücreler arasında glukoz ve

diğer metabolik substratlar için rekabet ortamı oluşmaktadır. Tümör hücrelerinin yüksek glukoz tüketimi, bazı mikroçevresel koşullarda immün hücrelerin metabolik işlevlerini etkileyebilmekte; laktat birikimi ve asidik mikroçevre ise hücresel etkileşimleri değiştirebilmektedir. Bu nedenle GLUT proteinlerinin kanser progresyonundaki rolü yalnızca malign hücrelerin glukoz alımıyla sınırlı değildir (Ancey et al., 2018; Pavlova et al., 2022).

GLUT1 ve GLUT3 ekspresyonunun metastatik süreçlerle ilişkisinin değerlendirilmesinde tümör hücresinin metabolik fenotipi kadar mikroçevresel koşulların da dikkate alınması gerekmektedir. Özellikle hipoksi, besin rekabeti ve stromal hücrelerle metabolik etkileşimler, glukoz taşıyıcılarının tümör progresyonundaki işlevsel önemini değiştirebilmektedir. Bununla birlikte invazyon veya EMT belirteçlerindeki değişikliklerin tek başına uzak organ metastazını kanıtlamadığı ve metastatik kapasitenin uygun deneysel modellerle ayrıca değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Tedavi Direnci

Kanser tedavisinde karşılaşılan önemli sorunlardan biri, tümör hücrelerinin kemoterapi ve radyoterapiye karşı direnç geliştirebilme yeteneğidir. Tedavi direnci, genetik değişiklikler, hücresel stres yanıtları, DNA hasar onarım mekanizmaları ve tümör mikroçevresindeki farklılıklar gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Metabolik yeniden programlanma da bu süreçlere katkıda bulunabilmekte ve bazı dirençli tümör hücrelerinde glukoz alımı ile glikolitik metabolizmanın arttığı gözlenmektedir. GLUT1'in yüksek ekspresyonu, özellikle belirli tümörlerde radyoterapiye verilen yanıtla ilişkilendirilmiştir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016).

Kunkel ve arkadaşları, oral skuamöz hücreli karsinom olgularında tedavi öncesi GLUT1 ekspresyonunu immünohistokimyasal yöntemle değerlendirmiştir. Çalışmada yüksek GLUT1 ekspresyonunun radyoterapiye daha düşük yanıt ve daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, GLUT1'in belirli tümörlerde radyoterapi direnciyle ilişkili bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte gözlemsel klinik veriler, GLUT1 ekspresyonunun direnç gelişiminin doğrudan nedeni olduğunu tek başına kanıtlamamaktadır (Kunkel et al., 2007).

GLUT1'in radyoterapi yanıtındaki işlevsel önemi deneysel çalışmalarda da araştırılmıştır. Zhao ve arkadaşları, radyoterapiye dirençli meme kanseri hücrelerinde GLUT1 ekspresyonu ve glukoz metabolizmasının arttığını göstermiştir. GLUT1'in baskılanması veya GLUT1 inhibitörü WZB117'nin kullanılması, radyasyona duyarlılığı artırmış ve kombine uygulamada tümör hücrelerinin canlılığını daha fazla azaltmıştır. Bu sonuçlar, GLUT1 aracılı glukoz alımının belirli kanser hücrelerinde radyoterapi direncinin sürdürülmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Zhao et al., 2016).

Tedavi direnci ile GLUT ekspresyonu arasındaki ilişki, kolorektal kanser açısından da önem taşımaktadır. Bununla birlikte GLUT1 veya GLUT3 ekspresyonundaki artışın bütün kolorektal tümörlerde kemoterapi direncine neden olduğu söylenemez. Glukoz taşıyıcılarının tedavi yanıtındaki etkileri, kullanılan ilaçların etki mekanizmalarına, tümörün metabolik özelliklerine ve eşlik eden sinyal yolaklarına bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenle GLUT ekspresyonunun tedavi direnci açısından değerlendirilmesinde klinik ilişki çalışmalarının, genetik müdahalelerin ve farmakolojik inhibisyon deneylerinin birlikte ele alınması gerekmektedir (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016).

Sonuç olarak GLUT proteinleri, kanser hücrelerinin proliferasyonundan invazyon ve tedavi direncine kadar uzanan çeşitli malign özelliklerle ilişkilidir. Özellikle GLUT3'ün kolorektal kanser hücrelerinde EMT ve invazyon üzerindeki deneysel etkileri ile GLUT1'in belirli tümörlerde radyoterapi direnciyle ilişkisi, bu taşıyıcıların metabolik işlevlerinin ötesinde kanser progresyonuyla bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte GLUT ekspresyonunun tümör progresyonundaki rolü kanser türüne, hücresel bağlama ve mikroçevresel koşullara göre değişkenlik göstermektedir. Bu özellikler, GLUT proteinlerinin antikanser tedavilerde hedeflenmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesi açısından önemli bir bilimsel temel oluşturmaktadır.

GLUT'ların Terapötik Hedef Olarak Kullanılması

Kanser hücrelerinde glukoz alımının artması ve bazı tümörlerin glikolitik metabolizmaya yüksek düzeyde bağımlılık göstermesi, GLUT proteinlerinin antikanser tedaviler açısından potansiyel hedefler olarak ortaya çıkmasını sağlamıştır. GLUT aracılı glukoz taşınmasının inhibisyonu, hücre içi enerji üretimini ve biyosentetik süreçleri sınırlandırarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu baskılayabilmektedir. Bu amaçla geliştirilen küçük moleküllü inhibitörler arasında özellikle GLUT1'i hedefleyen bileşikler ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte bu ajanların antitümör etkinlikleri büyük ölçüde preklinik araştırmalarda değerlendirilmiş olup klinik uygulamaya aktarılmaları açısından çeşitli sınırlılıklar bulunmaktadır (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016).

GLUT İnhibitörleri ve Antikanser Etkileri

GLUT1 inhibisyonu amacıyla geliştirilen bileşiklerden biri BAY-876'dır. Siebeneicher ve arkadaşları tarafından tanımlanan BAY-876, GLUT1'e karşı yüksek seçicilik gösteren

küçük moleküllü bir inhibitördür. Bileşiğin GLUT2, GLUT3 ve GLUT4'e kıyasla GLUT1 üzerinde belirgin seçicilik göstermesi, glukoz taşınmasının hedeflenmesine yönelik araştırmalarda önemli bir avantaj sağlamaktadır (Siebeneicher et al., 2016).

BAY-876'nın antikanser etkileri farklı tümör modellerinde incelenmiştir. Özellikle kolorektal kanser hücrelerinde GLUT1 inhibisyonunun glukoz metabolizmasını değiştirerek proliferasyonu baskılayabildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, GLUT1'e bağımlı metabolik özellikler taşıyan tümörlerin hedefe yönelik metabolik tedavilere duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (Guo et al., 2022).

GLUT1'i hedefleyen diğer bir bileşik ise WZB117'dir. Liu ve arkadaşları, WZB117 uygulamasının kanser hücrelerinde glukoz alımını ve hücre içi ATP düzeylerini azaltarak hücre döngüsünün durmasına ve hücresel büyümenin baskılanmasına neden olduğunu göstermiştir. Aynı araştırmada A549 akciğer kanseri hücrelerinden oluşturulan ksenograft modelinde tümör büyümesinin azaldığı bildirilmiştir (Liu et al., 2012).

STF-31 ise başlangıçta GLUT1 inhibitörü olarak tanımlanmış ve özellikle von Hippel-Lindau (VHL) fonksiyon kaybı bulunan renal hücreli karsinom modellerinde araştırılmıştır (Chan et al., 2011). Ancak sonraki çalışmalar, STF-31'in antitümör etkilerinin önemli ölçüde nikotinamid fosforiboziltransferaz (NAMPT) inhibisyonuyla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. STF-31'in yüksek konsantrasyonlarda glukoz alımını da azaltabildiği bildirilmekle birlikte bu bileşiğin seçici bir GLUT1 inhibitörü olarak değerlendirilmesi uygun değildir (Adams et al., 2014; Kraus et al., 2018).

Kombinasyon Tedavileri

GLUT inhibitörlerinin tek başına kullanımı, tümör hücrelerinin metabolik esnekliği nedeniyle sınırlı etkinlik gösterebilmektedir. Kanser hücreleri glukoz alımının baskılandığı koşullarda mitokondriyal metabolizmayı veya alternatif enerji kaynaklarını kullanarak metabolik gereksinimlerini kısmen karşılayabilmektedir. Bu nedenle GLUT inhibisyonunun diğer metabolik hedeflerle veya geleneksel antikanser tedavilerle birleştirilmesi araştırılmaktadır (Ancey et al., 2018; Hay, 2016).

Guo ve arkadaşları, kolorektal kanser hücrelerinde GLUT1 inhibitörü BAY-876 ile mitokondriyal kompleks I'i inhibe eden DBI-1 bileşiğinin kombinasyonunu değerlendirmiştir. Çalışmada iki bileşiğin birlikte uygulanmasının hücre proliferasyonunu sinerjistik biçimde baskıladığı ve deneysel tümör modellerinde antitümör etkinliği artırdığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, glikolitik metabolizma ile mitokondriyal enerji üretiminin eş zamanlı hedeflenmesinin kolorektal kanser tedavisinde araştırılabilecek bir yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır (Guo et al., 2022).

GLUT inhibisyonunun radyoterapiyle birlikte kullanılması da araştırılan stratejiler arasındadır. Daha önce bahsedilen deneysel çalışmalarda WZB117'nin radyoterapiye dirençli meme kanseri hücrelerinde radyasyona duyarlılığı artırabildiği gösterilmiştir (Zhao et al., 2016). Bununla birlikte kombinasyonların etkinliği ve güvenliliği, kullanılan ajanlara ve tümör modeline bağlı olarak değişebileceğinden bu sonuçların klinik tedavi başarısı olarak yorumlanmaması gerekmektedir.

Klinik Uygulamadaki Sınırlılıklar

GLUT proteinlerinin terapötik hedef olarak kullanılmasındaki temel güçlüklerden biri, bu taşıyıcıların normal dokularda da önemli fizyolojik işlevlere sahip olmasıdır. Özellikle GLUT1'in eritrositlerde ve kan-beyin bariyerinde bulunması, sistemik inhibisyonun normal hücrelerin glukoz gereksinimini etkileyebilmesi açısından önemli bir güvenlilik sorunu teşkil etmektedir. Ayrıca GLUT ailesinin farklı üyeleri arasındaki işlevsel benzerlikler, inhibitörlerin seçiciliğinin değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016; Mueckler & Thorens, 2013).

Diğer bir önemli sınırlılık, tümörlerin metabolik heterojenliğidir. Aynı tümör içerisinde farklı hücre popülasyonları GLUT ekspresyonu ve metabolik bağımlılık açısından farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca tek bir taşıyıcının baskılanması, diğer GLUT üyelerinin veya alternatif metabolik yolakların devreye girmesiyle kısmen telafi edilebilmektedir. Bu nedenle GLUT hedefli tedavilerin geliştirilmesinde tümörlerin metabolik özelliklerinin belirlenmesi, uygun hasta gruplarının seçilmesi ve olası kombinasyon stratejilerinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır (Ancey et al., 2018; Barron et al., 2016).

Sonuç olarak GLUT inhibitörleri, kanser hücrelerinin metabolik bağımlılıklarını hedeflemeye yönelik umut verici araştırma araçlarıdır. Özellikle BAY-876 ve WZB117 ile elde edilen preklinik bulgular, glukoz taşınmasının baskılanmasının antitümör etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Ancak hedef seçiciliği, normal doku toksisitesi ve metabolik adaptasyon gibi sorunların aşılması, bu yaklaşımın klinik tedaviye aktarılabilmesi açısından belirleyici olacaktır.

Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Kanser hücrelerinde metabolik yeniden programlanma, tümör gelişimi ve progresyonunun önemli özelliklerinden biridir. Bu süreçte glukoz alımının artması, hücrelerin enerji üretiminin yanı sıra proliferasyon ve biyosentez için gerekli metabolik gereksinimlerini karşılamalarına katkıda bulunmaktadır. GLUT ailesi, glukozun hücre içine taşınmasında üstlendiği temel işlev nedeniyle kanser metabolizmasının önemli bileşenleri arasında yer almaktadır. Özellikle GLUT1 ve GLUT3, farklı malignitelerde artmış ekspresyonları ve tümör hücrelerinin metabolik adaptasyonuyla ilişkileri bakımından dikkat çekmektedir.

GLUT proteinlerinin kanser biyolojisindeki işlevleri yalnızca glukoz taşınmasıyla sınırlı değildir. Bu taşıyıcıların ekspresyonu, hipoksi, onkojenik sinyal yolakları ve tümör mikroçevresindeki değişiklikler tarafından düzenlenmekte; proliferasyon, epitelyal-mezenkimal geçiş, invazyon ve tedavi direnci gibi süreçlerle ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte GLUT ekspresyonunun biyolojik ve klinik önemi, tümör tipine, hücresel metabolik özelliklere ve mikroçevresel koşullara bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle GLUT proteinlerinin kanser progresyonundaki rollerinin değerlendirilmesinde yalnızca ekspresyon düzeylerinin değil, taşıyıcı aktivitelerinin ve hücresel metabolik bağımlılıkların da dikkate alınması gerekmektedir.

GLUT proteinlerinin terapötik hedef olarak değerlendirilmesi, kanser hücrelerinin metabolik gereksinimlerinden yararlanmayı amaçlayan yaklaşımlar açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır. BAY-876 ve WZB117 gibi inhibitörlerle yürütülen preklinik çalışmalar, glukoz taşınmasının baskılanmasının belirli tümör modellerinde

antitümör etkiler oluşturabileceğini göstermiştir. Ancak GLUT proteinlerinin normal dokulardaki fizyolojik görevleri, inhibitör seçiciliği ve tümör hücrelerinin alternatif metabolik yolaklara uyum sağlayabilmesi, bu stratejilerin klinik uygulamaya aktarılmasını güçleştirmektedir.

Gelecekteki araştırmalarda, farklı kanser türlerinin GLUT ekspresyon profillerinin ve metabolik bağımlılıklarının daha ayrıntılı biçimde belirlenmesi önem taşımaktadır. Özellikle tümöre özgü metabolik özelliklerin tanımlanması, daha seçici inhibitörlerin geliştirilmesi ve GLUT hedefli yaklaşımların mevcut antikanser tedavilerle birlikte değerlendirilmesi, tedavi etkinliğinin artırılmasına yönelik yeni olanaklar sunabilir. Ayrıca preklinik bulguların klinik çalışmalarla desteklenmesi, GLUT proteinlerinin kanser tedavisindeki gerçek potansiyelinin ortaya konulması açısından gereklidir. Sonuç olarak GLUT taşıyıcıları, kanser metabolizmasının anlaşılmasında ve yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesinde önemini koruyan moleküler hedeflerdir.

Kaynakça/References

Adams, D. J., Ito, D., Rees, M. G., Seashore-Ludlow, B., Puyang, X., Ramos, A. H., Cheah, J. H., Clemons, P. A., Warmuth, M., Zhu, P., Shamji, A. F., & Schreiber, S. L. (2014). NAMPT is the cellular target of STF-31-like small-molecule probes. *ACS Chemical Biology, 9*(10), 2247–2254. https://doi.org/10.1021/cb500347p

Ancey, P.-B., Contat, C., & Meylan, E. (2018). Glucose transporters in cancer—From tumor cells to the tumor microenvironment. *The FEBS Journal, 285*(16), 2926–2943. https://doi.org/10.1111/febs.14577

Barron, C. C., Bilan, P. J., Tsakiridis, T., & Tsiani, E. (2016). Facilitative glucose transporters: Implications for cancer detection, prognosis and treatment. *Metabolism, 65*(2), 124–139. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.007

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), 229–263. https://doi.org/10.3322/caac.21834

Chan, D. A., Sutphin, P. D., Nguyen, P., Turcotte, S., Lai, E. W., Banh, A., Reynolds, G. E., Chi, J.-T., Wu, J., Solow-Cordero, D. E., Bonnet, M., Flanagan, J. U., Bouley, D. M., Graves, E. E., Denny, W. A., Hay, M. P., & Giaccia, A. J. (2011). Targeting GLUT1 and the Warburg effect in renal cell carcinoma by chemical synthetic lethality. *Science Translational Medicine, 3*(94), Article 94ra70. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002394

Chen, C., Pore, N., Behrooz, A., Ismail-Beigi, F., & Maity, A. (2001). Regulation of glut1 mRNA by hypoxia-inducible factor-1: Interaction between H-ras and hypoxia. *Journal of Biological Chemistry, 276*(12), 9519–9525. https://doi.org/10.1074/jbc.M010144200

DeBerardinis, R. J., & Chandel, N. S. (2020). We need to talk about the Warburg effect. *Nature Metabolism, 2*(2), 127–129. https://doi.org/10.1038/s42255-020-0172-2

Deng, D., Xu, C., Sun, P., Wu, J., Yan, C., Hu, M., & Yan, N. (2014). Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature*, *510*(7503), 121–125. https://doi.org/10.1038/nature13306

Gao, H., Liang, J., Duan, J., Chen, L., Li, H., Zhen, T., Zhang, F., Dong, Y., Shi, H., & Han, A. (2021). A prognosis marker SLC2A3 correlates with EMT and immune signature in colorectal cancer. *Frontiers in Oncology, 11*, Article 638099. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.638099

Guo, L., Zhang, W., Xie, Y., Chen, X., Olmstead, E. E., Lian, M., Zhang, B., Zaytseva, Y. Y., Evers, B. M., Spielmann, H. P., Liu, X., Watt, D. S., & Liu, C. (2022). Diaminobutoxy-substituted isoflavonoid (DBI-1) enhances the therapeutic efficacy of GLUT1 inhibitor BAY-876 by modulating metabolic pathways in colon cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics, 21*(5), 740–750. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0925

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, *12*(1), 31–46. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059

Hay, N. (2016). Reprogramming glucose metabolism in cancer: Can it be exploited for cancer therapy? *Nature Reviews*

Cancer, *16*(10), 635–649. https://doi.org/10.1038/nrc.2016.77

Kawauchi, K., Araki, K., Tobiume, K., & Tanaka, N. (2008). p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF-κB pathway and inhibits cell transformation. *Nature Cell Biology*, *10*(5), 611–618. https://doi.org/10.1038/ncb1724

Kraus, D., Reckenbeil, J., Veit, N., Kuerpig, S., Meisenheimer, M., Beier, I., Stark, H., Winter, J., & Probstmeier, R. (2018). Targeting glucose transport and the NAD pathway in tumor cells with STF-31: A re-evaluation. *Cellular Oncology*, *41*(5), 485–494. https://doi.org/10.1007/s13402-018-0385-5

Kunkel, M., Moergel, M., Stockinger, M., Jeong, J.-H., Fritz, G., Lehr, H.-A., & Whiteside, T. L. (2007). Overexpression of GLUT-1 is associated with resistance to radiotherapy and adverse prognosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncology*, *43*(8), 796–803. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.10.009

Liu, Y., Cao, Y., Zhang, W., Bergmeier, S., Qian, Y., Akbar, H., Colvin, R., Ding, J., Tong, L., Wu, S., Hines, J., & Chen, X. (2012). A small-molecule inhibitor of glucose transporter 1 downregulates glycolysis, induces cell-cycle arrest, and inhibits cancer cell growth in vitro and in vivo. *Molecular Cancer Therapeutics*, *11*(8), 1672–1682. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0131

Mueckler, M., & Thorens, B. (2013). The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular Aspects of Medicine*, *34*(2–3), 121–138. https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.001

Nieto, M. A., Huang, R. Y.-J., Jackson, R. A., & Thiery, J. P. (2016). EMT: 2016. *Cell*, *166*(1), 21–45. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.028

Osthus, R. C., Shim, H., Kim, S., Li, Q., Reddy, R., Mukherjee, M., Xu, Y., Wonsey, D., Lee, L. A., & Dang, C. V. (2000). Deregulation of glucose transporter 1 and glycolytic gene expression by c-Myc. *Journal of Biological Chemistry*, *275*(29), 21797–21800. https://doi.org/10.1074/jbc.C000023200

Pavlova, N. N., Zhu, J., & Thompson, C. B. (2022). The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. *Cell Metabolism*, *34*(3), 355–377. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.01.007

Schwartzenberg-Bar-Yoseph, F., Armoni, M., & Karnieli, E. (2004). The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression. *Cancer Research*, *64*(7), 2627–2633. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-0846

Semenza, G. L. (2012). Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, *148*(3), 399–408. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021

Semenza, G. L. (2013). HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *Journal of Clinical Investigation*, *123*(9), 3664–3671. https://doi.org/10.1172/JCI67230

Siebeneicher, H., Cleve, A., Rehwinkel, H., Neuhaus, R., Heisler, I., Müller, T., Bauser, M., & Buchmann, B. (2016). Identification and optimization of the first highly selective GLUT1 inhibitor BAY-876. *ChemMedChem*, *11*(20), 2261–2271. https://doi.org/10.1002/cmdc.201600276

Simpson, I. A., Dwyer, D., Malide, D., Moley, K. H., Travis, A., & Vannucci, S. J. (2008). The facilitative glucose transporter GLUT3: 20 years of distinction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 295*(2), E242–E253. https://doi.org/10.1152/ajpendo.90388.2008

Song, M.-Y., Lee, D.-Y., Yun, S.-M., & Kim, E.-H. (2022). GLUT3 promotes epithelial–mesenchymal transition via TGF-β/JNK/ATF2 signaling pathway in colorectal cancer cells. *Biomedicines, 10*(8), Article 1837. https://doi.org/10.3390/biomedicines10081837

Szablewski, L. (2013). Expression of glucose transporters in cancers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1835*(2), 164–169. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.12.004

Thorens, B., & Mueckler, M. (2010). Glucose transporters in the 21st century. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 298*(2), E141–E145. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00712.2009

Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., & Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science, 324*(5930), 1029–1033. https://doi.org/10.1126/science.1160809

Wieman, H. L., Wofford, J. A., & Rathmell, J. C. (2007). Cytokine stimulation promotes glucose uptake via phosphatidylinositol-3 kinase/Akt regulation of Glut1 activity and trafficking. *Molecular Biology of the Cell, 18*(4), 1437–1446. https://doi.org/10.1091/mbc.e06-07-0593

Zhao, F., Ming, J., Zhou, Y., & Fan, L. (2016). Inhibition of Glut1 by WZB117 sensitizes radioresistant breast cancer cells to irradiation. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *77*(5), 963–972. https://doi.org/10.1007/s00280-016-3007-9

BÖLÜM 2

Renal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Akut Fazındaki Histopatolojik Değişiklikler

MELTEM KUMAŞ[1]
ERKAN KARADAŞ[2]

Giriş

Renal iskemi-reperfüzyon (RIR) hasarı, böbrek kan akımının geçici olarak azalmasını veya tamamen kesilmesini takiben dolaşımın yeniden sağlanmasıyla gelişen kompleks bir patofizyolojik süreç olup akut böbrek hasarının (AKH) en önemli nedenlerinden biridir. Klinik olarak böbrek transplantasyonu, parsiyel nefrektomi ve kardiyovasküler cerrahi gibi girişimlerin yanı sıra sepsis, hemorajik şok, travma ve ciddi hipovolemi gibi birçok durumda ortaya çıkabilmektedir (Bonventre & Yang, 2011; Kalogeris ve ark., 2012; Kellum ve ark., 2021).

[1] Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Veterinerlik Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, ORCİD: 0000-0001-6903-3212
[2]Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Veterinerlik Patolojisi Ana Bilim Dalı, ORCİD: 0000-0002-5480-2936

İskemi sırasında gelişen enerji yetersizliği ve bunu izleyen reperfüzyon, yalnızca tübüler epitel hücrelerinde değil, aynı zamanda interstisyel kompartmanda, glomerüllerde ve renal mikrovasküler yapıda da birbirini tetikleyen yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Bu süreçte hücresel dejenerasyon, inflamatuvar yanıt, mikrosirkülatuvar bozukluklar ve farklı düzenlenmiş hücre ölümü mekanizmaları birlikte rol oynayarak doku hasarının ilerlemesine katkıda bulunur (Baker & Cantley, 2025; Ferenbach & Bonventre, 2015; Galluzzi ve ark., 2018).

Akut RIR'de gelişen histopatolojik değişikliklerin ortaya konulması, doku hasarının yaygınlığı, şiddeti ve dağılımının değerlendirilmesinde temel rol oynar. Akut RIR'nin histopatolojik değerlendirilmesi, renal kompartmanlarda gelişen morfolojik değişikliklerin tanımlanması ve doku hasarının doğru yorumlanmasında önemli bir yer tutmaktadır.

Bu bölümde akut RIR'nin histopatolojik özellikleri, böbreğin temel anatomik kompartmanları esas alınarak sistematik bir yaklaşımla ele alınmıştır.

Akut Renal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Histopatolojik Temelleri

Akut RIR'de gelişen morfolojik değişiklikler, nefron segmentlerinin iskemiye duyarlılığı ve böbreğin mikrovasküler yapısına bağlı olarak farklı dağılım gösterir. En belirgin hasar, yüksek enerji gereksinimi nedeniyle iskemiye en duyarlı bölgeler olan proksimal tübülün S3 ve S1 segmenti ile dış medulladaki Henle kulpunun kalın çıkan kolunda gelişmektedir (El Sabbahy & Vaidya, 2011; Bordoni ve ark. 2023). Bu bölgelerde oksijen tüketiminin yüksek, oksijen sunumunun ise fizyolojik olarak sınırlı olması, kısa süreli iskemiye rağmen hücresel hasarın hızla ortaya çıkmasına neden olur (Bonventre & Yang, 2011; Ferenbach & Bonventre, 2015).

İskeminin başlamasıyla birlikte ATP düzeylerinin azalması, Na^+/K^+-ATPaz aktivitesinin bozulmasına ve hücre içi iyon dengesinin kaybına yol açar (Kumaş ve ark., 2019). Buna bağlı olarak hücresel şişme, sitoplazmik vakuolizasyon, hücre polaritesinde bozulma ve sitoskeletal organizasyonda değişiklikler gelişir (Bonventre & Yang, 2011). Proksimal tübüllerde fırçamsı kenarın kaybı, hücreler arası bağlantıların zayıflaması ve epitel hücrelerinin bazal membrandan ayrılarak tübül lümenine dökülmesi akut tübüler hasarın erken histopatolojik özellikleri arasında yer alır (Baker & Cantley, 2025; Bonventre & Yang, 2011).

İskemik dokuda kan akımının yeniden sağlanması doku canlılığının korunması açısından yaşamsal önem taşımakla birlikte, reperfüzyon süreci mevcut hücresel hasarı sonlandırmak yerine ek hasar mekanizmalarını tetikleyerek doku hasarının ilerlemesine neden olabilmektedir (Kalogeris ve ark., 2012). Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, kalsiyum homeostazındaki bozulma, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtın aktivasyonu hücre ölümünü ve doku hasarını derinleştirebilir. Bu süreçte, endotel hücrelerinin aktivasyonu ve mikrovasküler dolaşımda meydana gelen bozukluklar, renal parankimde perfüzyonun heterojen dağılımına yol açarak doku hasarının sürmesine ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Baker & Cantley, 2025; Jang & Rabb, 2015; Kalogeris ve ark., 2012; Ostermann ve ark. 2025).

Akut RIR'de gözlenen histopatolojik bulgular, tübüler epitel hasarı, interstisyel inflamasyon ve mikrovasküler bozuklukların birbirini etkileyen dinamik süreçleri sonucunda şekillenir (Baker & Cantley, 2025). Bu nedenle, renal dokuda meydana gelen morfolojik değişikliklerin glomerüler, tübüler, interstisyel ve vasküler kompartmanlar açısından bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Tübüler Histopatolojik Değişiklikler

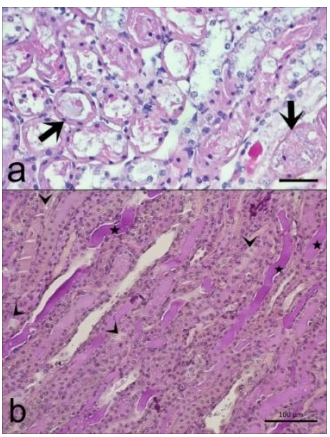
Akut RIR'nin en belirgin morfolojik hedefi tübüler epitel hücreleridir. Hasar özellikle yüksek enerji gereksinimine sahip proksimal tübülün S1 ve S3 segmenti ile dış medulladaki kalın çıkan Henle kulbunda yoğunlaşır (Bonventre & Yang, 2011). İskeminin erken döneminde ATP üretiminin azalmasına bağlı olarak hücresel iyon dengesi bozulur; bunun sonucunda hücresel şişme, sitoplazmik vakuolizasyon ve hücre polaritesinde kayıp gelişir (Kumaş ve ark., 2019). Bu değişiklikler başlangıçta geri dönüşümlü olmakla birlikte, iskemi süresinin uzamasıyla yapısal hasar belirginleşir (Baker & Cantley, 2025; Bonventre & Yang, 2011).

Proksimal tübül epitelinde fırçamsı kenar bütünlüğünün bozulması veya tamamen kaybolması, akut tübüler hasarın erken dönemde gözlenen karakteristik histopatolojik bulguları arasında yer almaktadır (Kulualp ve ark., 2025). Bu değişikliklere, hücreler arası bağlantıların bütünlüğünün bozulması, epitel hücrelerinin bazal membrandan ayrılması ve tübül lümenine dökülmesi eşlik edebilir. Histopatolojik incelemede ise tübüler epitel hücrelerinde dejenerasyon ve sitoplazmik vakuolizasyonun yanı sıra tübül lümenlerinde proteinöz materyal ve hücresel debris birikimi gözlenebilir (Kumaş ve ark., 2026; Şekil 1a). Hasarın ilerleyen evrelerinde, tübül lümeninde biriken materyalin artmasıyla proteinöz veya hiyalin silindirler oluşabilir ve bu yapılar farklı tübüler segmentlerde yaygın olarak gözlenebilir (Şekil 1b). Tübül lümeninde biriken bu materyaller, tübüler obstrüksiyona neden olarak filtrat akışını engelleyebilir ve intratübüler basıncın artmasına yol açabilir (Baker & Cantley, 2025; Bonventre & Yang, 2011).

İskeminin ilerlemesiyle birlikte hücresel hasarın şiddeti artar ve piknoz, karyoreksis ve karyolizis gibi geri dönüşümsüz nükleer değişiklikler görülmeye başlar. Bu süreçte apoptoz, nekroptoz, piroptoz ve ferroptoz gibi farklı düzenlenmiş hücre ölümü mekanizmaları aynı dokuda eş zamanlı olarak bulunabilir. Ancak bu

hücre ölüm tiplerini yalnızca rutin histopatolojik incelemeyle birbirinden ayırmak çoğu zaman mümkün değildir. Bu nedenle, morfolojik değerlendirmede hücre ölümünün spesifik tipinin belirlenmesinden ziyade, tübüler epitel bütünlüğündeki bozulma, hücresel dejenerasyonun şiddeti ve tübüler hasarın yaygınlığı esas alınmalıdır (Baker & Cantley, 2025; Galluzzi ve ark., 2018; Pandian & Kanneganti, 2022).

Şekil 1. Akut renal iskemi-reperfüzyon hasarında gözlenen tübüler histopatolojik değişiklikler. (a) PAS ile boyanmış kesitte tübüler epitel hücrelerinde belirgin dejeneratif ve nekrotik değişiklikler izlenmektedir (oklar). (b) Hematoksilen-eozin (H&E) ile boyanmış kesitte tübül lümenlerinde proteinöz/hiyalin silindirler (yıldızlar) ile tübüler epitel hücrelerinde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler ve epitel bütünlüğünde bozulma (ok başları) dikkati çekmektedir. Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



İnterstisyel Histopatolojik Değişiklikler

Akut RIR hasarında tübüler epitel değişikliklerine, interstisyel kompartmanda gelişen ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu eşlik eder. Reperfüzyonla birlikte endotel bütünlüğünün bozulması ve damar geçirgenliğinin artması, sıvı ve plazma proteinlerinin interstisyel alana geçişini kolaylaştırır.

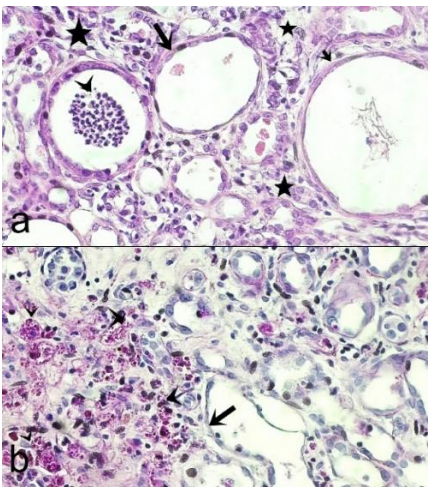
Histopatolojik olarak interstisyel alanlarda genişleme ve ödem, özellikle hasarlı tübüllerin çevresinde belirginleşebilir (Şekil 2a-2b). Bunun sonucunda gelişen interstisyel ödem, özellikle dış medullada mikrovasküler perfüzyonu daha da bozarak tübüler hipoksinin devamına ve doku hasarının ilerlemesine katkıda bulunabilir (Basile *ve ark.*, 2012; Kalogeris *ve ark.*, 2012).

Hasarlı tübüler epitel ve endotel hücrelerinden salınan hasarla ilişkili moleküler örüntüler (DAMP'lar), kemokinler ve proinflamatuvar sitokinler, reperfüzyonun erken döneminde doğal bağışıklık yanıtının aktivasyonunu tetikler (Lee *ve ark.*, 2024; Salvadori *ve ark.*, 2015). Buna paralel olarak endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar ve dolaşımdaki lökositlerin renal interstisyuma göçü kolaylaşır (Gong *ve ark.*, 2026). Histolojik kesitlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, interstisyel alanlarda ve hasarlı tübüllerin çevresinde dağınık yerleşimli hücreler veya fokal hücresel kümelenmeler şeklinde gözlenebilir (Şekil 3-4). İnflamatuvar hücre infiltrasyonunda erken dönemde nötrofiller ön planda yer alırken, reperfüzyon süresinin uzamasıyla birlikte monosit ve makrofajların dokuya göçü ve birikimi belirginleşir (Ramesh & Reeves, 2004). Bu hücreler, reaktif oksijen türleri, proteazlar ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı yoluyla mevcut doku hasarının şiddetlenmesine katkıda bulunurken, nekrotik hücrelerin ve hücresel artıkların uzaklaştırılması ile doku onarım süreçlerinin başlatılmasında da önemli roller üstlenir (Jang & Rabb, 2015; Lee ve ark., 2024).

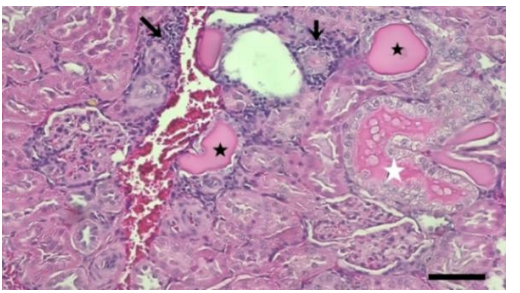
Akut inflamatuvar yanıt, hasarlı hücrelerin ve hücresel artıkların uzaklaştırılması ile doku onarım mekanizmalarının başlatılmasında önemli bir rol üstlenir. Bununla birlikte, inflamasyonun uzaması veya yeterince sonlandırılamaması, tübüler hasarın kalıcı hâle gelmesine ve maladaptif onarım mekanizmalarının gelişmesine yol açarak akut böbrek hasarının kronik böbrek hastalığına ilerlemesine

zemin hazırlayabilir (Ferenbach & Bonventre, 2015; Baker & Cantley, 2025).

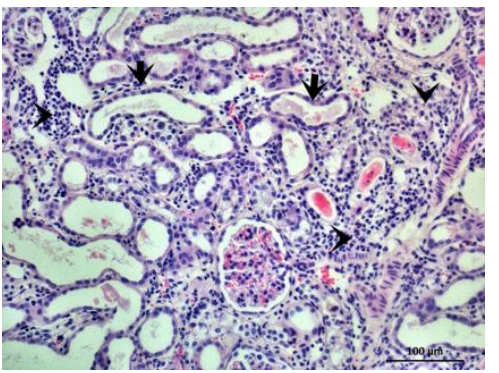
Şekil 2. Akut renal iskemi-reperfüzyon hasarında tübülointerstisyel değişiklikler. (a) Belirgin tübüler dilatasyon ve epitel yassılaşması (oklar) ile interstisyel ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu (yıldızlar) izlenmektedir. Dilate bir tübül lümeninde fokal inflamatuvar hücre/lökosit agregasyonu (ok başı) dikkati çekmektedir. (b) İleri tübülointerstisyel hasar alanında yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve karyorektik çekirdekli nekrotik alanlar izlenmektedir. Tübüler epitelde dejenerasyon, yassılaşma ve tübüler dilatasyon eşlik etmektedir (PAS Boyama). Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



Şekil 3. Akut renal iskemi-reperfüzyon hasarında gözlenen tübülointerstisyel histopatolojik değişiklikler. Tübül lümenlerinde homojen, eozinofilik görünümlü hiyalin silindirler (siyah yıldızlar) ve deskuame epitel hücrelerini içeren heterojen intralüminal materyal (beyaz yıldız) izlenmektedir. İnterstisyel alanlarda ise yer yer belirginleşen mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu (oklar) dikkati çekmektedir. (H&E Boyama). Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



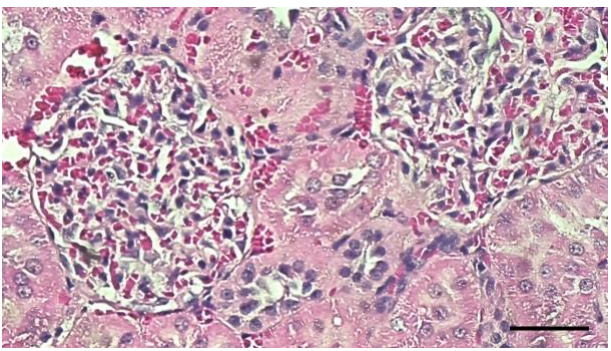
Şekil 4. Akut renal iskemi-reperfüzyon hasarında interstisyel değişiklikler. İntertubuler alanlarda mononuklear hücre infiltrasyonu (ok başları) ile eşlik eden tübüler dilatasyon ve epitel hasarı izlenmektedir (oklar) (H&E Boyama). Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



Glomerüler Histopatolojik Değişiklikler

Akut renal iskemi-reperfüzyon (RIR) hasarında glomerüler yapılar, hasarın başlıca hedefi olan tübüler epitele kıyasla erken dönemde morfolojik bütünlüklerini büyük ölçüde korur (Yamamoto ve ark., 2002). Buna rağmen reperfüzyon sırasında gelişen mikrovasküler dolaşım bozuklukları glomerüler kapillerlerde konjesyon, eritrosit stazı ve perfüzyon heterojenitesi gibi değişikliklere yol açabilir (Legrand ve ark., 2008). Histopatolojik incelemede glomerüler mimari büyük ölçüde korunmakla birlikte, glomerüler kapillerlerde eritrosit birikimi ve buna eşlik eden konjesyon gözlenebilir (Şekil 5) (Legrand ve ark., 2008). Bu bulgular, reperfüzyon sürecinde gelişen endotel aktivasyonu ve renal mikrosirkülasyondaki bozuklukların glomerüler düzeydeki morfolojik yansımaları olarak değerlendirilebilir (Sutton ve ark., 2003).

Şekil 5. Akut renal iskemi-reperfüzyon hasarında gözlenen glomerüler ve tübüler histopatolojik değişiklikler. Glomerüler kapiller damarlarda belirgin dilatasyon ve şiddetli konjesyon izlenirken, tübüler epitel hücrelerinde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler dikkati çekmektedir (H&E Boyama). Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



Kısa süreli iskemi modellerinde glomerüler bazal membran, mezangiyal matriks ve Bowman kapsülünün yapısal bütünlüğü büyük ölçüde korunmaktadır. Bu nedenle, akut renal iskemi-reperfüzyon hasarında glomerüller, primer hasarın başlıca hedefi olmaktan ziyade renal mikrosirkülasyonda meydana gelen değişikliklerin morfolojik olarak değerlendirilebildiği bir kompartman olarak ele alınmalıdır. Glomerüler kapiller konjesyon ve eritrosit stazı gibi bulgular, tübüler ve vasküler lezyonlarla birlikte bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmelidir (Baker & Cantley, 2025; Basile ve ark., 2012).

Vasküler Histopatolojik Değişiklikler

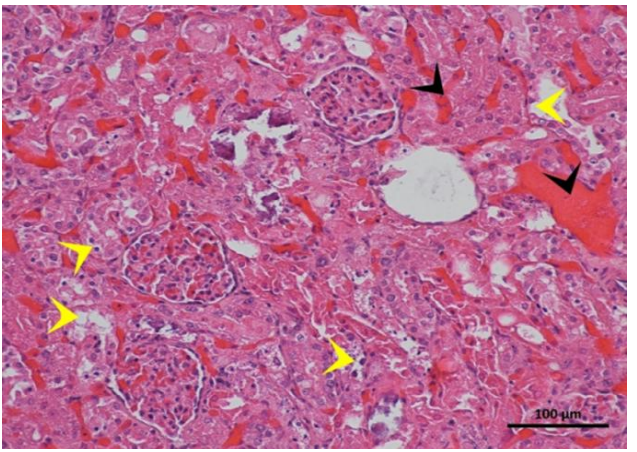
Vasküler ve mikrovasküler düzeyde meydana gelen değişiklikler, akut renal iskemi-reperfüzyon hasarının patogenezinde tübüler epitel hasarı kadar önemli bir rol üstlenmektedir. Histopatolojik incelemede, intertübüler ve peritübüler mikrovasküler alanlarda belirgin konjesyon ve eritrosit stazı gözlenebilir. Bu bulgulara tübüler epitel hücrelerinde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler eşlik edebilir (Şekil 6). Reperfüzyonla birlikte renal kan akımının yeniden sağlanmasına rağmen, özellikle dış medullada mikrosirkülasyonun tam olarak düzelmemesi, doku perfüzyonunun yetersiz kalmasına neden olabilir. İskemi-reperfüzyon sürecinde gelişen endotel hasarı ve aktivasyonu, vazomotor dengenin bozulması, lökosit-endotel etkileşimlerinin artması ve mikrovasküler obstrüksiyon, postiskemik mikrosirkülasyonun yeniden düzenlenmesini olumsuz etkiler. Bu değişiklikler sonucunda renal parankimde perfüzyon ve oksijenlenme açısından bölgesel farklılıklar ortaya çıkabilir ve makroskopik kan akımı yeniden sağlansa bile bazı mikrovasküler bölgelerde doku hipoksisi devam edebilir (Legrand ve ark., 2008).

Reperfüzyona rağmen mikrovasküler kan akımının yeterince yeniden sağlanamaması no-reflow fenomeni olarak tanımlanmaktadır (Freitas & Attwell, 2022; Patschan ve ark., 2012).

Bu fenomenin gelişiminde endotel disfonksiyonu ve mikrovasküler obstrüksiyonun yanı sıra perisit aracılı kapiller konstriksiyonun da önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Freitas & Attwell, 2022). İskemi-reperfüzyon sonrasında, özellikle medüller inen vasa rekta (descending vasa recta) ve kortikal peritübüler kapillerlerde perisitlerin yerleşim bölgelerinde meydana gelen fokal lümen daralmaları, eritrosit geçişini kısıtlayarak mikrovasküler kan akımını azaltabilir veya tamamen engelleyebilir. Glomerüler perfüzyonun görece korunmasına rağmen medüller mikrosirkülasyonun yeterince yeniden sağlanamaması, reperfüzyon döneminde lokal hipoksinin devam etmesine ve tübüler hasarın ilerlemesine zemin hazırlar. Deneysel çalışmalarda, perisit kontraktilitesinin azaltılmasıyla kapiller lümen açıklığının ve medüller kan akımının iyileşmesi, buna paralel olarak renal doku hasarının azalması, perisit aracılı kapiller konstriksiyonun renal no-reflow fenomeninin patogenezindeki önemli rolünü desteklemektedir (Freitas & Attwell, 2022).

Mikrovasküler perfüzyon bozukluklarının devam etmesi, tübüler hipoksinin sürmesine ve doku hasarının ilerlemesine neden olabilir. İlerleyen süreçte gelişen kalıcı mikrovasküler kayıp ve peritübüler kapiller yoğunluğundaki azalma ise maladaptif onarım mekanizmalarını destekleyerek akut böbrek hasarının kronik böbrek hastalığına ilerlemesine zemin hazırlayabilir (Ferenbach ve Bonventre, 2015; Baker ve Cantley, 2025).

Şekil 6. Akut renal iskemi-reperfüzyon hasarında mikrovasküler konjesyon ve eşlik eden tübüler değişiklikler. Küçük damarlar ve peritübüler kapillerlerde şiddetli konjesyon (siyah ok başları) izlenmektedir. Çevredeki tübüllerin çoğunda dejeneratif ve nekrotik değişiklikler dikkati çekmektedir (sarı ok başları). (H&E Boyama). Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



Histopatolojik Değerlendirme

RIR hasarının histopatolojik değerlendirilmesinde, morfolojik değişikliklerin yarı nicel olarak derecelendirilmesine yönelik farklı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olanlardan biri Jablonski ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve esas olarak akut tübüler nekrozun şiddetini temel alan skorlama sistemidir. Bu yaklaşımda tübüler epitel hücrelerindeki nekrotik değişiklikler, hasarın yaygınlığı ve korteks ile medulladaki dağılımı dikkate alınarak derecelendirilir (Jablonski ve ark., 1983). Bununla birlikte, RIR hasarı yalnızca tübüler epitel ile sınırlı olmayıp mikrovasküler, glomerüler ve interstisyel kompartımanları da etkileyebildiğinden, yalnızca tübüler nekroza dayalı değerlendirmeler hasarın tüm morfolojik spektrumunu yansıtmayabilir.

Bu sınırlılığın giderilmesi amacıyla, renal hasarın farklı yapısal bileşenlerini kapsayan daha kapsamlı histopatolojik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan EGTI skorlama sistemi, renal dokudaki histopatolojik değişiklikleri endotelyal, glomerüler, tübüler ve interstisyel olmak üzere dört ayrı kompartmanda değerlendirerek hasarın çok yönlü ve sistematik biçimde analiz edilmesine olanak tanır. EGTI skorlama sisteminde, endotelyal komponent kapsamında vasküler yapılardaki morfolojik değişiklikler; glomerüler komponentte Bowman boşluğu ve glomerüler mimarideki değişiklikler; tübüler komponentte ise epitel hücrelerinde düzleşme, fırçamsı kenar kaybı, hücresel nekroz ve epitel hücrelerinin tübül lümenine dökülmesi gibi bulgular değerlendirilmektedir. İnterstisyel komponentte ise inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hemoraji gibi histopatolojik değişiklikler dikkate alınmaktadır. Böylece EGTI skorlama sistemi, yalnızca tübüler hasarın değil, renal iskemi-reperfüzyon sürecinde böbreğin farklı yapısal kompartmanlarında meydana gelen morfolojik değişikliklerin de bütüncül ve sistematik bir yaklaşımla değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Khalid ve ark., 2016).

Ultrastrüktürel Değerlendirme

Transmisyon elektron mikroskobisi (TEM), renal iskemi-reperfüzyon hasarında ışık mikroskobuyla henüz belirgin olarak saptanamayan erken dönem subselüler ve ultrastrüktürel değişikliklerin ortaya konulmasında önemli bir tamamlayıcı yöntemdir. İskeminin erken evrelerinden itibaren gelişen enerji yetersizliği ve iyon homeostazındaki bozulmalar, özellikle mitokondrilerde şişme, matriks elektron yoğunluğunda azalma ve kristalarda düzensizleşme veya kayıp gibi ultrastrüktürel değişikliklere yol açabilir. Hasarın ilerlemesiyle birlikte mitokondriyal membran bütünlüğünde bozulmalar da gözlenebilir. Tübüler epitel hücrelerinde ise mikrovillusların kısalması veya kaybı, apikal yüzey organizasyonunun bozulması, hücreler arası

bağlantı komplekslerinde düzensizlikler ve sitoplazmik organellerde dejeneratif değişiklikler ultrastrüktürel düzeyde ortaya konulabilir (Chihanga ve ark., 2017). Özellikle proksimal tübül hücrelerinin yüksek enerji gereksinimi ve yoğun mitokondri içeriği, bu hücreleri iskemi-reperfüzyona bağlı ultrastrüktürel hasara duyarlı hâle getirir.

Reperfüzyon döneminde artan oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, ultrastrüktürel hasarın devam etmesine veya ilerlemesine neden olabilir. TEM incelemesi, mitokondriyal bütünlüğün yanı sıra plazma membranı, endoplazmik retikulum ve hücre bağlantılarındaki değişikliklerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. Böylece rutin ışık mikroskobunda belirgin tübüler nekroz gelişmeden önce ortaya çıkabilen subselüler hasarın gösterilmesine ve hücre hasarının altında yatan mekanizmaların morfolojik olarak desteklenmesine katkı sağlar.

Dijital Patoloji ve Yapay Zekâ Destekli Görüntü Analizi

Dijital patoloji, histolojik kesitlerin yüksek çözünürlüklü tam slayt görüntülerine dönüştürülmesiyle doku örneklerinin dijital ortamda incelenmesine, arşivlenmesine ve bilgisayar destekli yöntemlerle kantitatif olarak analiz edilmesine olanak sağlamaktadır (Ghaznavi ve ark., 2013). Son yıllarda yapay zekâ ve derin öğrenme yöntemlerinin renal patolojiye entegrasyonu, glomerüler, tübüler ve interstisyel yapıların otomatik olarak tanınması ve segmentasyonu ile morfolojik değişikliklerin nicel olarak değerlendirilmesine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesini sağlamıştır. Bu yöntemler, geleneksel görsel değerlendirmeyi tamamlayarak gözlemciye bağlı değişkenliğin azaltılması ve histopatolojik analizlerin standardizasyonu açısından önemli bir potansiyel taşımaktadır (Huo ve ark., 2021). Akut böbrek hasarı özelinde geliştirilen derin öğrenme modelleri ise normal ve hasarlı tübüler yapıların ayrımının yanı sıra tübüler dilatasyon, intratübüler debris ve silindir oluşumu gibi akut tübüler hasar bulgularının otomatik

olarak tanımlanması ve kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Nguyen ve ark., 2024). Bu gelişmeler, özellikle deneysel renal İ/R çalışmalarında kullanılan yarı-kantitatif histopatolojik skorlama sistemlerini destekleyebilecek daha objektif ve tekrarlanabilir değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Sonuç

Akut RIR, başta tübüler epitel olmak üzere interstisyel ve mikrovasküler kompartımanları etkileyen kompleks bir süreçtir (Bonventre & Yang, 2011). Histopatolojik değerlendirme, doku hasarının lokalizasyonunun, yaygınlığının ve şiddetinin belirlenmesinde temel bir yaklaşım olmakla birlikte, ultrastrüktürel ve dijital analiz yöntemleriyle desteklenmesi hasarın daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlar. Günümüzde dijital patoloji ve yapay zekâ destekli görüntü analizindeki gelişmeler, morfolojik bulguların daha objektif ve standart biçimde değerlendirilmesi açısından yeni olanaklar sunmaktadır (Wang ve ark., 2022). Histopatolojik bulguların hücresel ve moleküler mekanizmalarla birlikte ele alınması, RIR'nin patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tanısal ve terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır

KAYNAKLAR

Baker, M. L., & Cantley, L. G. (2025). Adding insult to injury: The spectrum of tubulointerstitial responses in acute kidney injury. Journal of Clinical Investigation, 135(6), e188358. https://doi.org/10.1172/JCI188358

Basile, D. P., Anderson, M. D., & Sutton, T. A. (2012). Pathophysiology of acute kidney injury. Comprehensive Physiology, 2(2), 1303–1353. https://doi.org/10.1002/cphy.c110041

Bonventre, J. V., & Yang, L. (2011). Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. Journal of Clinical Investigation, 121(11), 4210–4221. https://doi.org/10.1172/JCI45161

Bordoni, L., Kristensen, A. M., Sardella, D., Kidmose, H., Pohl, L., Krag, S. R. P., & Schiessl, I. M. (2023). Longitudinal tracking of acute kidney injury reveals injury propagation along the nephron. Nature Communications, 14, Article 40037. https://doi.org/10.1038/s41467-023-40037-y

Chihanga, T., Ma, Q., Nicholson, J. D., Ruby, H. N., Edelmann, R. E., Devarajan, P., & Kennedy, M. A. (2018). NMR spectroscopy and electron microscopy identification of metabolic and ultrastructural changes to the kidney following ischemia-reperfusion injury. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 314(2), F154–F166. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00363.2017

El Sabbahy, M., & Vaidya, V. S. (2011). Ischemic kidney injury and mechanisms of tissue repair. Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine, 3(5), 606–618. https://doi.org/10.1002/wsbm.133

Ferenbach, D. A., & Bonventre, J. V. (2015). Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing

and CKD. Nature Reviews Nephrology, 11(5), 264–276. https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.3

Freitas, F., & Attwell, D. (2022). Pericyte-mediated constriction of renal capillaries evokes no-reflow and kidney injury following ischaemia. eLife, 11, e74211. https://doi.org/10.7554/eLife.74211

Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., Alnemri, E. S., Altucci, L., Amelio, I., Andrews, D. W., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Antonov, A. V., Arama, E., Baehrecke, E. H., Barlev, N. A., Bazan, N. G., Bernassola, F., Bertrand, M. J. M., Bianchi, K., … Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death & Differentiation, 25(3), 486–541. https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4

Ghaznavi, F., Evans, A., Madabhushi, A., & Feldman, M. (2013). Digital imaging in pathology: Whole-slide imaging and beyond. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 8, 331–359. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-120902

Gong, X., Zhu, H., Liu, Z., Le, J., Zhao, J., Wan, Y., Li, M., Li, J., Chen, S., Wang, B., & Liang, G. (2026). Complement-immune cell crosstalk: Shaping the immune landscape and regulatory strategies in renal ischemia-reperfusion injury. European Journal of Medical Research. https://doi.org/10.1186/s40001-026-04731-z

Huo, Y., Deng, R., Liu, Q., Fogo, A. B., & Yang, H. (2021). AI applications in renal pathology. Kidney International, 99(6), 1309–1320. https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.01.015

Jablonski, P., Howden, B. O., Rae, D. A., Birrell, C. S., Marshall, V. C., & Tange, J. (1983). An experimental model for assessment of renal recovery from warm ischemia. Transplantation, 35(3), 198–204. https://doi.org/10.1097/00007890-198303000-00002

Jang, H. S., & Rabb, H. (2015). Immune cells in experimental acute kidney injury. Nature Reviews Nephrology, 11(2), 88–101. https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.180

Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., & Korthuis, R. J. (2012). Cell biology of ischemia/reperfusion injury. International Review of Cell and Molecular Biology, 298, 229–317. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7

Kellum, J. A., Romagnani, P., Ashuntantang, G., Ronco, C., Zarbock, A., & Anders, H. J. (2021). Acute kidney injury. Nature Reviews Disease Primers, 7(1), 52. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z

Khalid, U., Pino-Chavez, G., Nesargikar, P., Jenkins, R. H., Bowen, T., Fraser, D. J., & Chavez, R. (2016). Kidney ischaemia reperfusion injury in the rat: The EGTI scoring system as a valid and reliable tool for histological assessment. Journal of Histology & Histopathology, 3, 1. https://doi.org/10.7243/2055-091X-3-1

Kulualp, K., Kulualp, M. K., Semen, Z., Bayram, G. G., Çelik, A., Ak, M. Y., & Yilmaz, O. (2025). Exogenous spexin aggravates renal ischemia reperfusion injury and triggers toxicity in healthy kidneys. Frontiers of Medicine, 19(5), 842–854. https://doi.org/10.1007/s11684-025-1159-x

Kumaş, M., Eşrefoğlu, M., Karataş, E., Duymaç, N., Kanbay, S., Ergün, I. S., Uyuklu, M., & Koçyiğit, A. (2019). Investigation of dose-dependent effects of berberine against renal ischemia/reperfusion injury in experimental diabetic rats. Nefrología, 39(4), 411–423. https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.006

Kumaş, M., Kulualp, K., Semen, Z., Guvenc-Bayram, G., Çelik, A., Ak, M. Y., & Yılmaz, O. (2026). Early activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway is associated with acute lung injury

following renal ischemia–reperfusion in mice. Bratislava Medical Journal. https://doi.org/10.1007/s44411-026-00693-0

Lee, K., Jang, H. R., & Rabb, H. (2024). Lymphocytes and innate immune cells in acute kidney injury and repair. Nature Reviews Nephrology, 20(12), 789–805. https://doi.org/10.1038/s41581-024-00875-5

Legrand, M., Mik, E. G., Johannes, T., Payen, D., & Ince, C. (2008). Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. Molecular Medicine, 14(7–8), 502–516. https://doi.org/10.2119/2008-00006.Legrand

Nguyen, T. T. U., Nguyen, A. T., Kim, H., Jung, Y. J., Park, W., Kim, K. M., Park, I., & Kim, W. (2024). Deep-learning model for evaluating histopathology of acute renal tubular injury. Scientific Reports, 14(1), 9010. https://doi.org/10.1038/s41598-024-58506-9

Ostermann, M., Lumlertgul, N., Jeong, R., See, E., Joannidis, M., & James, M. (2025). Acute kidney injury. The Lancet, 405(10474), 241–256. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02385-7

Pandian, N., & Kanneganti, T. D. (2022). PANoptosis: A unique innate immune inflammatory cell death modality. The Journal of Immunology, 209(9), 1625–1633. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200508

Patschan, D., Patschan, S., & Müller, G. A. (2012). Inflammation and microvasculopathy in renal ischemia reperfusion injury. Journal of Transplantation, 2012, 764154. https://doi.org/10.1155/2012/764154

Ramesh, G., & Reeves, W. B. (2004). Inflammatory cytokines in acute renal failure. Kidney Int Suppl. 2004;(91):S56-61. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09109.x.

Salvadori, M., Rosso, G., & Bertoni, E. (2015). Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. World Journal of Transplantation, 5(2), 52–67. https://doi.org/10.5500/wjt.v5.i2.52

Sutton, T. A., Mang, H. E., Campos, S. B., Sandoval, R. M., Yoder, M. C., & Molitoris, B. A. (2003). Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 285(2), F191–F198. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00042.2003

Wang, Y., Wen, Q., Jin, L., & Chen, W. (2022). Artificial intelligence-assisted renal pathology: Advances and prospects. *Journal of Clinical Medicine, 11*(16), 4918. https://doi.org/10.3390/jcm11164918

BÖLÜM 3

Renal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Kronik Fazındaki Histopatolojik Değişiklikler

MELTEM KUMAŞ[1]
Erkan KARADAŞ[2]

Giriş

Renal iskemi-reperfüzyon (RIR) hasarı, akut böbrek hasarının (ABH) başlıca nedenlerinden biri olup etkileri yalnızca akut dönemle sınırlı kalmamaktadır. İskemi sonrasında böbrek fonksiyonlarında iyileşme görülmesi, renal parankimin yapısal bütünlüğünün tamamen yeniden kazanıldığı anlamına gelmeyebilir. Klinik ve deneysel çalışmalar, ABH öyküsünün kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimi ve ilerlemesi açısından önemli bir risk faktörü olduğunu ve bu riskin özellikle şiddetli, uzun süreli veya tekrarlayan renal hasar durumlarında arttığını ortaya koymaktadır (Arfian ve diğerleri, 2012; Le Clef ve diğerleri, 2016).

Böbrek dokusu, akut hasar sonrasında önemli bir rejenerasyon ve onarım kapasitesine sahiptir. Hafif ve sınırlı hasar

[1] Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Veterinerlik Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Orcid: 0000-0001-6903-3212
[2] Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Veterinerlik Patolojisi Ana Bilim Dalı, ORCİD: 0000-0002-5480-2936

durumlarında tübüler epitel hücreleri büyük ölçüde yenilenerek yapısal ve fonksiyonel bütünlük yeniden sağlanabilirken, şiddetli veya tekrarlayan hasarlarda onarım mekanizmaları yetersiz kalabilmekte ve renal parankimde kalıcı yapısal değişiklikler gelişebilmektedir. Maladaptif onarım olarak tanımlanan bu süreç, akut böbrek hasarının kronik böbrek hastalığına ilerlemesinde temel mekanizmalardan birini oluşturmaktadır (Kirita ve diğerleri, 2020; Chang-Panesso ve Humphreys,2017).

Renal iskemi-reperfüzyon hasarının kronik döneminde gözlenen başlıca histopatolojik değişiklikler arasında tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, persistan inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve peritübüler kapiller yoğunluğunda azalma yer almaktadır (Kurzhagen ve diğerleri, 2020). Hasarın ilerlemesi ve fonksiyonel nefron kaybının artmasıyla glomerüler değişiklikler de tabloya eşlik edebilir. Bu bulguların birlikte değerlendirilmesi, akut hasarın kronik parankimal değişikliklere nasıl ilerlediğinin anlaşılması açısından önemlidir (Basile ve diğerleri, 2001; Ferenbach ve Bonventre, 2015; Humphreys, 2018).

Akut Hasardan Kronik Böbrek Hastalığına Geçişin Histopatolojik Temelleri

Akut RIR sonrasında böbrekte kalıcı hasar gelişip gelişmemesi, hasarın şiddeti kadar onarımın ne ölçüde gerçekleştiğine de bağlıdır. Hasarın sınırlı olduğu durumlarda tübüler epitel büyük ölçüde yenilenebilir. Ancak şiddetli veya tekrarlayan hasarda onarımın yetersiz kalması, normal doku yapısının yeniden oluşturulamadığı maladaptif bir onarım sürecine yol açabilir (Ferenbach ve Bonventre, 2015; Yu ve Bonventre, 2020).

Akut hasar sonrasında rejenerasyona giren tübüler epitel hücrelerinin bir bölümü normal farklılaşmasını tamamlayamayabilir. Özellikle proksimal tübüllerde kalıcı hâle gelen bu hücreler zamanla atrofik bir fenotip kazanırken, profibrotik sinyallerin devam etmesi

interstisyel fibrozisin gelişmesine zemin hazırlayabilir (Venkatachalam ve diğerleri, 2015).

Hasar sonrasında bazı tübüler epitel hücrelerinin hücre döngüsünde uzun süre duraklaması, normal onarımın tamamlanmasını engelleyebilir. Hücresel yaşlanma gösteren tübüler hücrelerin dokuda kalması ve süregelen inflamasyon, fibroblast aktivasyonunu ve ekstraselüler matriks birikimini artırarak interstisyel fibrozise zemin hazırlar (Yang ve diğerleri, 2010; Gerhardt ve diğerleri, 2021; Ferenbach ve Bonventre, 2015). Histopatolojik olarak bu sürece çoğunlukla tübüler atrofi eşlik eder (Polichnowski ve diğerleri, 2020).

Akut hasar sonrasında peritübüler kapiller ağın yeterince yenilenememesi, kapiller kayba ve kronik doku hipoksisine yol açabilir. Tübüler hasar ve interstisyel fibrozisin ilerlemesine katkıda bulunan bu değişiklik, ABH'den KBH'ye geçişte önemli rol oynar (Basile ve diğerleri, 2001; Tanaka ve diğerleri, 2014).

Böbrek fonksiyonlarında düzelme görülse bile bazı nefronlarda maladaptif onarım devam edebilir. Bu nedenle kronik RIR'nin histopatolojik değerlendirilmesinde tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisin yanı sıra inflamatuvar ve mikrovasküler değişiklikler de dikkate alınmalıdır.

Kronik Dönem Histopatolojik Değişiklikler

Tübüler Atrofi ve Maladaptif Tübüler Onarım

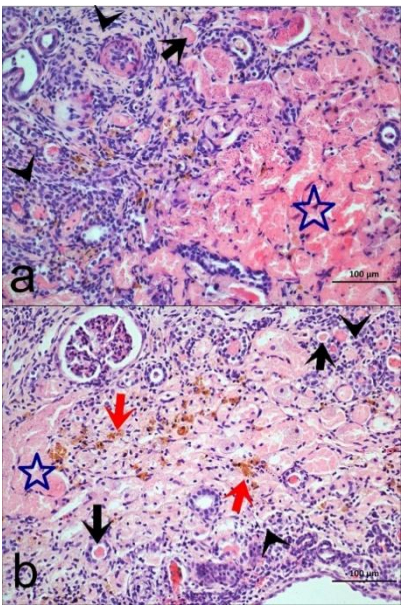
Tübüler atrofi, akut RIR sonrasında gelişen kronik hasarın temel histopatolojik bulgularından biridir. Maladaptif onarım sonucunda bazı tübüler epitel hücrelerinin normal yapı ve işlevlerini yeniden kazanamaması, zamanla tübüler bütünlüğün bozulmasına ve atrofi gelişimine zemin hazırlar (Yu ve Bonventre, 2020; Ferenbach ve Bonventre, 2015).

Histopatolojik olarak tübüler atrofi; tübül çapında azalma, epitel hücrelerinde yassılaşma, sitoplazmik hacimde küçülme ve tübüler bazal membranda kalınlaşma veya yapısal düzensizliklerle karakterizedir. Atrofik tübüller genellikle genişlemiş ve fibrotik değişiklikler gösteren interstisyel alanlarda izlenirken, bazal membranda meydana gelen morfolojik değişiklikler periyodik asit-Schiff (PAS) boyamasıyla daha belirgin biçimde ortaya konulabilir.

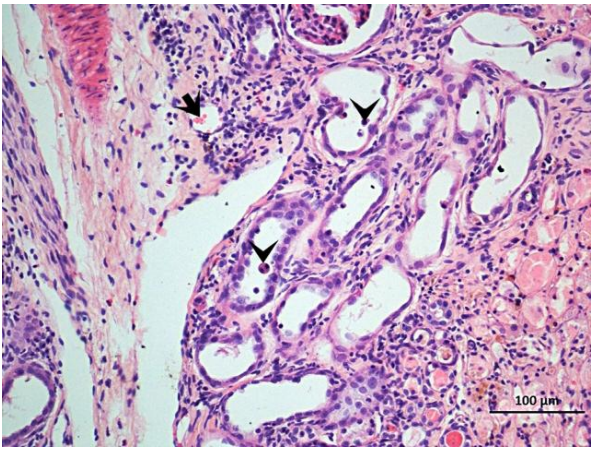
Kronik dönemde renal parankimdeki hasar heterojen bir dağılım gösterir. Atrofik tübüllerin yanı sıra morfolojik bütünlüğünü koruyan veya farklı derecelerde rejeneratif değişiklikler sergileyen tübüller de gözlenebilir. Onarım süreçlerinin yetersiz kaldığı bölgelerde ise tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis sıklıkla eş zamanlı olarak gelişerek ilerleyici parankimal yeniden yapılanmaya katkıda bulunur (Ferenbach ve Bonventre, 2015; Yu ve Bonventre, 2020). Atrofik ve düzensiz morfolojiye sahip tübüler yapıların interstisyel genişleme ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte izlenmesi, renal parankimdeki hasarın heterojen dağılımını ve farklı derecelerdeki morfolojik değişiklikleri ortaya koymaktadır (Şekil 1). Bazı bölgelerde, tübüler atrofi ve dilatasyon ile belirgin interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmesine rağmen glomerüler yapıların morfolojik bütünlüğü büyük ölçüde korunabilir (Şekil 2).

Tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisin (IFTA) yaygınlığı, kronik parankimal hasarın önemli bir histopatolojik göstergesidir. Ancak IFTA, RIR'ye özgü olmayıp farklı kronik böbrek hastalıklarında da görülebilir.

Şekil 1.Kronik renal iskemi-reperfüzyon hasarında tübülointerstisyel değişiklikler. (a) Renal parankimde belirgin tübüler hasar ve tubüllerde atrofi, tübül lümenlerinde yoğun eozinofilik materyal birikimi (yıldız), intertubuler alanda şiddetli mononuklear hücre infiltrasyonu (ok başları) izlenmektedir. Ok, lezyonlu tübülleri göstermektedir. (b) Yaygın tübüler dejeneratif ve nekrotik değişiklikler ile tübüler atrofiye, interstisyel genişleme ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu eşlik etmektedir. Tübül lümenlerinde eozinofilik materyal birikimi (siyah oklar) ve interstisyel alanlarda pigment birikimleri (kırmızı oklar) dikkati çekmektedir. H&E boyama. Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



Şekil 2. Kronik renal iskemi-reperfüzyon hasarında gözlenen tübülointerstisyel değişiklikler. Renal parankimde dilate ve atrofik tübüller, tübüler epitel hücrelerinde yassılaşma ve intertübüler alanlarda mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Bazı tübül lümenlerinde ise eozinofilik materyal birikimi dikkati çekmektedir. H&E boyama. Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



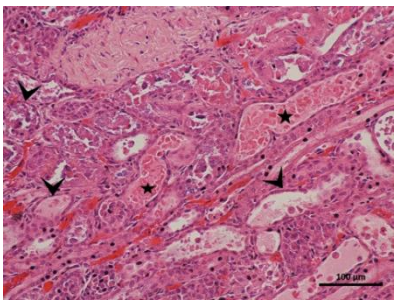
İnterstisyel Fibrozis ve Süregelen İnflamasyon

İnterstisyel fibrozis, kronik renal iskemi-reperfüzyon hasarının başlıca histopatolojik bulgularından biri olup sıklıkla tübüler atrofi ile birlikte izlenmektedir. Hasarın ilerlemesiyle birlikte ekstraselüler matriks birikimine bağlı olarak interstisyel alanlarda genişleme meydana gelir. Atrofik tübüllerin fibrotik interstisyum içerisinde düzensiz yerleşim göstermesiyle normal tübülointerstisyel mimari giderek bozulur (Şekil 3). Masson trikrom boyamasıyla interstisyel alanlarda artmış kollajen birikimi belirgin biçimde ortaya konulabilirken, fibrotik bölgelerde atrofik ve dilate tübüler yapılar bir arada gözlenebilir (Şekil 4). Başlangıçta fokal ve düzensiz dağılım gösteren fibrotik alanlar, hasarın ilerlemesiyle daha geniş bölgeleri etkileyebilir. Fibrotik interstisyum içerisinde atrofik tübüllerin bulunması kronik hasarın karakteristik morfolojik

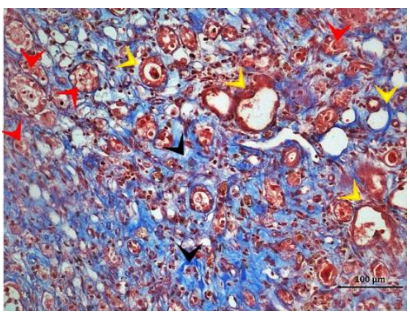
görünümünü oluşturur (Tanaka, 2017; Ferenbach ve Bonventre, 2015; Humphreys, 2018; Baker ve Cantley, 2025).

Kronik dönemde interstisyel fibrozise sıklıkla persistan inflamatuvar hücre infiltrasyonu eşlik etmektedir (Yang ve diğerleri, 2024). Akut inflamatuvar yanıtın erken evrelerinde nötrofiller ön planda yer alırken, kronik hasarda monosit/makrofajlar ve lenfositlerden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu belirginleşmektedir. İnflamatuvar yanıtın devam etmesi, renal parankimdeki hasarın süreklilik kazanmasına ve profibrotik süreçlerin aktivasyonu yoluyla interstisyel fibrozisin ilerlemesine katkıda bulunabilir (Ferenbach ve Bonventre, 2015; Lee ve diğerleri, 2024; Baker ve Cantley, 2025). Fibrotik sürecin ilerlemesiyle birlikte interstisyel kollajen birikimi daha geniş parankimal alanlara yayılırken, atrofik tübüllerin yoğun fibrotik doku içerisinde düzensiz yerleşim göstermesi sonucunda normal tübülointerstisyel mimaride belirgin yapısal bozulmalar meydana gelir (Şekil 5).

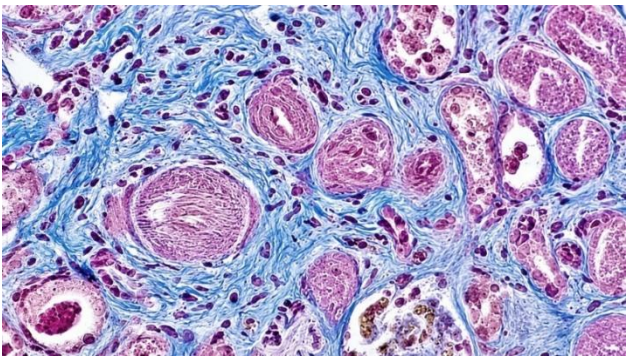
Şekil 3. Kronik renal iskemi-reperfüzyon hasarında gözlenen şiddetli ve yaygın tübülointerstisyel değişiklikler. Renal parankimde atrofik tübüller (yıldızlar) ile interstisyel fibrozisle uyumlu bağ dokusu artışı (ok başları) izlenmektedir. Tübüler organizasyonun belirgin ölçüde bozulduğu ve normal tübüler yapıların yer yer ayırt edilemez hâle geldiği dikkati çekmektedir. H&E boyama. Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



Şekil 4. Kronik renal iskemi-reperfüzyon hasarında gözlenen şiddetli tübülointerstisyel değişiklikler. Renal parankimde belirgin interstisyel kollajen birikimi (siyah ok başları) ile atrofik (kırmızı ok başları) ve dilate tübüler yapılar (sarı ok başları) izlenmektedir. Masson trikrom boyaması. Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



Şekil 5. Kronik renal iskemi-reperfüzyon hasarında gözlenen fibrotik değişiklikler. Renal parankimde yaygın interstisyel kollajen birikimiyle karakterize fibrozis (mavi boyanan alanlar) ve buna eşlik eden düzensiz konturlu, çapları azalmış atrofik tübüler yapılar izlenmektedir. Masson trikrom boyaması. Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



Peritübüler Kapiller Kayıp ve Kronik Hipoksi

Akut RIR sonrasında renal mikrovasküler yapıda kalıcı değişiklikler gelişebilir. Akut dönemde kapiller konjesyon ve perfüzyon bozuklukları ön plandayken, kronik dönemde peritübüler kapiller yoğunluğun azalması daha belirgin bir bulgudur (Venkatachalam ve diğerleri 2015; Yang ve diğerleri 2018). Peritübüler kapiller kayıp olarak tanımlanan bu değişiklik, özellikle tübülointerstisyel hasar ve fibrozisin belirgin olduğu alanlarda görülür (Bidani ve Polichnowski, 2013; Picken ve diğerleri, 2016; Jiang ve diğerleri, 2024).

Peritübüler kapiller yoğunluğundaki azalma, renal dokunun oksijenlenmesini olumsuz etkileyerek kronik hipoksinin devam etmesine katkıda bulunabilir. Peritübüler kapiller kayıp, sıklıkla tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisle birlikte izlenmekte olup renal parankimdeki kronik hasarın ilerlemesiyle yakından ilişkilidir (Ferenbach ve Bonventre, 2015; Jiang ve diğerleri, 2024; Ren ve diğerleri, 2025).

Glomerüler Değişiklikler ve Sekonder Glomerüloskleroz

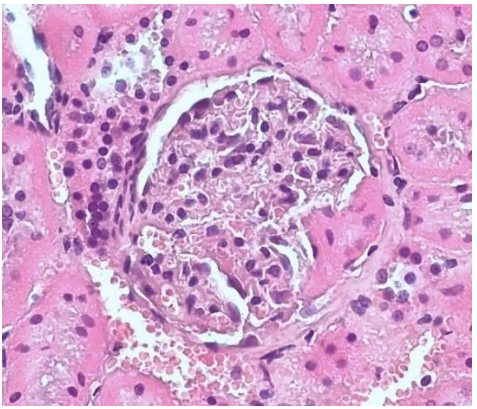
Renal iskemi-reperfüzyon hasarında histopatolojik değişiklikler öncelikle tübülointerstisyel ve mikrovasküler kompartmanlarda belirginleşirken, glomerüler yapıların morfolojik bütünlüğü akut dönemde büyük ölçüde korunabilir. Bununla birlikte, deneysel çalışmalar renal parankimdeki morfolojik hasarın reperfüzyonun ilerleyen dönemlerinde de devam edebildiğini göstermektedir (Kumaş ve diğerleri, 2019). Şiddetli veya uzun süreli hasar sonucunda nefron kaybının artmasıyla birlikte glomerüler yapılarda da sekonder morfolojik değişiklikler gelişebilir ve bu değişiklikler kronik histopatolojik tablonun bir parçası hâline gelebilir (Picken ve diğerleri, 2016).

Kronik dönemde glomerüler hasarın şiddeti ve dağılımı, kullanılan deneysel modelin özelliklerine ve izlem süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Glomerüler tutulumun hafif veya sınırlı olduğu bölgelerde, glomerüler yumak mimarisinde düzensizlikler ve kapiller yapılarda çeşitli morfolojik değişiklikler gözlenebilir (Şekil 6). Glomerüloskleroz, uzun süreli renal iskemi-reperfüzyon modellerinde gözlenen başlıca glomerüler histopatolojik değişikliklerden biridir. Sklerotik sürecin ilerlemesiyle birlikte glomerüler kapiller ağda azalma, ekstraselüler matriks birikiminde artış ve glomerüler yumağın normal mimarisinde belirgin bozulmalar meydana gelebilir. Bu değişiklikler, genellikle tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisle karakterize kronik parankimal hasara eşlik etmektedir (Picken ve diğerleri, 2016; Wei ve diğerleri, 2018).

Glomerüler hasarın tübülointerstisyel değişikliklerle aynı hızda ilerlememesi dikkat çekicidir. Picken ve arkadaşları (2016), RIR sonrasında erken dönemde belirgin olan tübülointerstisyel fibrozisin ilerleyen haftalarda azalmasına karşın glomerülosklerozun zamanla arttığını göstermiştir. Bu bulgu, akut hasarı izleyen kronik

dönemde renal kompartmanların zamansal ve morfolojik açıdan farklı düzeylerde etkilenebileceğini göstermektedir.

Şekil 6. Kronik renal iskemi-reperfüzyon hasarında glomerüler kapiller yumakta sklerotik değişiklikler ile çevre tübüllerde epitel dejenerasyonu izlenmektedir. H&E boyama. Görüntüler yazarların arşivinden alınmış olup orijinaldir.



Bu nedenle glomerülosklerozu, kronik renal iskemi-reperfüzyon hasarının erken dönemde ortaya çıkan veya her olguda görülmesi beklenen bir histopatolojik bulgu olarak değerlendirilmemelidir. Glomerülosklerozun gelişimi; iskemi süresi, hasarın şiddeti, tekrarlayan iskemik atakların varlığı ve reperfüzyon sonrası izlem süresi gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Kısa süreli veya hafif hasarla karakterize deneysel modellerde glomerüler mimari büyük ölçüde korunurken, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis daha belirgin olabilir. Buna karşılık, şiddetli ve uzun süreli hasar durumlarında glomerülosklerozu gelişerek kronik renal parankimal değişikliklere eşlik edebilir (Dong ve diğerleri, 2019; Wei ve diğerleri, 2018). Bu nedenle glomerüler bulgular, tübülointerstisyel ve mikrovasküler değişikliklerle birlikte ve deneysel modelin süresi dikkate alınarak yorumlanmalıdır.

Fibrotik Yeniden Yapılanmanın Hücresel ve Moleküler Temelleri

Akut renal iskemi-reperfüzyon hasarını takiben onarım süreçlerinin yetersiz kalması, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisle karakterize kalıcı yapısal değişikliklerin gelişmesine yol açabilir. Hasarlı tübüler epitel hücreleri, inflamatuvar hücreler ve interstisyel fibroblastlar arasındaki karşılıklı etkileşimler, fibroblast aktivasyonunu ve ekstraselüler matriks birikimini artırarak fibrotik sürecin gelişimini destekler. Hasarın devam etmesi veya doku onarımının tamamlanamaması durumunda, bu süreç ilerleyici bir nitelik kazanarak normal renal parankimin giderek fibrotik doku ile yer değiştirmesine neden olabilir (Ferenbach ve Bonventre, 2015; Humphreys, 2018; Baker ve Cantley, 2025).

Renal fibrotik yanıtın gelişiminde TGF-β/Smad ve Wnt/β-katenin başta olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yolakları önemli rol oynamaktadır. Bu yolakların uzun süreli aktivasyonu, fibroblast aktivasyonunu ve ekstraselüler matriks sentezini artırarak maladaptif onarım sürecinin ilerleyici fibrozise dönüşmesine katkıda bulunabilir (Meng ve diğerleri, 2016; Xiao ve diğerleri, 2016; Humphreys, 2018). Bununla birlikte, renal fibrozis yalnızca belirli bir sinyal yolağının aktivasyonuyla açıklanamayacak kadar karmaşık bir süreç olup hasarlı tübüler epitel hücreleri, inflamatuvar hücreler ve interstisyel hücreler arasındaki çok yönlü etkileşimlerin sürekliliğiyle şekillenmektedir.

Renal fibrozisin gelişiminde miyofibroblastlar, ekstraselüler matriks üretiminden sorumlu başlıca efektör hücrelerdir. Bu hücrelerin önemli bir kısmı yerleşik interstisyel fibroblastlardan ve perivasküler stromal hücrelerden köken almaktadır. Miyofibroblast aktivasyonuyla birlikte α-düz kas aktini (α-SMA) ekspresyonu artarken, kollajen ve fibronektin başta olmak üzere ekstraselüler matriks bileşenlerinin interstisyel alanda birikimi belirginleşir (Humphreys ve diğerleri, 2010; Humphreys, 2018). Artan matriks

birikimi, interstisyel alanların genişlemesine ve tübüller arasındaki mesafenin artmasına neden olurken, tübüler yapılar ile interstisyel ve mikrovasküler kompartmanlar arasındaki normal anatomik ilişkileri bozarak renal parankimin yapısal bütünlüğünün giderek kaybolmasına yol açar.

Histopatolojik olarak fibrotik yeniden yapılanma, interstisyel alanlarda genişleme, artmış kollajen birikimi ve buna eşlik eden tübüler atrofi ile karakterizedir (Kumaş ve diğerleri, 2019). Başlangıçta fokal dağılım gösteren fibrotik değişiklikler, kronik hasarın ilerlemesiyle birlikte daha geniş parankimal alanlara yayılabilir. Bu süreçte atrofik tübüller, genişlemiş fibrotik interstisyum içerisinde düzensiz yerleşim gösterebilir. Dolayısıyla renal fibrozisin histopatolojik değerlendirmesi yalnızca kollajen birikiminin derecesiyle sınırlandırılmamalı; tübüler atrofinin eşlik edip etmediği, fibrotik değişikliklerin parankimdeki yaygınlığı ve morfolojik bütünlüğünü koruyan renal dokunun oranı da dikkate alınmalıdır (Ferenbach ve Bonventre, 2015; Humphreys, 2018).

Sonuç

Renal iskemi-reperfüzyon hasarının etkileri akut dönemle sınırlı kalmayıp onarım mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda kalıcı parankimal değişikliklere ve zamanla kronik böbrek hastalığının (KBH) gelişimine zemin hazırlayabilir. Kronik dönemde tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, persistan inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve peritübüler kapiller yoğunluğunda azalma başlıca histopatolojik bulgular arasında yer alırken, glomerüler değişiklikler genellikle hasarın ilerleyen evrelerinde bu tabloya eşlik edebilir.

Akut renal hasarın uzun dönem sonuçlarını belirleyen başlıca mekanizmalardan biri, tübüler epitelin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü yeniden kazanamamasıyla karakterize maladaptif onarım sürecidir. Tübüler hasar, interstisyel fibrozis ve

mikrovasküler kaybın birbirini etkileyerek ilerlemesi, renal parankimde kalıcı yapısal bozulmalara ve fonksiyonel nefron kitlesinde azalmaya neden olabilir. Bu nedenle kronik renal iskemi-reperfüzyon hasarının histopatolojik değerlendirmesi, tek bir morfolojik bulguyla sınırlandırılmamalı; tübüler, interstisyel, vasküler ve glomerüler kompartmanlarda meydana gelen değişiklikler bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

Akut hasarı takiben gelişen başarılı rejenerasyon ile maladaptif onarım süreçlerinin erken dönemde ayırt edilebilmesi, akut böbrek hasarından (ABH) KBH'ye ilerleme riskinin öngörülmesi açısından önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, kronikleşme sürecinin erken morfolojik göstergelerinin tanımlanması, geri dönüşümsüz parankimal değişiklikler gelişmeden önce uygulanabilecek koruyucu ve tedavi edici stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

Arfian, N., Emoto, N., Vignon-Zellweger, N., Nakayama, K., Yagi, K., & Hirata, K. (2012). ET-1 deletion from endothelial cells protects the kidney during the extension phase of ischemia/reperfusion injury. Biochemical and Biophysical Research Communications, 425(2), 443–449. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.121

Baker, M. L., & Cantley, L. G. (2025). Adding insult to injury: The spectrum of tubulointerstitial responses in acute kidney injury. The Journal of Clinical Investigation, 135(6), e188358. https://doi.org/10.1172/JCI188358

Basile, D. P., Donohoe, D., Roethe, K., & Osborn, J. L. (2001). Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 281(5), F887–F899. https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.281.5.F887

Basile, D. P., Donohoe, D. L., Roethe, K., & Mattson, D. L. (2003). Chronic renal hypoxia after acute ischemic injury: Effects of L-arginine on hypoxia and secondary damage. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 284(2), F338–F348. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00169.2002

Bidani, A. K., Polichnowski, A. J., Loutzenhiser, R., & Griffin, K. A. (2013). Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 22(1), 1–9. https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32835b36c1

Chang-Panesso, M., & Humphreys, B. D. (2017). Cellular plasticity in kidney injury and repair. Nature Reviews Nephrology, 13(1), 39–46. https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.169

Dong, Y., Zhang, Q., Wen, J., Chen, T., He, L., Wang, Y., Yin, J., Wu, R., Xue, R., Li, S., Fan, Y., & Wang, N. (2019). Ischemic duration

and frequency determines AKI-to-CKD progression monitored by dynamic changes of tubular biomarkers in IRI mice. Frontiers in Physiology, 10, 153. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00153

Ferenbach, D. A., & Bonventre, J. V. (2015). Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. Nature Reviews Nephrology, 11(5), 264–276. https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.3

Gerhardt, L. M. S., Liu, J., Koppitch, K., Cippà, P. E., & McMahon, A. P. (2021). Single-nuclear transcriptomics reveals diversity of proximal tubule cell states in a dynamic response to acute kidney injury. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 118(27), e2026684118. https://doi.org/10.1073/pnas.2026684118

Humphreys, B. D. (2018). Mechanisms of renal fibrosis. Annual Review of Physiology, 80, 309–326. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034227

Humphreys, B. D., Lin, S.-L., Kobayashi, A., Hudson, T. E., Nowlin, B. T., Bonventre, J. V., Valerius, M. T., McMahon, A. P., & Duffield, J. S. (2010). Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. The American Journal of Pathology, 176(1), 85–97. https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090517

Jiang, W., Tang, T.-T., Zhang, Y.-L., Li, Z.-L., Wen, Y., Yang, Q., Fu, Y.-Q., Song, J., Wu, Q.-L., Wu, M., Wang, B., Liu, B.-C., & Lv, L.-L. (2024). CD8 T cells induce the peritubular capillary rarefaction during AKI to CKD transition. International Journal of Biological Sciences, 20(8), 2980–2993. https://doi.org/10.7150/ijbs.96812

Kirita, Y., Wu, H., Uchimura, K., Wilson, P. C., & Humphreys, B. D. (2020). Cell profiling of mouse acute kidney injury reveals conserved cellular responses to injury. Proceedings of the National

Academy of Sciences of the United States of America, 117(27), 15874–15883. https://doi.org/10.1073/pnas.2005477117

Kumaş, M., Eşrefoğlu, M., Karataş, E., Duymaç, N., Kanbay, S., Ergün, İ. S., Üyüklü, M., & Koçyiğit, A. (2019). Investigation of dose-dependent effects of berberine against renal ischemia/reperfusion injury in experimental diabetic rats. Nefrología (English Edition), 39(4), 411–423. https://doi.org/10.1016/j.nefroe.2019.08.002

Kurzhagen, J. T., Dellepiane, S., Cantaluppi, V., & Rabb, H. (2020). AKI: An increasingly recognized risk factor for CKD development and progression. Journal of Nephrology, 33(6), 1171–1187. https://doi.org/10.1007/s40620-020-00793-2

Le Clef, N., Verhulst, A., D'Haese, P. C., & Vervaet, B. A. (2016). Unilateral renal ischemia-reperfusion as a robust model for acute to chronic kidney injury in mice. PLOS ONE, 11(3), e0152153. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152153

Lee, K., Jang, H. R., & Rabb, H. (2024). Lymphocytes and innate immune cells in acute kidney injury and repair. Nature Reviews Nephrology, 20(12), 789–805. https://doi.org/10.1038/s41581-024-00875-5

Meng, X.-M., Nikolic-Paterson, D. J., & Lan, H. Y. (2016). TGF-β: The master regulator of fibrosis. Nature Reviews Nephrology, 12(6), 325–338. https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.48

Picken, M., Long, J., Williamson, G. A., & Polichnowski, A. J. (2016). Progression of chronic kidney disease after acute kidney injury: Role of self-perpetuating versus hemodynamic-induced fibrosis. Hypertension, 68(4), 921–928. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07749

Polichnowski, A. J., Griffin, K. A., Licea-Vargas, H., Lan, R., Picken, M. M., Long, J., Williamson, G. A., & Bidani, A. K. (2020). Pathophysiology of unilateral ischemia-reperfusion injury: Importance of renal counterbalance and implications for the AKI-CKD transition. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 318(5), F1086–F1099. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00590.2019

Ren, Z., Shao, F., Chen, S., Sun, Y., Ding, Z., Dong, L., Zhang, J., & Zang, Y. (2025). Contribution of alterations in peritubular capillary density and microcirculation to the progression of tubular injury and kidney fibrosis. The Journal of Pathology, 266(1), 95–108. https://doi.org/10.1002/path.6414

Tanaka, S., Tanaka, T., & Nangaku, M. (2014). Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 307(11), F1187–F1195. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00425.2014

Tanaka, T. (2017). A mechanistic link between renal ischemia and fibrosis. Medical Molecular Morphology, 50(1), 1–8. https://doi.org/10.1007/s00795-016-0146-3

Venkatachalam, M. A., Weinberg, J. M., Kriz, W., & Bidani, A. K. (2015). Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. Journal of the American Society of Nephrology, 26(8), 1765–1776. https://doi.org/10.1681/ASN.2015010006

Wei, J., Zhang, J., Wang, L., Cha, B. J., Jiang, S., & Liu, R. (2018). A new low-nephron CKD model with hypertension, progressive decline of renal function, and enhanced inflammation in C57BL/6 mice. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 314(5), F1008–F1019. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00574.2017

Xiao, L., Zhou, D., Tan, R. J., Fu, H., Zhou, L., Hou, F. F., & Liu, Y. (2016). Sustained activation of Wnt/β-catenin signaling drives AKI to CKD progression. Journal of the American Society of

Nephrology, 27(6), 1727–1740. https://doi.org/10.1681/ASN.2015040449

Yang, B., Lan, S., Dieudé, M., Sabo-Vatasescu, J.-P., Karakeussian-Rimbaud, A., Turgeon, J., Qi, S., Gunaratnam, L., Patey, N., Hébert, M.-J., & Cybulsky, A. V. (2018). Caspase-3 is a pivotal regulator of microvascular rarefaction and renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury. Journal of the American Society of Nephrology, 29(7), 1900–1916. https://doi.org/10.1681/ASN.2017050581

Yang, F., Zhu, B., Ozols, E., Bai, H., Jiang, M., Ma, F. Y., Nikolic-Paterson, D. J., & Jiang, X. (2024). A gradient model of renal ischemia reperfusion injury to investigate renal interstitial fibrosis. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 38, 1–12. https://doi.org/10.1177/03946320241288426

Yang, L., Besschetnova, T. Y., Brooks, C. R., Shah, J. V., & Bonventre, J. V. (2010). Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. Nature Medicine, 16(5), 535–543. https://doi.org/10.1038/nm.2144

Yu, S. M.-W., & Bonventre, J. V. (2020). Acute kidney injury and maladaptive tubular repair leading to renal fibrosis. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 29(3), 310–318. https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000605

BÖLÜM 4

PATOLOJİK SÜREÇLER VE TANISAL PERSPEKTİFLER IŞIĞINDA NEKROPTOZUN BÜTÜNCÜL ANALİZİ

Doç. Dr. ERHAN ŞENSOY[1]

1. GİRİŞ

Organizmanın homeostazını korumaya yönelik temel biyolojik süreçlerden birisi olan hücre ölümü, farklı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Hücre ölümü geleneksel olarak, apoptoz ve nekroz olarak ikiye ayrılır. Apoptoz enerji gerektiren, programlanmış ve kontrollü bir hücre ölümü olarak bilinirken, nekroz ise patolojik koşullarda gerçekleşen düzensiz ve inflamatuvar bir süreçtir (Zhivotovsky, 2004). Son yıllarda tanımlanan nekroptoz; bu iki mekanizmanın arasında yer alan, programlanmış ve inflamatuvar özellikler taşıyan özel bir hücre ölümü biçimidir (Linkermann ve Green, 2014; Pasparakis ve Vandenabeele, 2015). RIPK1 (Receptor-Interacting Protein Kinase 1), RIPK3 (Receptor-Interacting Serine/Threonine-Protein Kinase 3**)** ve MLKL (Mixed Lineage Kinase Domain-Like Pseudokinase) proteinleri üzerinden gerçekleşen nekroptoz sürecinde; RIPK1 ve RIPK3 arasındaki

[1] Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Yunus Emre Kampüsü, KARAMAN. ORCID: 0000-0003-2989-459X

etkileşim, nekrozom isimli protein kompleksinin oluşumunu tetikler. Bu durum MLKL'nin fosforilasyonu ile hücresel membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Bu süreçte, sitoplazmik ve nükleer içeriklerin ekstrasellüler alana salınması gerçekleşir ve sonuçta lokal inflamasyon tetiklenerek patolojik doku hasarı meydana gelir (Newton ve Manning, 2016). Bu yönüyle nekroptoz, bir hücresel ölüm biçimi olmasının yanında, patolojik süreçlerin tetikleyicisi olarak da önemli bir görev alır.

Nekroptotik hücreler histolojik açıdan, klasik apoptoz ve nekrozdan farklı özellikler gösterir. Bunlardan bazıları; sitoplazmik şişme, organel bozulması, eozinofilik boyanma ve düzensiz nükleer yapılar bulunmasıdır. Modern histolojik analizlerde nekroptozun varlığı; Hematoksilen-Eosin (H&E) boyamalar ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak RIPK3 ve fosforile MLKL ekspresyonu ile doğrulanabilir (Vanden Berghe et al., 2014). Bu histolojik ve moleküler belirteçler sayesinde nekroptozun organ ve dokulardaki etkileri nicel ve nitel olarak değerlendirilebilir. Çeşitli patolojik durumlarda kritik bir rol oynadığı bilinen nekroptozun etkilerine, özellikle nörodejeneratif hastalıklar, akut organ hasarı, kardiyovasküler bozukluklar, inflamatuvar ve viral enfeksiyonlar ve kanser modelleriyle yürütülen çalışmalarda sıkça yer verilmiştir (Najafov ve ark., 2017). Enfeksiyon modellerinde patojen yanıtı destekler ve doku inflamasyonunu şekillendirebilir. Kanser sürecinde ise, hem tümör baskılayıcı hem de destekleyici görevler üstlenerek tümör mikroçevresini değiştirebilir (Gong ve ark., 2019).

Nekroptozun tanısal ve araştırma amaçlı kullanımı günümüzde giderek artmaktadır. Histolojik ve moleküler belirteçler kullanılarak, nekroptoz varlığı ve şiddeti farklı hastalık modellerinde nicel olarak ölçülebildiği gibi doku hasarı, inflamasyon ve terapötik müdahalelerin etkinliği konularında sağlıklı değerlendirmeler yapılabilir. Bunlara ilave olarak; RIPK1, RIPK3 ve MLKL'i

hedefleyen farmakolojik inhibitörler ve genetik modifikasyonlar, nekroptozun patolojik süreçlerdeki benzersiz rolünü anlamada etkilidir. Ayrıca bu süreç potansiyel terapötik stratejilerin geliştirilmesinde de kritik bir yöntem olarak kullanılır. Bu sayede, temel bilimsel araştırmalara ve translasyonel/klinik uygulamalara yönelik çalışmalara yönelik güçlü temeller oluşturulabilir (Sprooten ve ark., 2020). Sunulan çalışmanın amacı; nekroptozun patolojik rollerini, farklı sistemlerdeki etkilerini ve tanısal araştırmalardaki kullanımını, histolojik ve moleküler belirteçlerini kapsamlı bir şekilde incelemektir.

2. ARAŞTIRMA

Nekroptoz, doku hasarına ve birden fazla organ sisteminde hastalık ilerlemesine katkıda bulunan, düzenlenmiş bir hücre ölümü biçimi olarak giderek daha fazla kabul görmektedir. RIPK1–RIPK3–MLKL sinyal ekseninin aktivasyonu yoluyla, nekroptotik hücre ölümü, membran bozulmasını ve hasarla ilişkili moleküler paternlerin salınımını teşvik ederek, yerel inflamatuar yanıtları güçlendirir. Patolojik belirtileri doku tipine ve hastalık bağlamına göre değişmekle birlikte, giderek artan kanıtlar nekroptozu nörodejeneratif, kardiyovasküler, renal, hepatik, pulmoner, gastrointestinal, enfeksiyöz ve neoplastik bozukluklarla ilişkilendirmektedir. Nekroptozun farklı organ sistemlerindeki başlıca patofizyolojik rolleri, karakteristik histopatolojik özellikleri, moleküler belirteçleri ve klinik veya deneysel etkileri Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

2.1. Enfeksiyon ve İnflamasyon

Enfeksiyon sırasında nekroptoz, patojen çoğalmasını sınırladığı gibi aşırı inflamasyonu da tetikler.

Histolojik bulgular: Membran bütünlüğünün bozulması ve hücre şişmesi, sitoplazmik vakuolizasyon, organel yapısında düzensizlik ve eozinofilik artış en belirgin bulgulardır.

Moleküler belirteçler: Enfekte dokularda nekroptozun spesifik göstergesi RIPK3 ve fosforile MLKL ekspresyonudur. Viral enfeksiyonlarda TLR3/4 sinyalleri ve RIPK3/MLKL aktivasyonu tetiklenir.

Histolojik olarak karaciğerde viral hepatitte portal alan inflamasyonu, nekroptotik hepatositler ve sinüzoid genişleme gözlenirken; viral miyokardit modellerinde kardiyomiyosit şişmesi, nekroptoz ve fokal nekrotik alanlar ile karakterizedir (Nailwal ve Chan, 2019).

2.2. Kanser

Kanser biyolojisinde nekroptoz; tümör baskılayıcı ve tümör destekleyici mekanizmalar olmak üzere çift yönlü role sahiptir

Tümör baskılayıcı etkiler: Nekroptotik hücre ölümü, tümör hücrelerinin eleminasyonunu sağlar. Histolojik olarak nekrotik alanlar ve tümör çevresinde inflamatuvar infiltrasyon artar.

Tümör destekleyici etkiler: Nekroptozun tetiklediği inflamasyon nedeniyle, kemokin ve sitokin üretimini artar ve tümör mikroçevresini modüle eder. Bu süreç metastatik potansiyelin artmasında ve immün kaçış mekanizmalarında rol oynar.

Moleküler ve histolojik kanıtlar: Fosforile MLKL ve RIPK3 ekspresyonu tümör hücrelerinde artar. Tümör stroma ve çevresindeki inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir (Zhu ve ark., 2019).

2.3. Nörodejeneratif Hastalıklar

Kronik inflamasyonla karakterize edilen ve nöronal kaybın ileri olduğu hastalıklara nörodejeneratif hastalıklar adı verilir. Nekroptoz, bu hastalıklarda nöron ölümünü tetiklediği gibi inflamatuvar mikroçevreyi de güçlendirir (Zhang ve ark., 2017).

Histolojik bulgular: Nöronlarda belirgin şişme ve eozinofilik boyanan sitoplazma, sitoplazmik vakuolizasyon ve organel bozulması görülür.

Nükleer düzensizlik: Hem kromatin dağınıklığı, hem de pyknoz ve karyoreksis düzensiz dağılımı gerçekleşir. Mikroglial hücrelerde aktivasyon ve astrosit proliferasyonun yanı sıra, çevresel inflamasyonda da artış meydana gelir.

Moleküler kanıtlar: Nekroptozun aktivitesi RIPK3 ve fosforile MLKL'in ekspresyon artışıyla histolojik olarak doğrulanır. Kaspaz-8 inhibisyonu ile RIPK1/RIPK3 yolak aktivasyonu daha da belirginleşir.

Klinik ve deneysel bulgular: Alzheimer ve Parkinson modellerinde nekroptoz inhibitörleri nöronal kaybı azalttığı gibi inflamasyonu da sınırlar.

2.4 Kardiyovasküler Hastalıklar

Nekroptoz, miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarında, kardiyomiyosit kaybının ana mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir.

Histolojik bulgular: Kardiyomiyositlerde şişme, eozinofilik boyanan sitoplazma, membran düzensizliğinin yanı sıra interstisyel inflamasyon ve mononükleer hücre birikimi görülür. Ayrıca miyofibril bozulması ve fokal nekrotik alanların oluşması diğer histolojik bulgular arasındadır.

Moleküler bulgular: Fosforile MLKL ekspresyonun ve RIPK3 aktivasyonu artması en önemli moleküler bulgular arasında yer alır

Deneysel ve klinik perspektif: RIPK1/RIPK3 inhibitörleri ile yapılan ön çalışmalar, Nekroptozun reperfüzyon sonrası miyokard hasarını azalttığına işaret etmektedir (Zhe-Wei ve ark., 2018).

2.5. Böbrek ve Karaciğer Hastalıkları

Akut böbrek yetmezliği modellerinde tubüler epitelde nekroptoz, şişme, vakuolizasyon ve fokal nekrotik alanlar belirgindir. Glomerüller genellikle korunmasına karşın, interstisyel inflamasyonda artış gerçekleşir (Belavgeni ve ark., 2020). Karaciğerde ise; hepatositlerde fokal nekroz, portal inflamasyon ve sinüzoid genişleme gözlenir. Fosforile MLKL ekspresyonu nekroptotik hücrelerin varlığını doğrulayan diğer bir parametredir (Tayir ve ark., 2025).

2.6 Akciğer ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Pulmoner inflamasyon modellerinde alveolar epitelde nekroptoz, alveolar duvar kalınlaşması ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu belirgindir (Sauler ve ark., 2019). Gastrointestinal sistemde ise; intestinal epitel hücrelerinde nekroptoz, mukozal hasar ve villus yapısında bozulmalar belirgindir. Ayrıca, sitoplazmik şişme, eozinofilik artış ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir (Patankar ve ark., 2023).

2.7. Nekroptozun Klinik Önemi

Nekroptoz, temel bilim ve klinik araştırmalarda giderek artan bir öneme sahiptir. Nekroptozun apoptozdan temel farkı; inflamatuvar bir hücre ölümü biçimi sunması, membran bütünlüğünün kaybolması ve sitoplazmik içeriğin ekstrasellüler alana salınmasıdır. Ayrıca, çevresel dokuda belirgin inflamasyon ve organ disfonksiyonuna yol açması da diğer önemli farkları arasında yer alır. Bu özellikler nedeniyle, nekroptoz deneysel modellerde ve klinik araştırmalarda önemli bir yere sahiptir (Khoury ve ark., 2020).

Tablo 2.1. *Farklı organ sistemlerinde nekroptozun patofizyolojik rolleri, histopatolojik bulguları, moleküler belirteçleri ve klinik/deneysel yansımaları*

Organ / Sistem	Nekroptozun Patofizyolojik Rolü	Temel Histopatolojik Bulgular	Temel Moleküler Belirteçler	Klinik / Deneysel Yansımalar	Temel Kaynaklar
Beyin (Nörodejeneratif hastalıklar)	Nöronal kaybı artırır ve nöroinflamatuvar yanıtları şiddetlendirerek ilerleyici nöronal hasara katkıda bulunur	Nöronal şişme, eozinofilik sitoplazma, sitoplazmik vakuolizasyon, nükleer düzensizlikler ve eşlik eden mikroglial aktivasyon	↑ RIPK1, RIPK3 ve fosforile MLKL (p-MLKL)	Nekroptotik sinyal yolunun Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının progresyonuna rol oynadığı bildirilmiştir; farmakolojik veya genetik inhibisyon nöronal hasarı azaltabilir	Zhang ve ark., 2017
Kalp (Kardiyovasküler sistem)	İskemi-reperfüzyon hasarı sırasında kardiyomiyosit ölümünü aracılık eder ve olumsuz kardiyak yeniden yapılanmaya katkıda bulunur	Kardiyomiyosit şişmesi, sitoplazmik eozinofili, miyofibrillerde bozulma, fokal nekroz ve interstisyel inflamatuvar infiltrasyon	↑ RIPK1/RIPK3 sinyalizasyonu ve p-MLKL	Nekroptotik sinyal yolunun hedeflenmesi, deneysel modellerde miyokardiyal hasarı azaltabilir ve kardiyak fonksiyonun korunmasına katkı sağlayabilir	Shi ve ark., 2018
Böbrek (Renal sistem)	Tübüler epitel hücre ölümüne, nefron	Tübüler epitel hücrelerinde şişme,	↑ RIPK1, RIPK3 ve p-MLKL	Nekroptozun inhibisyonu, deneysel modellerde	Belavgeni ve ark., 2020

Organ / Sistem	Nekroptozun Patofizyolojik Rolü	Temel Histopatolojik Bulgular	Temel Moleküler Belirteçler	Klinik / Deneysel Yansımalar	Temel Kaynaklar
	kaybına ve akut böbrek hasarına katkıda bulunur	sitoplazmik vakuolizasyon, tübüler nekroz ve interstisyel inflamatuvar değişiklikler		akut tübüler hasarı azaltabilir ve renal fonksiyonun korunmasını sağlayabilir	
Karaciğer (Hepatik sistem)	Hepatosit hasarı, inflamatuvar sinyalizasyon ve hastalık progresyonuna katkıda bulunur; etkileri hastalığın bağlamına bağlı olarak değişebilir	Hepatoselüler nekroz, inflamatuvar infiltrasyon, sinüzoidal değişiklikler ve doku yeniden yapılanması	RIPK1/RIPK3/MLKL yolakları, özellikle p-MLKL	Nekroptoz, karaciğer hastalıklarında ve karaciğer kanserinde bağlama bağımlı roller üstlenebilir; tümör gelişimini, tedavi direncini ve tümör mikroçevresini etkileyebilir	Tayir ve ark., 2025
Akciğer (Solunum sistemi)	Epitel hücre ölümünü ve inflamatuvar yanıtları artırarak akut ve kronik pulmoner hasara katkıda bulunur	Alveoler epitel hasarı, alveol duvarında kalınlaşma, nekrotik epitel hücreleri ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu	↑ RIPK3 ve p-MLKL	Nekroptoz, akut akciğer hasarı ve inflamatuvar pulmoner hastalıklarda rol oynar ve potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir	Sauler ve ark., 2019

Organ / Sistem	Nekroptozun Patofizyolojik Rolü	Temel Histopatolojik Bulgular	Temel Moleküler Belirteçler	Klinik / Deneysel Yansımalar	Temel Kaynaklar
Gastrointestinal sistem	Epitel bütünlüğünü bozar ve mukozal bariyer fonksiyonunu zayıflatarak intestinal inflamasyonu artırır	Epitel hücre hasarı, villus yapısında bozulmalar, mukozal hasar, epitel hücrelerinde şişme ve inflamatuvar infiltrasyon	↑ RIPK1/RIPK3/MLKL sinyalizasyonu ve p-MLKL	Nekroptoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve diğer intestinal epitel hasarı durumlarıyla ilişkilidir; yolak inhibisyonu bariyer bütünlüğünü koruyabilir	Patankar ve ark., 2023
Kanser (Tümör mikroçevresi)	Bağlama bağımlı çift yönlü etki gösterir: inflamatuvar hücre ölümü yoluyla tümör baskılanmasına katkıda bulunabilirken, inflamasyon ve tümör mikroçevresindeki yeniden yapılanma yoluyla tümör progresyonunu da destekleyebilir	Nekrotik tümör alanları, inflamatuvar stromal infiltrasyon, doku yıkımı ve tümörle ilişkili inflamatuvar değişiklikler	RIPK1, RIPK3 ve p-MLKL	Tümör immünitesini, metastazı, tedavi direncini ve immün gözetimi etkileyebilir; bu nedenle potansiyel ancak bağlama bağımlı bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir	Zhu ve ark., 2019

Organ / Sistem	Nekroptozun Patofizyolojik Rolü	Temel Histopatolojik Bulgular	Temel Moleküler Belirteçler	Klinik / Deneysel Yansımalar	Temel Kaynaklar
Enfeksiyöz hastalıklar	Hücre içi patojenlerin çoğalmasını sınırlayabilir ancak doku inflamasyonunu ve immünopatolojiyi artırabilir	Hücre membranında bütünlük kaybı, hücresel şişme, organel hasarı, sitoplazmik parçalanma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu	RIPK3 ve p-MLKL	Nekroptoz, viral enfeksiyonlara karşı konak savunmasına katkıda bulunurken inflamatuvar doku hasarını da artırabilir; viral hepatit ve diğer sistemik enfeksiyonlarda önem taşır	Nailwal ve Chan, 2019

2.8. Tanısal Araştırmalarda Kullanımı ve Önemi

Histolojik ve moleküler belirteçler: Nekroptotik hücrelerin güvenilir biyobelirteçleri arasında RIPK3 ve fosforile MLKL gelmektedir. H&E ile yapılan temel morfolojik incelemelerde, hücre şişmesi, eozinofilik boyanma ve düzensiz nükleer değişiklikler dikkati çeker. Immünohistokimyasal teknikler de, nekroptozu spesifik olarak doğrulamak için tercih edilen yöntemlerdir.

Histomorfometrik analiz: Dokudaki nekroptoz şiddetini objektif olarak değerlendirebilmek için kullanılan nicel parametrelerden bazıları; hücresel çap, nekrotik alan yüzdesi, inflamatuvar hücre yoğunluğu ve organel bütünlüğüdür. Bu sayede, deneysel modellerin standardizasyonunu sağlandığı gibi terapötik müdahalelerin etkinliği de karşılaştırılabilir.

Deneysel modeller: Nekroptoz, doku hasarında spesifik bir role sahiptir. Örneğin, akut böbrek yetmezliğinde, tubüler epitel hücre kaybı ve interstisyel inflamasyon önemli ölçüde azalır (You ve Han, 2024)

2.9. Terapötik Hedefler ve Farmakolojik Modülasyon

RIPK1 ve RIPK3 inhibitörleri: Bu inhibitörler; viral enfeksiyonlar, miyokardiyal reperfüzyon hasarı ve nörodejeneratif hastalık durumlarında nekroptotik hücre ölümü ve inflamasyonu azaltır. RIPK1 inhibitörlerinin kardiyak miyofibril bozulmasını sınırladığı ve inflamatuvar sitokin üretimini düşürdüğü bildirilmiştir (Zhou ve ark., 2024).

MLKL modülasyonu: Fosforile MLKL'in inhibisyonu, hücre membranının bozulmasını engeller. Bu durum inflamatuvar sitokin salınımını azaltır. Bu yöntem başta kardiyak ve renal dokular olmak üzere koruma çalışmalarında umut verici sonuçlar sunmaktadır.

Kombinasyon terapileri: Apoptoz ve nekroptoz yolaklarını eş zamanlı hedefleyen tedavilerin amacı, tümör hücre ölümünü artırmak ve immün mikroçevreyi kontrol altında tutmaktır. Bu yöntem, kemoterapi ve immünoterapi ile kombine uygulandığı zaman daha etkili olabilir.

2.10. Klinik Uygulama Potansiyeli

Nekroptozun klinik önemi dejeneratif, inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda daha çok belirgindir (Meier ve ark., 2024).

Nörodejeneratif hastalıklar: Nekroptoz inhibitörleri Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklarda nöronal kaybı sınırlandırarak inflamatuvar sitokin düzeylerini düşürür ve mikroglial aktivasyonu azaltır. Bu durum histolojik açıdan değerlendirildiğinde, nöronlarda şişmeye ve sitoplazmik değişikliklerde azalmaya neden olur.

Kardiyovasküler hastalıklar: Nekroptoz modülasyonu, reperfüzyon hasarında kardiyak fonksiyonu korur. Bu durum, fokal nekrotik alanların ve inflamatuvar infiltrasyonun azalmasına yol açarken, miyofibril organizasyonu kısmen korunmuş olur.

Akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı: Nekroptoz inhibitörleri, tubüler epitel ve hepatositlerde nekrotik alanların azalmasına, interstisyel inflamasyonun ve sitokin üretiminin sınırlanmasına yardımcı olur. Bu sayede, organ fonksiyonu korunarak iyileşme süreci hızlanır.

Kanser: Nekroptoz manipüle edilerek, tümör hücre ölümünde artış sağlanır. Bu durum immün yanıtı modüle ederek kemoterapinin veya immünoterapinin daha etkin olmasını sağalayabilir. Histolojik değerlendirmede nekrotik alanlarda artış gözlenir.

2.11. Translasyonel Araştırmalar ve Gelecek Perspektifi

Biyobelirteç geliştirme: Klinik tanı ve hastalık progresyonunun izlenmesinde nekroptozun histolojik ve moleküler belirteçleri kullanılabilir. İnflamatuvar hastalıklarda ise Fosforile MLKL ve RIPK3 potansiyel prognostik göstergeler olarak değerlendirilir (Mei ve ark., 2024).

Kişiye özel tedaviler: Bireyselleştirilmiş terapötik yaklaşımların planlanmasına nekroptoz aktivitesinin doku örneklerinde belirlenmesi önemli bir yardımcı etken olarak kabul edilmektedir. Yüksek oranda nekroptoz aktivesine sahip hastalarda, RIPK1 inhibitörleri öncelikli tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir.

Kombine analiz teknikleri: Nekroptozun organ ve sistemlerdeki etkilerini daha hassas bir şekilde ortaya koyabilmek için histolojik, moleküler ve görüntüleme yöntemleri kombine bir şekilde kullanılabilir. Bu entegrasyon, klinik araştırmalarda etkinlik ve güvenilirlik bakımından önemli avantajlar sağlamaktadır.

Farmakolojik geliştirme: Kardiyak, renal ve nörolojik doku koruyucu ajanlar, nekroptoz yolaklarını hedefleyen yeni moleküller olarak bilinirler. Söz konusu stratejiler, klinik denemelerde de başarıyla uygulanabilir.

3. SONUÇ

Apoptoz ve nekrozdan farklı olarak nekroptoz; programlanmış ve inflamatuvar özelliklere sahip özgün bir hücre ölümü mekanizmasıdır. Histolojik açıdan hücre şişmesi, sitoplazmik vakuolizasyon, eozinofilik boyanma ve düzensiz nükleer değişikliklerle karakterize edilir. Moleküler düzeyde ise RIPK1, RIPK3 ve fosforile MLKL nekroptozun temel belirteçleri arasında yer alır. Nekroptoz; farklı organ sistemlerinde ve patolojik süreçlerde, inflamasyon ve doku hasarının önemli bir belirleyicisidir. Sonuç olarak, nekroptozun detaylı histolojik ve moleküler analizi, temel bilimler ve klinik araştırmalar için vazgeçilmez bir araçtır. Gelecek çalışmalarda, nekroptozun farklı doku ve organlardaki rolünün daha ayrıntılı incelenmesi, inflamatuvar ve dejeneratif hastalıklarda klinik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayacak, aynı zamanda kişiye özel terapötik yaklaşımların geliştirilmesine önemli katkılar sağlaması muhtemeldir.

4. KAYNAKLAR

Belavgeni, A., Meyer, C., Stumpf, J., Hugo, C., & Linkermann, A. (2020). Ferroptosis and necroptosis in the kidney. *Cell chemical biology*, *27*(4), 448-462.

Berghe, T. V., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., Walczak, H., & Vandenabeele, P. (2014). Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nature reviews Molecular cell biology*, *15*(2), 135-147.

Gong, Y., Fan, Z., Luo, G., Yang, C., Huang, Q., Fan, K., ... & Liu, C. (2019). The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Molecular cancer*, *18*(1), 100.

Khoury, M. K., Gupta, K., Franco, S. R., & Liu, B. (2020). Necroptosis in the pathophysiology of disease. *The American journal of pathology*, *190*(2), 272-285.

Linkermann, A., & Green, D. R. (2014). Necroptosis. *New England Journal of Medicine*, *370*(5), 455-465.

Mei, X., Zhang, Y., Wang, S., Wang, H., Chen, R., Ma, K., ... & Zhang, Z. (2024). Necroptosis in pneumonia: therapeutic strategies and future perspectives. *Viruses*, *16*(1), 94.

Meier, P., Legrand, A. J., Adam, D., & Silke, J. (2024). Immunogenic cell death in cancer: targeting necroptosis to induce antitumour immunity. *Nature Reviews Cancer*, *24*(5), 299-315.

Nailwal, H., & Chan, F. K. M. (2019). Necroptosis in anti-viral inflammation. *Cell Death & Differentiation*, *26*(1), 4-13.

Najafov, A., Chen, H., & Yuan, J. (2017). Necroptosis and cancer. *Trends in cancer*, *3*(4), 294-301.

Newton, K., & Manning, G. (2016). Necroptosis and inflammation. *Annual review of biochemistry*, *85*, 743-763.

Pasparakis, M., & Vandenabeele, P. (2015). Necroptosis and its role in inflammation. *Nature*, *517*(7534), 311-320.

Patankar, J. V., Bubeck, M., Acera, M. G., & Becker, C. (2023). Breaking bad: necroptosis in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1203903.

Sauler, M., Bazan, I. S., & Lee, P. J. (2019). Cell death in the lung: the apoptosis–necroptosis axis. *Annual review of physiology*, *81*(1), 375-402.

Shi ZW, Ge LS, Li YC. (2018). The role of necroptosis in cardiovascular disease. *Front Pharmacol.* 9,721. doi:10.3389/fphar.2018.00721.

Sprooten, J., De Wijngaert, P., Vanmeerbeek, I., Martin, S., Vangheluwe, P., Schlenner, S., ... & Garg, A. D. (2020). Necroptosis in immuno-oncology and cancer immunotherapy. *Cells*, *9*(8), 1823.

Tayir, M., Wang, Y. W., Chu, T., Wang, X. L., Fan, Y. Q., Cao, L., ... & Wu, D. D. (2025). The function of necroptosis in liver cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1871*(6), 167828.

You, H., & Han, W. (2024). Identification of necroptosis-related diagnostic biomarkers in coronary heart disease. *Heliyon*, *10*(9).

Zhang, S., Tang, M. B., Luo, H. Y., Shi, C. H., & Xu, Y. M. (2017). Necroptosis in neurodegenerative diseases: a potential therapeutic target. *Cell death & disease*, *8*(6), e2905-e2905.

Zhe-Wei, S., Li-Sha, G., & Yue-Chun, L. (2018). The role of necroptosis in cardiovascular disease. *Frontiers in pharmacology*, *9*, 721.

Zhivotovsky, B. (2004). Apoptosis, necrosis and between. *Cell cycle*, *3*(1), 63-65.

Zhou, Y., Cai, Z., Zhai, Y., Yu, J., He, Q., He, Y., ... & Cai, Z. (2024). Necroptosis inhibitors: mechanisms of action and therapeutic potential. *Apoptosis*, *29*(1), 22-44.

Zhu, F., Zhang, W., Yang, T., & He, S. D. (2019). Complex roles of necroptosis in cancer. *Journal of Zhejiang University-Science B*, *20*(5), 399-413.


BİDGE