

İlaç Araştırmadan Teşhise Klinikte Önemli Enzimler

Editör:

Yasemin Gülgün İŞGÖR



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şhitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

İlaç Araştırmadan Teşhise Klinikte Önemli Enzimler

Editor: Yasemin Gülğün İŞGÖR

Language: Turkish

Publication Date: 2025

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-625-5757-01-2

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub887>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>. This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

İşgör, Y. G. (ed) (2025). *İlaç Araştırmadan Teşhise Klinikte Önemli Enzimler*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub887>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>



Ön Söz

Enzimler, insan sağılığını koruma, hastalık sebeplerini açıklama ve tedavi geliştirme araştırmalarında en çok çalışılan biyomoleküller olmuştur. Bunun sebebi canlının yaşamsal faaliyetlerini sürdürmesini sağlayan temel mekanizmalar enzimlerin katalizliğinde gerçekleşmesidir. Tarihsel süreçte keşfedildikleri günden bugüne insanlık tarihinde sağılık açısından en önemli kazanım olmaları, bu kritik biyomolekülleri araştıran bilim insanlarına Nobel ödülleri kazandırmıştır. Bugün için hastalık teşhisinden prognozuna ve terapötik geliştirmeye kadar her aşamada enzimler doğrudan veya dolaylı olarak yaşantımızın önemli bir parçasıdır. Bu kitapta özellikle klinik rolleri dikkate alındığında, önemli organların teşhis ve tedavisinde güncel enzim odaklı yaklaşımlar ele alınmıştır.

İçindekiler

Ön Söz

iii

Bölüm 1

Temel Araştırmalardan Sağlık Bilimlerine Enzimlerin kısa tarihçesi	1
<i>Yasemin Gülgün İşgör</i>	

Bölüm 2

Klinik Belirteç Olarak Kardiyak Enzimler	15
<i>Özlem Doğan</i>	

Bölüm 3

Böbrek Hasarlarında Yeni Bir Belirteç Olarak Glutasyon Transferazlar	33
<i>Belgin İşgör</i>	

Bölüm 4

İnflamatuar Süreçlerde Enzimler ve Omega-3'ün Terapötik Potansiyeli	47
<i>Yeliz Vergi</i>	

Bölüm 5

Enzim bazlı Antibiyotikler ve Kişiselleştirilmiş Tıbbı Yeni Yaklaşımlar	73
<i>Zeynep Tekbaş</i>	
<i>Duygu Öcal</i>	

Bölüm 6

Fenilketonüride Enzim Temelli Tanı Yaklaşımları ve Beslenme Tedavisi	89
<i>Gül Eda Kılınç</i>	

Bölüm 7

Anti-Nöbet İlaçlar ve Karaciğer Enzimleri: Klinik Önemi ve Etkileşimleri 105

Berna Alkan

Bölüm 8

İlaç araştırmada Enzimler: Klinik Açıdan Önemli Kinaz İnhibitörleri 115

Yasemin Gülgün İşgör

Belgin Sultan İşgör

Temel Araştırmalardan Sağlık Bilimlerine Enzimlerin kısa tarihçesi

Yasemin Gülgün İşgör¹

Özet

Canlının yaşamsal faaliyetlerini sürdürmesi için önemli temel mekanizmalar incelendiğinde, protein biyomlekül ailesinden enzimlerin kritik rolleri olduğu bulunmuştur. Temel canlılık fonksiyonlarından teşhis, tedavi araçları ve tedavi geliştirme, terapötiklerin etkinliği ve toksisitelerinin belirlenmesi, temizlik ürünleri ve kozmetik üretimi açısından endüstriyel ürün geliştirme gibi pek çok alan enzimler günümüzün en önemli biyomolekölüdür. Organik kimyadan biyokimya alanının doğuşunda özellikle enzimlerin rolü büyüktür. Enzimlerin ilk bulunuşundan sınıflandırılışına, biyokimyanın gelişimiyle genetik, fizik ve kimyanın bir disiplinler arası bileşimi olarak moleküler biyoloji alanı kurulmuştur. Enzimlerin kritik rolü bu yeni alanda da kendisini göstermiştir. Bilgisayar teknolojisinin gelişmesiyle önemli bir alan olarak programcılık öne çıkmış, veri toplama, işleme ve madenciliği konularının gelişimi beraberinde biyoenformatik alanı ortaya kurulmuştur. Günümüzde enzim odaklı çalışmalarda tüm bu alanların biyoenformatik katkısıyla entegre olması temel bilimlerden sağlığa enzimlerin kritik rolünü netleştirmektedir.

1. GİRİŞ

Klasik anlamda Yaşam Bilimleri, bir temel bilimler alanı olarak, canlı organizmalar ile organizmaların yaşamsal önemdeki süreçlerini incelemek üzere özelleşmiş bir alan olarak ortaya çıkmıştır. Bu alan, canlı organizmaların yaşamsal süreçlerini moleküler düzeyden incelemeye başlar ve ekosistemlerdeki organizmalar arası etkileşimlere dek geniş bir çerçeveye yayılmış çalışmaları kapsar. Bir disiplin olarak temel biyoloji yaklaşımından ekolojiye dek dünya üzerindeki tüm yaşam formlarının yapısı, fonksiyonu, gelişimi, evrimi ve yayılımını inceler (NRCC,2010).

1 Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, e-mail: isgor@ankara.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6021-257X

Sağlık Bilimleri ise son derece translasyoneldir; yani temel araştırmalardan elde edilen bilgileri sağlık ve teknoloji alanlarında pratik uygulamalara aktararak insanların yaşam kalitesini iyileştirme, sağlıklı yaşam için gerekli teşhis ve tedavi uygulamaları geliştirme, hayatta kalmayı ve süresini iyileştirme amacıyla pratikler geliştirme odaklıdır. Bu açıdan klasik yaşam bilimleri yaklaşımından çok daha disiplinler arası ve karmaşık örgüye sahip bir bilim alanı olarak ortaya çıkar. Günümüzde “Sağlık Bilimleri Temel Alanları”ndan birisi olarak Tıbbi Kimya, Tıbbi Biyoloji, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Genetik gibi bilim alanlarının ortaya çıkması da dolayısıyla, bilimsel ve pratik açıdan çok da şaşırtıcı değildir.

Bu bağlamda odak olan canlının yaşamsal faaliyetlerini sürdürmede önemli temel mekanizmaları incelendiğinde, canlılık fonksiyonlarının seriler halinde yürüyen tepkimeler ile gerçekleştiği görülür. Bu tepkimelerin kararlı ve canlıya zarar vermeyecek enerji dengesinde gerçekleşmesi ise kimyasal açıdan katalizör görevindeki ve yaygın olarak protein biyomolekül ailesinden olan enzimler sayesinde.

1.1. Enzim Araştırmaları ve Biyokimyanın Kurulmasında Çığır Açan Çalışmalar

İlk Bilimsel çalışma kayıtlarına göre 1800’lerin başında tarım kimyası alanında çalışan Payen tarafından yürütülmüş ve “diastaz” (bugünkü adıyla amilaz enzimlerinin bir karışımı) elde edilmiş ve nişastayı “parçalayan madde (grekçe ‘diastasis’ten türetme)” olarak tanımlanmıştır. Bu maddenin enzim olarak tanımlanması ise 1800lerin sonunda mümkün olmuştur (Philips, 1940). Pasteur’ün maya (yeast) varlığında şekerin alkole parçalanması gözleminden yola çıkarak alkolik fermantasyonun sadece maya varlığında olduğu iddiasına karşın, 1800lerin sonunda Kühne’nin mayadan elde ettiği özütü (ekstre) de fermantasyon gerçekleştiği göstermiştir. Bu çalışma alanda yeni bir terim olan enzymon’un (enzim) kazanılmasına ve Pasteur’un hipotezini ortadan kaldırmasına yol açmıştır. “Maya içinde” anlamına gelen enzymon ya da “enzim” teriminden sonra, 1897 yılına gelindiğinde, ölü maya hücrelerinden elde edilen zymase (Zimaz) denilen madde karışımlarınca fermentasyon olduğu, biyokimya alanının önünün açılmasını sağlayan isimlerden birisi olan Buchner (Kohler, 1971; Buchner, 1907) tarafından gösterilmiştir. Böylece ilk defa zimaz (zymase) terimi literatüre sunulmuştur. 1800lerin başından sonuna dek irdelenen ve kısaca değinilen bu tarihsel süreçte yürütülen çalışmaların “enzimlerin biyolojik katalizör olduğunu” göstermesi açısından büyük önemi vardır. Nobel kimya ödülleri kazandıran enzim tanımlama çalışmaları, sonraki yıllarda bu moleküllerin detaylı

saflaştırılması, karakterize edilmesi ve metabolizmadaki rolünün anlaşılması çalışmalarıyla da ödül almaya devam etmiştir.

1926 yılında üreaz enziminin izolasyonu ve saf kristal yapısının elde edilmesine dek enzimlerin kimyasal yapısı bilinmiyordu. Bu çalışmasıyla enzimlerin protein yapısında olduğunu gösteren Sumner buluşundan 20 yıl sonra enzim alanındaki katkılarından dolayı Nobel ödülü almıştır (Sumner, 1946). Aynı yıl Nobel ödülüne layık görülen Northrop (Northrop, 1946) ve Stanley (Stanley, 1949) ise enzim ve virüs proteinlerinin saf formlarının hazırlanmasındaki katkılarıyla bu ödülü almıştır. Nortrop'un sindirim enzimleri olan pepsin, tripsin ve kimotripsini saflaştırarak protein yapısında olduklarını göstermiş olması biyoteknoloji ve moleküler biyoloji alanında mihenktaşı bir çalışma olmuştur. Stanley'in çalışması ise bilinen hiçbir yöntemle görüntülenemeyen virüslerin izole edilebileceğini göstermesi açısından önemlidir. Özellikle tütün mozaik virüsünü izole ederek yapısının ribonükleik asit ve proteinden oluştuğunu göstermesi Stanley gibi yeni bilim alanlarının geliştirilmesinde dönüm noktası çalışma sayılmaktadır.

Enzimlerin katalitik özellikleri (Michaelis and Menten, 1913) Sumner'dan önce çalışılmış ve halen günümüzde kullanılan enzim kinetiği alanında Michaelis ve Menten temel formülünün bulunmasına yol açmıştır. Ancak gerçek anlamda bir enzimin üç boyutlu yapısının anlaşılması 1957'de Kendrew'ün Myoglobin yapısını çözümleme çalışmaları (Kendrew, 1962) ile ve ilk defa proteinin atomik yapısını belirlemesiyle mümkün olmuştur. Aynı zaman dilimlerinde Perutz (Perutz, 1962) Hemoglobin yapısını çözümlemiş ve bu çalışmasıyla proteinin oksijen taşımasına ışık tutmuştur. Perutz ve Kendrew'in 1950lerde gerçekleştirdiği proteinin globüler yapısının anlaşılması çalışmaları 1962'de Nobel ödülüne layık görülmüştür. Enzimlerin keşfi ile Biyokimyanın Kuruluşundan Enzimolojiye dek alanında mihenktaşı olan çalışmalar Tablo 1'de verilmiştir.

1.2. Biyokimyanın Gelişimi ve Metabolizmanın aydınlanmasında önemli çalışmalar:

Biyokimya teriminin resmi kullanımı etimoloji çalışmaları yürüterek oluşturulan Oxford sözlüğüne göre 1848'de The Lancet dergisindeki konferans özeti, kısa not, ve makale içerisindeki kısa pasajlarda yer almıştır. Tam bir kaynak verilmesine de dile yerleşen bu terimi Kletzinsky 1858'de 84 sayfalık basılmış kitabına başlık olarak (der Biochemie, Biyokimya) kullanmış, böylece ilk resmi kullanımı olarak kayıt altına alınmıştır (Kletzinsky, 1858). Aynı dönemde Biyokimya, ilk verilen adıyla Kimyasal Fizyoloji ve Patoloji, alanında çok sayıda çalışma ve yayın yapmış Henry Bence Jones'un (Rosenfeld,

1987) da bu terminolojiye katkısı olduğu düşünülmektedir. Özellikle protein ve enzim çalışmalarının katkısıyla ilerleyen biyokimyanın, organik kimyanın uygulamalı türü olarak görülmesine rağmen, bu alanın temelde fizyolojik ve patolojik kimyadan doğmuş ve organik kimya alanındaki gelişmelerden etkilenecek gelişmiş olduğu kabul görmektedir. Aynı dönemde, Hoppe-Seyler ilk defa yayınlanan *Zeitschrift für Physiologische Chemie* (Fizyolojik Kimya Dergisi) dergisinin ilk sayısının önsözünde biyokimya terimini kullanmıştır. O tarihlerde Biyokimya enstitüsü adı altında ilk kurulan enstitünün başında olduğu ve aynı şekilde enstitüler kurulması gerektiği literatüre de geçmiştir (Kleinkauf, von Döhren ve Jaenicke, 2011). Biyokimya alanındaki çalışmalarla metabolizmanın enzim katalizliğinde yürüyen tepkimelerden oluştuğu anlaşılmış olsa da bu mekanizmaları tanımlamak 1900lerin ortasını bulmuştur. Bu dönem tek bir metabolik yolu değil aynı anda farklı araştırmacıların birçok metabolik yolu tanımladığı bir süreç olarak gözlenmektedir. Özellikle metabolizmada homeostazın sağlanması ve enerji döngüsünün kontrolü konusundaki çalışmalar biyokimya alanında mihenktaşı olmuştur.

Nobel Tıp ve Fizyoloji alanında Nobel ödülü alan Meyerhof kasdaki enerji metabolizmasının oksijen kullanımı ve laktik asit metabolizmasıyla ilgisini göstermiştir (1922). Embden'in glikoz yıkım yolunun ana hatlarını oluşturması, Parnas'ın fosforilasyon'un bu yoldaki önemine ışık tutan araştırması, Lohman'ın 1929 da ATP'yi kastan izole etmesi çalışmalarının hepsini biraraya getiren Meyerhof glikoliz yolunu oluşturan enzimatik tepkimelerin (10 basamak) üçte birini açıklayabilmiştir (Meyerhof 1948). Glikoz yıkım yolu (Embden-Meyerhof-Parnas (EMP) yolu veya Glikoliz) metabolik enerji sağlanmasında glikozun fosfat grup transferleriyle nasıl yıkıma uğratıldığını göstermesi açısından ilk önemli çalışma olarak ele alınabilir. Biyokimya alanında çalışan Gert ve Carl Cori glikoz molekülünün depolanmış hali olan glikojenin metabolik yolunu aydınlatmış ve bugünkü Cori döngüsü olarak adlandırılan ara yolu bulmuştur (Cori, 1947). Gert Cori'nin tıp ve fizyoloji alanında ödül alan ilk kadın olmasının yanısıra ödül alan üçüncü çift olarak Nobel kronolojisinde yer almışlardır. Metabolizmada üç biyomolekülün (protein, karbonhidrat ve lipitler) yıkım yolu kesişim noktası olarak bilinen sitrik asit yolu (döngü) ilk olarak Albert Szent-Györgyi'nin özellikle döngü ara ürünü olan fumarik asit aşamasını açıklaması ile 1937'de Nobel Tıp ve Fizyoloji ödülünü almasına yol açmıştır. Ancak bu yolun döngüsel tepkimelerinin son halini 1937'de tanımlayan Krebs ve Johnson, aynı alanda 1953 Nobel ödülünü kazanmıştır. Bugün bu yol hem sitrik asit hem de Krebs döngüsü olarak adlandırılmaktadır.

Enzim ve katalizliğindeki biyokimyasal yolların aydınlatılması çalışmaları sadece Kimya değil Tıp ve Fizyoloji alanında Nobel ödüllerini almış olması biyokimya alanının disiplinler arası etkileşimini ortaya koymuştur. Bugün metabolik yolların baskın olarak enerji döngüsünü korumaya yönelik enzim katalizliğinde yürüdüğü biliniyor, biyokimya alanının gelişmesiyle beraber bir alt araştırma alanı olarak enzimolojinin oluşmasına yol açmış, gen atlası çalışmalarıyla disiplinler arası bir alan olma özelliğini korumuştur.

Metabolizma tanımının canlıların yaşamsal faaliyetlerini içeren tüm biyokimyasal tepkimeler ağı olarak netleşmesiyle beraber bu tepkimelerin katalizörleri olan biyomoleküllerin ve bu moleküllerin işlevi için gerekli organik ve inorganik molekül ve iyonların neden milyonlarca yıldır değişmediği sorusuna yanıtlar aranmıştır (Judge ve Dodd, 2020). Özellikle enzimlerin katalitik etkisinden sorumlu aktif bölge bileşenlerinin, amino asit yan zincirleri ve biyomolekül yapı içi bağlanmaların korunmasının temeli halen sorgulanmaktadır. Evrimsel olarak bu korunmanın sebepleri arasında “şebeke etkisi” denen ve enzimlerin kendi etki alanlarını sınırladığı ve diğer enzimlerin ve bu alanda etkinlik göstermesine olanak sağlamadığı gibi pek çok hipotez de tartışılmaktadır (Wächtershäuser, 1990; Vázquez-Salazar ve Muñoz-Velasco, 2025). Bu etkide bir enzimin özgün olarak en azından beş farklı metabolik ürünün tarafından inhibisyona uğratıldığı da gösterilmiştir (Ralser, 2021).

Tablo 1: Kronolojik olarak enzimlerin önemli çalışmaları (Biyokatalizin özet tarihçesi)

Enzim ve İlgi	Tarih	Araştırmacı(lar)	Nobel	Önemi
Diastaz	1833	Anselme Payen	-	İlk izole enzimin (karışım) bulunması
Enzymon, Enzim terimi		Wilhelm Kühne	-	Maya ekstresinden, enzim karışımı izolasyonu, Enzim teriminin literatüre sunulması
Biyokimya terimi	1858	Kletzinsky	-	Yayınladığı kitabın başlığı olarak kullanmıştır, ilk kesin kaynak olarak kabul görür.
İlk Biyokimya enstitüsü	1877	Hoppe-Seyler	-	İlk Biyokimya enstitüsünü kurmuş ve direktörlüğünü yapmıştır
Zimaz terimi	1897	Eduard Buchner	1907	Fermentasyonun hücre dışında gerçekleştiğini göstermesi ve Biyokimya alanının kuruluşuna yol açması
Koenzim (Co-Zymase) tanımı	1906	Arthur Harden Hans von Euler-Chelpin	1929	Maya fermentasyonunda enzime eşlik eden yapı olarak koenzimin açıklanması (sonradan NAD olduğu bulundu)

Enzim Kinetiğinin açıklanması	1913	Leonor Michaelis, Maud L. Menten	-	Enzim katalizliğinde yürüten tepkimelerin kinetik mekanizmasının açıklanması.
Üreaz	1926	James B. Sumner	1946	Üreaz kristalizasyonu ile enzimlerin protein yapısının keşfi
Pepsin, Tripsin, Kimotripsin	1930	John H. Northrop, Wendell M. Stanley	1946	Sindirim enzimlerinin kristal yapısını oluşturarak bu proteinlerin katalitik özelliklerini göstermeleri.
Enzimin üç boyutlu yapısı	1957	John C. Kendrew, Max F. Perutz	1962	Globüler proteinlerden Miyogloblin ve hemoglobinin yapısının anlaşılması ve üç boyutlu yapılarının gösterilmesi
Glikojen metabolizması	1929	Gert Cori, Carl Cori	1947	Glikojen metabolizmasında glukoneo-genez yolunun aydınlatılması
Glukoz metabolizması		Otto Fritz Meyerhof, Archibald V. Hill	1922	Laktik asit metabolizması ile glukoz metabolizması kısmen açıklanmıştır

2. Enzim Sistematik Sınıflandırmasında IUBMB Standardizasyonu:

Metabolizma çalışmaları beklentilerden çok daha fazla enzim ve proteinin canlı hücresindeki varlığını göstermekle beraber keşfedilen her yeni biyomolekülün bir gelenek olarak buluş yapan araştırmacılarca adlandırılması, enzimoloji alanında adlandırma konusunda herhangi bir otoritenin olmaması bir zafiyet olarak ortaya çıkmıştır. Zaman içerisinde farklı fonksiyon gösteren aynı protein ve enzimlerin farklı adlarla anılmasından farklı yapıdaki enzimlerin benzeşik fonksiyonlarına bakılarak aynı adla anılmasına dek öngörülemez ve karmaşık bir tablo ortaya çıkmıştır (Hoffman-Ostenhof, 1953). Enzimlerin Sınıflandırılması çalışmaları, özellikle molekül adlandırması konusunda tecrübeli ve aktif bir otorite olan Uluslararası saf ve uygulamalı kimya Birliği (IUPAC) ile konsültasyon sonucunda, 1955 de IUB (Uluslararası Biyokimya Birliği) bir enzim komisyonu (EC) kurulması kararıyla başlamıştır. Enzim komisyonu IUPAC biyolojik kimya adlandırma komisyonuyla koordineli çalışmalar yürütmüş ve bu komisyon enzim listeleri ve adlandırmaları içeren önemli üç rapor sunmuştur. Üçüncü rapor 1972 yılında Elsevier yayıncısı tarafından tüm güncellemeleri içeren enzim listesi ile “Enzim Adlandırması IUPAC ve IUB tavsiyeleri” adıyla bir kitap olarak yayınlanmıştır. Ancak sürekli yeni enzim ve fonksiyonlarının bulunması sebebiyle ek bölümlerin periyodik olarak yayınlanmasına karar verilmiş ve ilk ek bölüm (supplement) 1976 da yayınlanmıştır. Zaman içerisindeki güncellemeler, yayın bilgileri ile

birlikte IUBMB arşivinde kamuya açık sunulmakta, 1994 yılı itibariyle bu raporlar ve içeriğine IUBMB web sayfasından ilgili bilimsel yayın atıflarıyla ulaşılabilmektedir (<https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/archive.html>).

2.1 Enzimlerin Sistematik Sınıflandırması ve adlandırma

Enzimlerin sınıflandırılmasında sistematik bir yol izlenmektedir. Bu adlandırma sistemi enzimlerin yüksek özgünlükte olmaları (katalizlenen tepkime sınıfı), katalitik aktivite için gerekli hedef yapının (molekül, substrat) üzerinde işlem yapılan bağ ve grupların (alt sınıf) özgünlüğü, bu özgün yürüyen tepkimede elektron ve grup alışverişinde rol oynayan substrat dışı yan moleküllerin tepkimeye özgün oluşu (al-alt-sınıf) ve aynı sınıftaki enzimlerin bireysel özelliğini belirleyen koenzim özgünlüğüne göre oluşturulmuştur. Enzimlere standart numaralandırmalarla sınıflandırma yolu izlenmiş ve her enzime birbirinden bağımsız ancak özel bir sıralama içeren ve nokta ile ayrılmış 4 rakam ile tanımlama yapılmıştır. Bu rakamlar EC ile başlayan ve enzim kodu olarak anılsa da enzim komisyon (EC) numarası olarak adlandırılmıştır. Bu sayı formatı, EC 1.2.3.4 şeklinde olup, enzimlerin katalizlediği ana tepkime sınıflarını gösteren ilk rakamla başlar. Her ne kadar ders kitaplarında hala 6 ana sınıf olarak yer alsada, 2018'deki güncellemeyle beraber Translokaz sınıfı eklendiğinden enzimlerin adlandırmasında ilk rakamlar EC 1- EC 7 arasındadır, yani 7 ana enzimatik katalizi sınıflandırır. Bu sınıflar EC numaralandırması sırasıyla Oksidoredüktazlar, Transferazlar, Hidrolazlar, Liyazlar, İzomerazlar, Ligazlar ve Translokazlar olarak belirlenmiştir. EC numarasındaki ikinci sayı bir alt sınıfı işaret eder ve katalizlenen tepkimedeki genellikle ilgili bileşik veya grup türü hakkında bilgi içerir. Üçüncü sayı, yani alt-alt sınıf, söz konusu reaksiyon tipini elektron alıcısı olan yan molekülleri de dahil ettiğinden daha netleştirmede görev yapar. Dördüncü sayı ise bir alt-alt sınıftaki bireysel enzimi tanımlamak için kullanılan bir seri numarasıdır. Örneğin Alkol Dehidrogenaz enzimi EC 1.1.1.1 ile tanımlanmıştır. Bu sınıfa ait enzimlerden NADP'yi koenzim olarak kullanan enzimi ayırt etmek için bu özgün alt sınıf ayıran özelliklik 4. numarayla belirtilerek EC1.1.1.2 olarak tanımlanmıştır. Enzimlerin yapısal detayları, katalitik aktivitede rol oynayan aktif bölge tanımları ise detaylı bir şekilde irdelenmiş olsa da bilinen belli başlı enzimler konusunda bu konu her enzim için netlik kazanmamıştır ve bu konuda hala çalışmalar sürdürülmektedir.

2.2 Enzimlerin Doku Özgünlüğü ve Tıbbi Önemi:

Metabolizmanın anabolik (üretim) ve katabolik (yıkım) odaklı iki ana yoldan oluştuğu bilinmektedir. Enzimlerin ise bu iki yolda yer

alan tepkimelerin katalizörü olduğu düşünüldüğünde metabolizmanın düzenlenmesinin enzimlerce olduğu netleşmiştir.

Enzimlerin metabolizmadaki önemli rolleri biraz detaylandırarak incelendiğinde, metabolik yollardaki yapım ve yıkım aşamalarının hepsinde yer alan tepkimeleri katalizledikleri, metabolizma için esansiyel biyomoleküllerin sentez yolunda katalizör oldukları, biyomoleküllerin yıkım yolunda görev yaparken yüksek enerjili ATP üretiminde katalizör oldukları, hücresel homeostazı sağlamak üzere çoklu mekanizmalarda görev aldıkları görülmektedir. Özellikle doku ve organlarda sinyal iletimi, detoksifikasyon tepkimeleriyle vücuttan zararlı maddelerin uzaklaştırılması, sindirimle alınan ham gıdaların metabolizmada işlenebilecek daha küçük yapılara parçalanması ve böylece moleküler düzeyde homeostazın sağlanması gibi çok detaylı işlevler enzimlerce yürütülmektedir. Enzimlerin aktivitesini kontrol eden usular da genellikle diğer enzimlerce üretilen veya parçalanan moleküllerin ortamdaki denge durumuyla ilgilidir. Tüm bu sistem topluca incelendiğinde metabolizmanın ana kontrol unsuru enzimler olarak ortaya çıkmaktadır.

Enzimlerin çoğu her doku ve organda sentezlenebilirken, aktiflikleri daha seçici olarak kontrol edilmektedir. Bu doku ve organ özgünlüğünü açıklamada önemli bir noktadır. Karaciğer, iskelet ve Kalp kası, Pankreas ve sindirim sistemi, eritrositler, böbrekler ve sinir sistemi patogeneğinde diagnoz ve prognozda yaygın kullanılanlar enzimlerin sadece bir kısmı Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Dokulara özgü enzimlerden diagnostik önemi olanlar

Organ/ Doku	Enzimler	Yaygın Klinik Önemi
Karaciğer	Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT)	Hepatosit hasarı belirteci, kolestaz gibi karaciğerde önemli durumları (AST, ALT) ve safra veya kanalı patogeneğinde (ALT, GGT)
İskelet, Kalp Kası	Troponinler (cTnI, cTnT), Kreatin Kinaz (CK), Kreatin Fosfokinaz (CPK), CK, CK-MB izoenzimi (Kalp Kasına özgü), CK-MM (iskelet Kasına özgü)	Miyokard Enfarktüsü (MI) ve kalp kası hasarı Belirteci (Troponinler), kalp krizi belirteci (sonrası salınan CK ve CK-MB), İskelet kas hasarı belirteci (kas distrofisi ya da rabdomiyoliz gibi) olarak toplamda yüksek CK ve özellikle CK-MM izoenzimi tespiti

Sindirim Sistemi ve Pankreas	Amilaz, Lipaz, Proteaz, Laktaz	Pankreas Hasarı Belirteci olarak özellikle akut pankreatitde Yüksek serum amilaz ve lipaz tespiti, Laktoz İntolerans Tanısında laktaz eksikliği ve düşük düzeyi.
Böbrekler	N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG), γ -Glutamil Transpeptidaz (GGT), Alanin Aminopeptidaz (AAP), Alkali Fosfataz (AP), Glutasyon S-Transferaz-alfa ve pi (α ve π -GST), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Anjiotensin dönüştürücü enzim2 (ACE2)	Akut böbrek hasarı ve nefrotoksisite belirteci olarak İdrarda yüksek NAG, GGT, AAP ve LDH tespiti, Proksimal tübül hasarı belirteci olarak idrarda LDH ve GGT, AP, ve α -GST; Diyabetik Böbrek Hasarı Belirteci olarak plasmada yüksek ACE2 tespiti,
Sinir sistemi ve beyin	Beta-sekretaz (BACE1), AsetilKolinEsteraz (AChE), Tau kinazlar	Alzheimer Hastalığı (AD), Hafif Bilişsel Bozukluk (MCI) belirteci olarak Serebrospinal sıvı (CSF) ve Plazmada BACE1 artışı, AD belirteci olarak tartışmalı ancak Acetylcholinesterase AChE'nin AD hastalarında CSFde düşüklüğü biliniyor, AD belirteci olarak CSF'de yüksek total ve fosfo-tau'nun tespiti
Eritrositler	Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD)	hemolitik anemi belirteci olarak Kalıtsal G6PD eksikliği

3. Enzim Bilgisinin Yaygınlaştırılması, Bilgiye Erişim ve Veri Bankaları:

Enzim üzerindeki araştırmalar derinleştikçe, özellikle 1950-70 yılları arasında, bu konuda farklı bilimsel ve ders kitaplarının yayınlanış olması bilginin paylaşımı ve yazılı kanıt oluşturması açısından önemlidir. Ancak bu kaynaklardan “enzimler” başlığıyla Dixon ve Webb tarafından yayınlanmış klasik bir ders kitabı, bilimsel çalışmalara eleştirel gözle bakarak çalışmalara yön vermiş olması açısından kritik öneme sahiptir. Bu klasik ders kitabı (Dixon ve Webb, 1958), yayınlandığı tarihe dek ulaşılabilmiş enzim bilgisi ve sınıflandırmasına dair oldukça sistematik inceleme içeren eleştiriler sunması açısından önemlidir. Özellikle Uluslararası Biyokimya Birliği (IUB) tarafından enzim adlandırılmasında kullanılan ilk resmi sistemin geliştirilmesinde etkili olmuştur (Cornish-Bowden, 2014). Uluslararası Biyokimya Birliği (IUB), 1991 yılında adını Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği (IUBMB) olarak değiştirmiştir (Slater, 2005).

1950’lerde başlayan enzimlerin genel özelliklerinin incelendiği ve sınıflandırmaları ile tepkime özelliklerinin araştırılarak yayınlandığı diğer önemli kaynak bir kitap serisidir. “The Hand Book of Enzymes” (Enzimler Elkitabı) adındaki bu seri 2009 yılından itibaren yeni basıma kapatılmıştır (Schomburg ve Schomburg, 2001). Ancak enzim alt sınıfları içerisindeki yeni buluş ve bilimsel gelişmelerle ortaya çıkan düzeltmeler gerektiğinde ilgili enzime ait cilde atıfta bulunup ek cilt (Supplement) olarak yayınlanmaktadır. Bu kitap serisinde yayınlanmış veri ve bilgilerin erişimi daha kolay, veri kıyaslaması mümkün ve metabolik yol ilişkisi oluşturmaya zemin hazırlayan dijital bir platforma aktarılması 1987 yılında Braunschweig’deki Alman Ulusal Biyoteknoloji Araştırma Merkezi projesi (BRENDA: BRAunschweig ENzyme Database) kapsamında başlatılmış, daha sonra bu çalışma Cologne Üniversitesinde devam etmiştir. Enzimlerin kendi içerisinde sınıflandırılmış, ancak kimyasal işlevler açısından karmaşık görünen mekanizmalarına ait bilgilerin BRENDA adı altında enzim veri bankası oluşturularak düzenlenmesi sadece bilim insanlarına açık bir proje olarak başlatılmışsa da internet altyapısının globalleşmesiyle, 1998 yılında kurumlar dışında da erişime açılmıştır. Biyoenformatik alanında özel bir yeri olan bu enzim veri bankası (www.brenda-enzymes.org) “Dijital Çeşitlilik Projesi” kapsamında halen Leibniz Enstitüsü DSMZ (<https://www.dsmz.de/>) tarafından yürütülmektedir ve “The Hand Book of Enzymes” kitap serisinin düzenlenmiş 2001 ve 2009 yılları arasındaki güncel bilgileriyle geliştirilmiştir. Diğer taraftan 1970’lerde The Enzymes (Enzimler) olarak yayınlanmaya başlanmış kitap serisi (Tamanoi, 2023) enzim alanındaki çalışmaların düzenli olarak bilim insanlarına ulaştırılmasını sağlamaktadır.

Enzimlerin metabolik yollardaki görevlerinin bulunmasıyla karmaşık görünen etkileşimler ise ilk defa 1970’de Nicholson tarafından çizime aktarılmış ve 343 sayfalık “metabolik yollara giriş” kitabı basılmıştır (Nicholson ve Dagley, 1970). Bu kitap alanında ilk kaynak olmasının yanı sıra güncel hali günümüzde en çok kullanılan dijital harita özelliğindedir. Birçok araştırmacının desteğiyle Nicholson’un çalışmaları internet erişimine açık dijital harita formuna kavuşturulmuştur ve günümüzde tüm haritaların güncellenmesi halen IUBMB desteğiyle sürmektedir (IUBMB Nicholson Map, 2025). Enzimlerin IUBMB tarafından güncellenmiş standart sınıflandırması ve genel kimyasal tepkime özelliklerine IUBMB’nin açık web adresinden ulaşılabilir (IUBMB Enzymes, 2025). Yine IUBMB desteğinde enzim araştırmalarını kolaylaştıran ve birçok ilişkili veribankasına erişimde kolaylık sağlayan ExPasy adında kamuya açık (<https://enzyme.expasy.org/>) bir arama motoru oluşturulmuştur.

Günümüz teknolojisinin birçok alanda veri bankası oluşturma ve linkler üzerinden verileri paylaşma, çeşitli formatlarda bunları transfer etme kabiliyetine sahip olması, 1960'larda başlayan metabolik yol bileşenleri verilerini ilişkilendiren dijitalleştirme çalışmasını da hızlandırmıştır. Bu bağlamda araştırmacılar için yaygın olarak kullanılan araştırma araçları arasında metabolik yol veri bankası olarak Kyoto Encyclopedia of Gene and Genomes (KEGG) (<http://www.genome.jp/kegg/pathway.html#metabolism>), biyomoleküllerle ilgili veri yükleme ve araştırma yapmak için "The National Center for Biotechnology Information" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), yine bu ara yüzde özellikle protein ve nükleotid dizileri araştırması için BLAST programı (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) listelenmiştir.

Kamusal araştırma merkezlerini içeren uluslararası bir konsorsiyumla Evrensel Protein Kaynağı (UniProt) oluşturulmuş (<https://www.uniprot.org/>), bünyesinde Bilgi Tabanı (UniProtKB), Referans Kümeleri (UniRef) ve UniProt Arşivi (UniParc) barındırdığı için UniProt veritabanı paketi olarak adlandırılmıştır (The UniProt Consortium, 2025). Bu veritabanı kontrollü güncellemeleriyle, Aralık 2022'de, Küresel Temel Biyoveri Kaynağı (<https://globalbiodata.org>) statüsüne alınan ilk veritabanlarından olmuştur.

4. Sonuç

1830lardan 1880lere dek süren buluşların yoğunlaştığı dönem 1890lardan 1950lere dek süren kimyasal yapıların anlaşılması ve bunların nasıl katalitik etki gösterdiğinin mekanizma olarak irdelendiği süreci oluşturmuştur. 1950lerin sonundan günümüze dek olan dönemde ise yapısal ve moleküler anlamda enzimoloji ve moleküler biyoloji çalışmaları devam etmektedir. Standardizasyon anlamında enzim komisyonu (IUBMB) kurulması da bu son döneme denk gelmiştir. Günümüzde hastalık oluşum ve gelişimine ek olarak, diagnostik kullanımı mümkün olmayan ancak dolaylı olarak biomarkerların tespit ve analizinde yer alan enzimler sağlık alanında yeni Terapötik veya tedavi yaklaşımlarının araştırılmasında önemli bir yer tutmaktadır. İnsan yapısının büyük bir kısmını oluşturan, protein veya ribonükleik asit yapılı enzimler bugün hala araştırılmakta olan en önemli biyomoleküllerdir.

Kaynaklar

- Buchner, Eduard, Nobel lecture on “Cell Free Fermentation” on Dec. 11, 1907, from Nobel Lectures: Chemistry 1901-1921, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1966. Accessed. Tue. 16 Sept 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/buchner-lecture.pdf>
- Cornish-Bowden, Athel (2014), Current IUBMB recommendations on enzyme nomenclature and kinetics, Perspectives in Science, 1(1-6): 74-87, 2014, ISSN 2213-0209, doi: 10.1016/j.pisc.2014.02.006.
- Dixon, M. ve Webb, E. C. (1958). Enzymes, Longmans, Green ve Co. (Malcolm Dixon and Edwin C. Webb ; assisted by C. J. R. Thorne and K. F. Tipton; Enzymes, Academic Press, NY. : completely revised 3rd edn, ISBN : 0122183584).
- Heckmann CM, Paradisi F (2020), Looking Back: A Short History of the Discovery of Enzymes and How They Became Powerful Chemical Tools. ChemCatChem. 16;12(24):6082-6102. doi: 10.1002/cctc.202001107. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33381242; PMCID: PMC7756376.
- Hoffman-Ostenhof O (1953) Suggestions for a more rational classification and nomenclature of enzymes. Adv Enzymol Relat Subj Biochem. 1953;14:219-20. doi: 10.1002/9780470122594.ch7. PMID: 13057718.
- Hoppe-Seyler, Felix, (1877). Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1(1): I-V, 1877.
- Horst Kleinkauf, Hans von Döhren, Lothar Jaenicke (Eds), reprint 2011 edn, p.116 De Gruyter Publication date : April 1, 1988, Edition : Reprint 2011 ISBN-10 : 3110115859 ISBN-13 : 978-3110115857
- IUBMB-Enzymes,(2025). Enzyme Nomenclature, Accessed. Tue. 16 Sept 2025. URL: <https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/>.
- IUBMB Nicholson Maps (2025). IUBMB-Nicholson Metabolic Maps,Minimaps & Animaps Accessed. Tue. 16 Sept 2025. URL:<http://www.iubmb-nicholson.org/index.html>
- Judge, Ayesha; Dodd, Michael S. Metabolism. *Essays Biochem* 8 October 2020; 64 (4): 607–647. doi: <https://doi.org/10.1042/EBC20190041>
- Kendrew, John C. (1962)– Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize, Accessed. Tue. 16 Sept 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1962/kendrew/facts/>
- Kletzensky, Vincenz (1858). Compendium der Biochemie, 84 sayfa, Yayıncı , Wilhelm Braumüller, Viyana.
- Kohler, Robert (1971).“The Background to Eduard Buchner’s Discovery of Cell-Free Fermentation.” Journal of the History of Biology, vol. 4, no.

- 1, 1971, pp. 35–61. Accessed. Fri. 20 Sept 2025. JSTOR URL: <http://www.jstor.org/stable/4330549>.
- Meyerhof, O (1948). New investigations on enzymatic glycolysis and phosphorylation. *Experientia* 4, 169–176 (1948). <https://doi.org/10.1007/BF02153873>
- Michaelis, L. and Menten, M. L. (1913) “Kinetik der Invertin-wirkung” *Bioc hemische Zeitschrift* 49, 333–369.
- Nicholson, Donald Elliot; Dagley, Stanley, *An Introduction to Metabolic Pathways*, Blackwell Scientific Publications, 1970. (digitalized on 22 Aug 2011), ISBN: 0632031204, 9780632031207
- Northrop, John H. (1946)– Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach 2025. Fri. 20 Sept 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1946/northrop/facts/>
- NRCC, National Research Council (US) Committee on Research at the Intersection of the Physical and Life Sciences. *Research at the Intersection of the Physical and Life Sciences*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. PMID: 20845552.
- Perutz, Max F. (1962)– Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize, Accessed. Tue. 16 Sept 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1962/perutz/facts/>
- Phillips, Max. “Anselme Payen, Distinguished French Chemist and Pioneer Investigator of the Chemistry of Lignin.” *Journal of the Washington Academy of Sciences*, vol. 30, no. 2, 1940, pp. 65–71. Accessed Fri. 20 Sep 2025. JSTOR URL: <http://www.jstor.org/stable/24530133>
- Ralser, Markus; Varma, Sreejith J.; Notebaart, Richard A. (2021). The evolution of the metabolic network over long timelines, *Current Opinion in Systems Biology*, Volume 28, 2021, ISSN 2452-3100, Doi:10.1016/j.coisb.2021.100402.
- Schomburg, Dietmar and Schomburg, Ida (Eds), (2001) *The Hand Book of Enzymes*, (Springer Handbook of Enzymes) URL: <https://link.springer.com/series/4621>.
- Slater, E. C. (2005). IUB and IUBMB. *IUBMB Life*, 57(4-5), 379–380. Doi: 10.1080/15216540500154870
- Stanley, Wendell M. (1946)– Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize, Accessed. Fri. 20 Sept 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1946/stanley/facts/>
- Sumner, James B. (1946)– Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize, Accessed Fri. 20 Sep 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1946/sumner/facts>
- Tamanoi, Fuyuhiko, (2023)-Chapter One - History of The Enzymes: 1950–2023, Ed (s): L.S. Kaguni, F. Tamanoi, *The Enzymes*, Volu-

me 54, Pages3-11, Academic Press, 2023, ISSN 1874-6047, ISBN 9780443136917, Doi: 10.1016/bs.enz.2023.09.001.

The UniProt Consortium (2025), UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2025, *Nucleic Acids Research*, Volume 53, Issue D1, 6 January 2025, Pages D609–D617, Doi:10.1093/nar/gkae1010

Vázquez-Salazar, A., & Muñoz-Velasco, I. (2025). Evolutionary Routes to Modern Metabolic Pathways. *Macromol*, 5(2), 23. <https://doi.org/10.3390/macromol5020023>

Wächtershäuser, G. (1990) Evolution of the first metabolic cycles., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (1) 200-204, <https://doi.org/10.1073/pnas.87.1.200> (1990).

Klinik Belirteç Olarak Kardiyak Enzimler

Özlem Doğan¹

Özet

Kardiyak enzimler, kalp kası hücrelerinin bütünlüğü bozulduğunda ortaya çıkan biyokimyasal değişimlerin laboratuvar düzeyinde izlenmesini sağlayan temel belirteçlerdir. Klinik biyokimyanın gelişim süreci boyunca bu enzimler, miyokard hasarının tanısında, prognozun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde merkezi bir rol oynamıştır. Bu bölümde, tarihsel olarak tanı değeri yüksek klasik belirteçler (AST, CK-MB, LDH, HBDH) ile birlikte oksidatif stres, inflamasyon, metabolik yanıt ve mikrobiyota temelli mekanizmaları yansıtan modern biyobelirteçler (CA-III, MPO, MMP/TIMP, GPBB, oksilipinler, Lp-PLA₂, TMAO) kapsamlı biçimde ele alınmıştır.

1. Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar, günümüzde dünya çapında mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasında yer almakta olup, erken tanı ve etkin tedavi yaklaşımları klinik pratiğin temel taşlarını oluşturmaktadır. Kardiyak enzimler ve biyomarkerlar, bu sürecin vazgeçilmez araçları olarak hem araştırma dünyasında hem de günlük klinik uygulamalarda özel bir öneme sahiptir. Hücresel hasarın biyokimyasal yansımalarını ölçmeye dayalı bu testler, miyokardiyal iskemi ve infarktüsün erken saptanmasında olduğu kadar, hastalık prognozunun belirlenmesinde, risk sınıflandırmasında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde de kritik katkılar sunmaktadır.

Kardiyak enzimlerin tanısallıkla kullanımı 1950'li yıllarda AST ile başlamış, ardından CK-MB, LDH ve diğer biyokimyasal belirteçlerin klinik pratiğe girmesiyle önemli bir ivme kazanmıştır. Günümüzde troponinler altın standart haline gelmiş olsa da, klasik enzimler hâlen değerini korumakta, özellikle multidisipliner yaklaşımlarda ve özel klinik durumlarda tamamlayıcı roller üstlenmektedir. Bunun yanı sıra, karbonik anhidraz III,

1 Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, e-mail: ozlemdogan@ankara.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3078-999X

myeloperoksidaz, hidrosibutirat dehidrogenaz, glikojen fosforilaz BB gibi enzimler ve oksilipinler, Lp-PLA₂ ile TMAO gibi yeni biyobelirteçler, modern tıbbın gelişen alanlarında tanısai ve prognostik potansiyelleriyle ön plana çıkmaktadır.

Bu kitap bölümü, ilaç araştırmalarından klinik uygulamalara uzanan süreçte kardiyak enzimlerin rolünü kapsamlı bir şekilde ele almayı amaçlamaktadır. Her bir enzim, biyokimyasal özellikleri, klinik kullanım alanları, güncel araştırmalar ışığında yeni katkıları ve gelecekteki potansiyel uygulamalarıyla incelenecek; böylelikle okuyucuya hem tarihsel perspektif hem de modern biyokimya laboratuvarlarının sunduğu tanısai olanaklar aktarılacaktır. Ayrıca bölümün sonunda, enzimlerin özelliklerini ve klinik kullanımını özetleyen kapsamlı tablolarla, hem araştırmacılar hem de klinisyenler için pratik bir başvuru kaynağı oluşturulacaktır.

1.1. Aspartat Aminotransferaz (AST)

1.1.1 Biyokimyasal Özellikler

Aspartat aminotransferaz (AST), transaminaz ailesine ait, piridoksal fosfat bağımlı bir enzimdir. Hücre içinde hem sitozolik hem de mitokondriyal izoformları bulunur. Aspartat ile α -ketoglutarat arasında amin grubu transferi yaparak aminoasit metabolizmasında kilit rol oynar. Kalp kası, karaciğer, iskelet kası, böbrek ve beyin dokusunda yüksek yoğunlukta bulunması, AST'yi çok yönlü bir biyobelirteç haline getirir. Hücre bütünlüğü bozulduğunda hızla dolaşıma salınır.

1.1.2 Klinik Kullanım Alanları

AST'nin kardiyak tanıda kullanımı 1950'lerin ortasında başlamıştır ve MI tanısında kullanılan ilk enzimlerden biridir. Kardiyak nekroz sonrası 6–12 saat içinde yükselir, 24–36 saatte zirveye ulaşır ve 3–7 gün içinde normale döner. Bu özellikleriyle, özellikle ilk dönemlerde MI tanısında değerli olmuştur. Ancak özgüllüğü düşüktür; karaciğer hastalıkları, kas travmaları, hemoliz gibi birçok durumda da artış gösterebilir. Bu nedenle tek başına kullanılmaz, diğer biyomarkerlarla birlikte değerlendirilir. AST/ALT oranı ise kardiyak ve hepatik kaynaklı hasarın ayırımında önemli bir ipucu sunar.

1.1.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

Günümüzde yüksek duyarlılıklı troponin testleri AST'nin tanısai rolünü büyük ölçüde gölgede bırakmış olsa da, AST hâlâ çoklu biyomarker panellerinde destekleyici parametre olarak değerlidir. Özellikle hepatotoksisite yapan ilaçların klinik araştırmalarında AST'nin varlığı, kardiyak ve hepatik

toksosite ayırımına katkı sağlar. Ayrıca metabolomik çalışmalar, AST'nin hücresel enerji metabolizması ve redoks dengesiyle ilişkisini ortaya koyarak yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ışık tutmaktadır.

1.2. Kreatin Kinaz MB (CK-MB)

1.2.1 Biyokimyasal Özellikler

Kreatin kinaz (CK), hücrelerin enerji metabolizmasında kritik rol oynayan bir enzimdir. ATP ile kreatin fosfat arasında yüksek enerjili fosfat grubunun transferini katalizler. CK'nin üç izoenzimi vardır: CK-MM (iskelet kasında yoğun), CK-BB (beyinde yoğun) ve CK-MB (özellikle kalp kasında). CK-MB, kardiyak hücrelerde %15–30 oranında bulunurken iskelet kasında <%5 oranında bulunur. Bu oran, CK-MB'yi kardiyak hasarın özgül bir belirteci haline getirir.

1.2.2 Klinik Kullanım Alanları

CK-MB, 1970'lerin sonunda klinik panellere girmiş ve 1980–90'larda uzun süre MI tanısında “altın standart” olarak kabul edilmiştir. Enfarktüs sonrası 3–6 saatte yükselir, 18–24 saatte pik yapar ve 48–72 saatte normale döner. Troponinlerden farklı olarak daha kısa sürede normale dönmesi, reinfarktüs tanısında avantaj sağlar. Bununla birlikte, kas travmaları, rabdomiyoliz, elektrik çarpması ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda da yükselebilir. Bu nedenle klinik yorumda dikkatli olunmalıdır.

1.2.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

Günümüzde troponin testleri ön planda olsa da CK-MB halen bazı klinik algoritmalarda tamamlayıcı rol oynamaktadır. Özellikle troponinlerin uzun süre yüksek kalması nedeniyle reinfarktüs tanısında CK-MB'nin önemi devam etmektedir. Kardiyo-onkoloji alanında da CK-MB, kemoterapiye bağlı kardiyotoksiteyi izleme çalışmalarında destekleyici parametre olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca yoğun egzersiz fizyolojisi araştırmalarında, kas travmasına bağlı CK yükselişinin kardiyak katkıdan ayrılmasında CK-MB'ye başvurulmaktadır.

1.3. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

1.3.1 Biyokimyasal Özellikler

Laktat dehidrogenaz (LDH), glikolizin son basamağında pirüvat ile laktat arasında dönüşümü katalizleyen tetramirik bir enzimdir. Enzimin beş farklı izoenzimi bulunur (LDH-1'den LDH-5'e kadar). Bu izoenzimler,

farklı dokularda farklı oranlarda eksprese edilir. Kardiyak kas ve eritrositlerde **LDH-1**, karaciğer ve iskelet kasında ise **LDH-5** daha baskındır. LDH'nin bu izoenzim dağılımı, doku hasarının kaynağını belirlemede klinik olarak kullanılır. Özellikle "LDH izoenzim elektroforezi" uzun yıllar kardiyak ve hepatik kaynaklı hasarı ayırmada önemli bir yöntem olmuştur.

1.3.2 Klinik Kullanım Alanları

LDH, 1960'lardan itibaren miyokard enfarktüsü (MI) tanısında yaygın olarak kullanılmıştır. Kardiyak hasardan sonra serum düzeyleri 12–24 saat içinde yükselir, 2–3 günde pik yapar ve 10–14 gün içinde normale döner. Bu uzun süreli yükselişi nedeniyle, geç başvuran MI olgularında özellikle değerli olmuştur. LDH-1/LDH-2 oranının tersine dönmesi ("flipped pattern") MI için klasik bir bulgu olarak kabul edilmiştir. Ancak LDH'nin özgüllüğü düşüktür; hemoliz, maligniteler, karaciğer hastalıkları, kas travmaları ve yoğun egzersiz gibi birçok durumda yükselebilir.

1.3.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

Troponin testlerinin yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlaması ile LDH, modern klinik pratikte tanısıl değerini büyük ölçüde kaybetmiştir. Ancak LDH hâlâ bazı açılardan önemini korumaktadır:

- **Geç başvuru penceresinde** (örneğin MI'dan birkaç gün sonra başvuran hastalarda) LDH yüksekliği, klinik tabloyu destekleyici bir parametre olabilir.

- **Onkoloji pratiğinde**, hücre döngüsü ve metabolik aktivitenin bir göstergesi olarak prognostik değeri yüksektir; özellikle hematolojik malignitelerde (lenfoma, lösemi) LDH düzeyleri tedavi yanıtı ve tümör yükünü yansıtabilir.

- **Hemoliz belirteci** olarak LDH, hematoloji laboratuvarlarının vazgeçilmez testlerinden biridir.

- **Araştırmalarda**, LDH düzeyleri çoklu biyobelirteç modellerine dahil edilmekte, özellikle yapay zekâ tabanlı prognostik algoritmalarda hâlâ yer bulmaktadır.

LDH testi, preanalitik koşullara oldukça duyarlıdır. Örnek alımı sırasında hemoliz, yalancı yüksekliğe yol açabilir. Ayrıca LDH izoenzim analizi, kaynak ayrımı açısından önemli olmakla birlikte, günümüzde çoğu merkezde rutin olarak yapılmamaktadır. Klinik bağlamdan bağımsız LDH yorumları yanlış yönlendirmelere sebep olabilir.

1.4. Karbonik Anhidraz III (CA-III)

1.4.1 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

Karbonik anhidrazlar, CO₂'nin su ile birleşerek bikarbonat ve protona dönüşümünü katalizleyen çinko içeren metalloenzimlerdir. Bu ailede yer alan **Karbonik Anhidraz III (CA-III)** özellikle **iskelet kası** ve **kalp kasında** bulunan sitozolik bir izoenzimdir. Diğer karbonik anhidraz izoformlarından farklı olarak CA-III, oksidatif strese karşı hücreyi koruyan **antioksidan özellikleri** ile dikkat çeker. Bu özellik, enzimin yapısındaki serbest tiyol gruplarının reaktif oksijen türlerini (ROS) bağlayabilme yeteneğinden kaynaklanır. Ayrıca pH dengesinin korunmasına katkıda bulunarak kas hücrelerinin metabolik homeostazını destekler.

1.4.2 Klinik Kullanım Alanları

CA-III, rutin klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir biyomarker değildir; ancak **deneyisel ve araştırma düzeyinde** kardiyak hasarın ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde önemli görülmektedir. Kalp kasında hücre bütünlüğünün bozulduğu iskemi ve hipoksi durumlarında CA-III düzeylerinin değiştiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler, özellikle **oksidatif stresin baskın olduğu kardiyak patolojilerde** (örneğin iskemi-reperfüzyon hasarı) CA-III'ü potansiyel bir belirteç haline getirmektedir.

1.4.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

·**Oksidatif stres biyomarkeri:** CA-III düzeylerindeki dalgalanmalar, miyokardiyal iskemi sırasında oksidatif stres yükünü yansıtabilir. Bu nedenle, antioksidan tedavi yaklaşımlarının etkinliğini değerlendirmede deneyisel çalışmalarda kullanılmaktadır.

·**Kas-kalp ayrımı:** İskelet kasında da bol bulunması nedeniyle kardiyak özgüllüğü sınırlıdır. Ancak CK-MB gibi daha özgül belirteçlerle birlikte kullanıldığında, **iskelet kası hasarı ile kardiyak hasarın ayırımında** fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür.

·**Metabolik araştırmalar:** CA-III, diyabet ve obezite gibi metabolik sendrom bileşenlerinde de araştırılmakta, enerji metabolizması ile oksidatif denge arasındaki bağlantıyı anlamada rol oynamaktadır.

CA-III, klinikte yaygın kullanılan bir tanı testi olmamakla birlikte, kardiyak biyomarker araştırmalarında geleceğe dönük bir adaydır. Standart laboratuvar kitlerinin olmaması, ölçüm yöntemlerinin heterojenliği ve özgüllük sınırlılıkları klinik rutine girmesini zorlaştırmaktadır. Ancak oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklardaki merkezi rolü göz önüne alındığında,

CA-III gelecekte **hedeflenmiş terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilecek** bir biyobelirteç olarak önemini korumaktadır.

1.5. Myeloperoksidaz (MPO)

1.5.1 Biyokimyasal Özellikler

Myeloperoksidaz (MPO), **hem içeren bir peroksidaz enzimidir** ve esas olarak nötrofillerin azurofil granüllerinde, daha az oranda ise monosit ve makrofajlarda bulunur. Lökosit aktivasyonu sırasında salınan MPO, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve klorür iyonlarını kullanarak güçlü oksidanlardan biri olan **hipokloröz asit (HOCl)** üretir. Bu reaktif ürün, mikroorganizmaların öldürülmesinde etkilidir, ancak aynı zamanda konak dokularında **oksidatif hasara** da yol açabilir. MPO, ayrıca düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) okside edebilir, nitrik oksit biyoyararlanımını bozabilir ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur.

1.5.2 Klinik Kullanım Alanları

MPO, özellikle **akut koroner sendrom (ACS)** ve **plak instabilitesi** ile ilişkilidir.

- **Tanısal açıdan**, MPO düzeyleri ACS'nin erken evrelerinde yükselir; troponin negatif olgularda bile saptanabilir. Bu nedenle troponinlere kıyasla daha erken bir inflamasyon/oksidatif stres işaretçisi olabilir.

- **Prognostik açıdan**, yüksek MPO düzeyleri kardiyovasküler olay riski, yeniden hastaneye yatış, kalp yetmezliği gelişimi ve ölüm ile ilişkilendirilmiştir.

- Klinik pratikte, MPO tek başına altın standart bir belirteç değildir; fakat troponin ve C-reaktif protein (CRP) gibi diğer markerlarla birlikte risk tabakalandırmada değerli bilgiler sağlar.

1.5.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **Plak biyolojisi:** MPO'nun plak içi makrofajlardan salındığı, lipid oksidasyonunu artırdığı ve fibröz kapağın zayıflamasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle MPO, **“vulnerable plaque”** (kırılgan plak) belirteçlerinden biridir.

- **Farmakolojik hedef:** MPO inhibitörleri üzerine klinik öncesi ve erken klinik araştırmalar yapılmakta, oksidatif stresi azaltmaya dönük tedavi stratejileri geliştirilmektedir.

·**Kardiyovasküler risk skorları:** Son yıllarda MPO, geleneksel risk faktörlerinin ötesinde, **rezidüel inflamasyonu** belirlemede kullanılan çoklu biyomarker panellerine dahil edilmiştir.

·**Onkoloji ve otoimmünite:** MPO yalnızca kardiyovasküler değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon ve bazı otoimmün hastalıklarda da yükselir; bu yönüyle daha geniş biyomedikal araştırmaların odağındadır.

MPO, güçlü bir inflamasyon ve oksidatif stres göstergesidir; ancak özgüllüğü sınırlıdır. Enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, sepsis ve kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda da MPO düzeyleri yükselebilir. Bu nedenle klinik karar sürecinde mutlaka diğer kardiyak markerlarla birlikte değerlendirilmelidir. Buna rağmen MPO, ACS'nin patobiyolojisini daha iyi anlamada ve gelecekte **hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde** önemli bir enzim olarak öne çıkmaktadır.

1.6. Hidroksibutirat Dehidrogenaz (HBDH)

1.6.1 Biyokimyasal Özellikler

Hidroksibutirat dehidrogenaz (HBDH), aslında laktat dehidrogenaz (LDH) izoenzim ailesinin bir parçası olup özellikle **LDH-1 ve LDH-2 aktivitesini yansıtan** bir enzimdir. Daha çok kalp kası ve eritrositlerde bulunur. LDH'nin diğer izoenzimlerinden ayrımı, substrat olarak α -hidroksibutirat kullanılması ile yapılır; bu nedenle klinik biyokimyada LDH'nin kardiyak özgül fraksiyonunu göstermek için tercih edilmiştir. HBDH aktivitesi serumda yükseldiğinde, kalp kası nekrozu ve hemolize işaret eder. Enzimin yarı ömrü yaklaşık 10 saattir ve dolaşımda daha uzun süre kalabildiği için geç dönem biyomarker olarak da değerlidir.

1.6.2 Klinik Kullanım Alanları

HBDH, 1970'lerden itibaren miyokard enfarktüsü tanısında kullanılmıştır. Kardiyak nekroz sonrası 6–12 saatte yükselir, 48–72 saatte zirveye ulaşır ve 7–10 günde normale döner. Bu uzun süreli yüksekliği, özellikle geç başvuran hastalarda tanısal değer kazandırır. Bununla birlikte, tek başına özgüllüğü sınırlı olduğundan, CK-MB ve troponin gibi markerlarla birlikte kullanılması önerilmiştir.

HBDH ayrıca:

·**Renal ve hematolojik hastalıklarda** (örneğin hemolitik anemilerde) hücre hasarını gösterir.

- **Aterotrombotik olaylar** sonrası (özellikle infrainguinal anjiyoplasti ve stent işlemleri sonrası) yükselerek iskemik komplikasyon riskini yansıtabilir.

- **Serebrovasküler hastalıklar** ve **periferik arter hastalıkları** gibi kronik iskemik durumların prognozunda da araştırılmıştır.

1.6.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **Prognostik biyomarker:** HBDH, özellikle periferik arter hastalığında stent sonrası restenoz ve tromboz riskini öngörmede kullanılabilecek yeni bir parametre olarak gündeme gelmiştir.

- **Kombine biyomarker panelleri:** Son yıllarda HBDH, troponin ve NT-proBNP gibi kardiyak markerlarla birlikte algoritmalara dahil edilerek hem tanısal hem prognostik değerinin artırılmasına çalışılmaktadır.

- **Kardiyovasküler metabolizma:** HBDH ölçümleri, kardiyak enerji metabolizmasındaki değişiklikleri yansıtarak iskemi-reperfüzyon modellerinde de kullanılmaktadır.

HBDH, günümüzde troponinlerin yaygınlaşması ile rutin tanısal değerini büyük ölçüde kaybetmiş olsa da, **geç dönem kardiyak hasar göstergesi** olarak önemini korumaktadır. Ayrıca vasküler girişimsel işlemler sonrası risk tabakalandırmada gelecekte daha fazla kullanılabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Preanalitik olarak hemoliz, yalancı yüksekliğe yol açabileceği için laboratuvar yorumunda dikkat edilmesi gereki

1.7. Matriks Metalloproteinazlar (MMP'ler) ve Doku İnhibitörleri (TIMPs)

1.7.1 Biyokimyasal Özellikler

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), **çinko ve kalsiyum bağımlı endopeptidazlar** olup ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerini yıkan enzimlerdir. İnsanlarda 26 farklı MMP tanımlanmıştır ve bunlar **kollajenazlar, jelatinazlar, stromelizinler, matrilizinler ve membrana bağlı tipler** gibi alt gruplara ayrılır. Kardiyak ve vasküler dokularda özellikle **MMP-2 ve MMP-9** ön plandadır. Bu enzimlerin aktivitesi, doku inhibitörleri (TIMPs) tarafından sıkı biçimde kontrol edilir. TIMP ailesinde dört temel üye (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4) bulunur ve bunlar MMP aktivitesini dengeleyerek doku homeostazını sağlar.

1.7.2 Klinik Kullanım Alanları

MMP ve TIMP düzeylerindeki değişimler, kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde kritik rol oynar:

- **Kalp yetmezliği:** MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 düzeylerindeki artış, ventrikül yeniden şekillenmesi (remodelling) ve fibrozis ile ilişkilidir. Yüksek MMP/TIMP oranı, mortalite riskini öngörebilir.

- **Miyokard enfarktüsü:** İskemi-reperfüzyon sırasında MMP-2'nin myofibriler proteinleri parçaladığı ve kontraktıl fonksiyonu azalttığı gösterilmiştir.

- **Ateroskleroz:** MMP'ler, aterosklerotik plakların fibröz kapaklarını zayıflatır, **plak rüptürü ve akut koroner sendrom** riskini artırır.

- **Anevrizma ve hipertansiyon:** Arter duvarındaki ECM bozulmaları ile ilişkili olarak MMP'ler, anevrizma oluşumunda da rol oynar.

1.7.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **İntraselüler MMP'ler:** Özellikle kardiyomiyositlerde sitoplazmada bulunan MMP-2'nin yalnızca ECM yıkımı değil, aynı zamanda **sarkomer proteinlerinin proteostazı** üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Bu, MMP'lerin klasik rollerinin ötesine geçtiğini göstermektedir.

- **TIMPs'in terapötik potansiyeli:** TIMP-2'nin endotel hücre proliferasyonunu, TIMP-3'ün hücre göçünü ve TIMP-4'ün kardiyak endotel fonksiyonunu düzenlemesi, bu proteinlerin **terapötik ajan** olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

- **Yeni tedavi hedefleri:** MMP inhibitörleri üzerine geliştirilen moleküller, kalp yetmezliği ve vasküler hastalık tedavisinde geleceğin potansiyel ilaç adayları arasında yer almaktadır.

- **Biyomarker paneller:** MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri, çoklu biyomarker risk skorlamalarında kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı prognozunu öngörmeye kullanılmaktadır.

MMP ve TIMP'ler, klasik anlamda “serum enzim testi” olarak rutin laboratuvarında kullanılmaz; daha çok araştırma ve klinik çalışmaların odak noktasıdır. Ancak kardiyak ECM remodelingi ve ateroskleroz patofizyolojisini anlamada temel rol oynamaktadır. Özellikle troponin ve BNP gibi markerların yanında **yeni nesil biyomarker adayları** olarak görülmektedirler. Gelecekte, hastalıkların seyrini daha doğru öngörmek için bu markerların klinik kullanıma girmesi beklenmektedir.

1.8. Glikojen Fosforilaz İzoenzim BB (GPBB)

1.8.1 Biyokimyasal Özellikler

Glikojen fosforilaz (GP), hücrelerin enerji metabolizmasında kritik rol oynayan bir enzimdir; **glikojenin glikoz-1-fosfata (G-1-P)** parçalanmasını katalizler. GP'nin üç ana izoformu vardır:

- **GP-MM:** İskelet kasında,
- **GP-LL:** Karaciğerde,
- **GP-BB:** Beyin ve kalp kasında yoğun olarak bulunur.

Kardiyak dokuda GPBB, **sarkoplazmik retikuluma** bağlı inaktif formda bulunur. İskemi sırasında hücre içi metabolik stres ve hipoksi, GP'nin non-fosforile formu (GPb)'dan fosforile formu (GPa)'ya dönüşümünü hızlandırır. Bu süreç glikojenolizi tetikler ve GPBB serbestleşerek önce sitozole, ardından dolaşıma geçer. Hücre membran hasarı olduğunda bu geçiş daha da artar.

1.8.2 Klinik Kullanım Alanları

GPBB, **akut miyokard enfarktüsü (AMI)** tanısında “erken dönem marker” olarak öne çıkmıştır.

- **Yükselme zamanı:** Kardiyak iskemi sonrası 1–4 saat içinde kanda saptanabilir, 6–12 saatte pik yapar ve 24 saat içinde normale döner.
- **Erken tanı değeri:** Troponin yükselmeden önce kanda saptanabildiği için, özellikle **erken başvuran göğüs ağrısı olgularında** tanısız avantaj sağlar.
- **Klinik senaryolar:** Karbon monoksit zehirlenmesi, perioperatif miyokardiyal iskemi veya sessiz iskemi gibi durumlarda troponin ya da EKG bulguları olmadan da GPBB artışı görülebilir.

1.8.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

• **AMI tanısında hassasiyet:** Çalışmalar, GPBB'nin özellikle ilk saatlerde troponin ve myoglobin ile birlikte kullanıldığında tanısız duyarlılığı artırdığını göstermiştir.

- **Sekonder biyomarker:** Özgüllüğü tek başına sınırlı olduğundan (beyin hasarı ve gebelikte de yükselebilir), günümüzde troponinlerle birlikte **ikincil doğrulayıcı marker** olarak değerlendirilmektedir.
- **Metabolik araştırmalar:** GPBB, kalp kasının enerji metabolizmasının erken yanıtını yansıttığı için, iskemi sırasında kardiyomiyositlerin

glikojen rezervlerini nasıl kullandığını anlamada araştırma modeli olarak kullanılmaktadır.

- **Kombinasyon testleri:** Yeni nesil hızlı tanı panellerinde (örneğin “multi-marker chest pain panel”) GPBB troponin ve H-FABP ile birlikte değerlendirilerek erken tanıda klinik performans artırılmaya çalışılmaktadır.

GPBB, erken tanıda umut vadeden bir marker olmakla birlikte, klinikte yaygın kullanımını sınırlayan faktörler arasında ölçüm kitlerinin sınırlı erişimi, özgüllük sorunları ve preanalitik değişkenlikler bulunmaktadır. Ancak özellikle **erken saatlerde AMI tanısını hızlandırarak** tedaviye yön verme potansiyeli nedeniyle araştırmalarda öne çıkmaktadır.

1.9 Oksilipinler

1.9.1 Biyokimyasal Özellikler

Oksilipinler, çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidatif metabolizması sonucu oluşan **biyoaktif lipid türevleridir**. Başlıca kaynakları:

- **Arakidonik asit (AA)** → eikosanoidler (prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler, lipoksinler, HETEs, EETs),
- **Linoleik asit (LA)** → HODEs, EpOMEs,
- **Diğer PUFA'lar (EPA, DHA)** → resolvinler, maresinler, protectinler.

Oksilipinler, üç ana enzimatik yol üzerinden oluşur:

1. **Siklooksijenazlar (COX):** Prostaglandin ve tromboksan sentezi.
2. **Lipoksijenazlar (LOX):** Lökotrien ve hidroksieikosatetraenoik asit (HETE) oluşumu.
3. **Sitokrom P450 (CYP450):** Epoksieikosatrienoik asitler (EETs) ve bunların dihidro türevleri (DHETs).

Bunlar damar tonusu, inflamasyon, tromboz ve hücrel sinyalizasyonun düzenlenmesinde kritik rol oynar.

1.9.2 Klinik Kullanım Alanları

Oksilipinler, klasik anlamda serum enzim testi gibi kullanılsa da, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisini anlamada **biyomarker ve hedef molekül** konumundadır.

- **İskemi-reperfüzyon hasarı:** Epoksieikosatrienoik asitler (EETs), kardiyoprotektif etkilere sahiptir; vazodilatasyon ve antiinflamatuvar özellikleriyle reperfüzyon hasarını sınırlar.
- **Ateroskleroz:** HETEs ve prostanoidler (özellikle PGE₂, PGF_{2α}), endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve plak progresyonuna katkıda bulunur.
- **Hipertansiyon:** CYP450 kaynaklı EET türevlerinin eksikliği, vasküler direnç artışıyla ilişkilidir.
- **Kronik kalp yetmezliği:** Pro-inflamatuvar oksilipin profilleri, hastalığın kötü prognozu ile bağlantılıdır.

1.9.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **Metabolomik biyomarkerlar:** Oksilipin profillemesi, kardiyovasküler risk tahmini için noninvaziv biyomarker panellerine dahil edilmektedir.
- **Genetik polimorfizmler:** CYP2J2 ve sEH (soluble epoxide hydrolase) genlerindeki varyantların oksilipin düzeylerini ve kardiyovasküler riskleri etkilediği gösterilmiştir.
- **Yeni tedavi stratejileri:** sEH inhibitörleri ile EET düzeylerinin artırılması, hayvan modellerinde koroner arter hastalığına karşı koruyucu etki göstermiştir.
- **Beslenme araştırmaları:** Omega-3 yağ asitlerinden türeyen oksilipinlerin anti-inflamatuvar ve kardiyoprotektif etkileri, diyet ve kardiyometabolik sağlık arasındaki ilişkiye yeni boyut kazandırmaktadır.

Oksilipinler, klinik biyokimya laboratuvarlarında rutin ölçülen parametreler değildir; fakat ileri düzey LC-MS/MS teknolojileri ile ölçülmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların erken tanısı ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından **geleceğin biyomarker adayları** arasında önemli bir yere sahiptir.

1.10. Lipoprotein-ilişkili Fosfolipaz A₂ (Lp-PLA₂)

1.10.1 Biyokimyasal Özellikler

Lp-PLA₂, **fosfolipaz A₂ süper ailesinin** özel bir üyesidir ve plazmada başlıca düşük yoğunluklu lipoproteinlere (LDL) bağlı olarak dolaşır; daha az oranda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile de ilişkilidir. Önceleri **platelet-aktive edici faktör asetilhidrolaz (PAF-AH)** olarak adlandırılan

bu enzim, inflamatuvar hücreler (özellikle makrofajlar) tarafından sentezlenir. Görevi, okside fosfolipidleri ve platelet-aktive edici faktörü (PAF) hidrolize ederek lizofosfatidilkolin (Lyso-PC) ve oksidize serbest yağ asitleri üretmektir. Bu ürünler vasküler inflamasyon ve ateroskleroz gelişiminde kritik rol oynar.

1.10.2 Klinik Kullanım Alanları

Lp-PLA₂, özellikle **aterosklerotik damar hastalıkları** ile güçlü ilişkisi nedeniyle kardiyovasküler biyomarker olarak tanınmaktadır.

- **Ateroskleroz ve plak instabilitesi:** Yüksek Lp-PLA₂ aktivitesi, plak içi inflamasyonun ve nekrotik çekirdek oluşumunun göstergesidir.
- **Kardiyovasküler risk tahmini:** Yüksek Lp-PLA₂ düzeyleri, koroner kalp hastalığı (CHD), inme ve ani kardiyak ölüm riskini öngörmede bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.
- **Risk sınıflandırma:** LDL-kolesterol ve CRP gibi klasik risk faktörlerinin ötesinde ek prognostik değer sağlar. Bu nedenle özellikle **orta riskli hastaların ileri değerlendirilmesinde** kullanılabilir.

1.10.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **Klinik çalışmalar:** Çok sayıda prospektif kohort çalışması, Lp-PLA₂ düzeylerinin kardiyovasküler olay insidansı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir.
- **Terapötik hedef:** Lp-PLA₂ inhibitörleri (ör. darapladib) ateroskleroz progresyonunu azaltmak amacıyla klinik denemelerde araştırılmış, ancak majör kardiyovasküler olayların önlenmesinde sınırlı başarı göstermiştir. Buna rağmen enzim, inflamatuvar sürecin daha iyi anlaşılması açısından değerli bir hedeftir.
- **Kombine biyomarker yaklaşımı:** Lp-PLA₂, hs-CRP, MPO ve troponinlerle birlikte çoklu biyomarker panellerinde kullanılarak daha ayrıntılı kardiyovasküler risk stratifikasyonu yapılmaya çalışılmaktadır.
- **Biyolojik değişkenlik:** Lp-PLA₂'nin en önemli avantajlarından biri, düşük biyolojik varyasyon göstermesidir; bu özelliği onu güvenilir bir biyomarker haline getirir.

Lp-PLA₂, damar duvarı inflamasyonunun spesifik bir göstergesi olması nedeniyle klinik laboratuvar biyokimyasında geleceğe dönük en umut verici markerlardan biridir. LDL kolesterol ile yakın ilişkisi, onu klasik lipid profilleriyle birlikte anlamlı kılar. Bununla birlikte, klinikte rutin kullanımı sınırlıdır; çünkü testlerin maliyeti ve standardizasyon sorunları vardır. Ancak

vasküler inflamasyonun hedeflendiği yeni tedaviler geliştikçe, Lp-PLA₂'nin rolü daha da güçlenecektir.

1.11. Trimetilamin N-Oksit (TMAO)

1.11.1 Biyokimyasal Özellikler

Trimetilamin N-oksit (TMAO), bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen **trimetilamin (TMA)**'in, karaciğerde flavin-mono-oksijenaz (FMO) enzimleri aracılığıyla oksidasyonu ile oluşan küçük moleküllu bir metabolittir. Diyetteki **L-karnitin, kolin ve betain** gibi besinlerden kaynaklanan substratlar bağırsak florası tarafından TMA'ya dönüştürülür; ardından TMA, karaciğerden sistemik dolaşıma TMAO olarak salınır. Bu nedenle TMAO, **mikrobiyota-karaciğer-kalp ekseninin** önemli bir ürünüdür.

1.11.2 Klinik Kullanım Alanları

Son yıllarda TMAO, **kardiyometabolik sağlık** alanında dikkat çeken yeni biyomarkerlerden biridir.

- **Ateroskleroz:** Yüksek plazma TMAO düzeyleri, makrofajlarda kolesterol taşıyan “foam cell” oluşumunu ve aterosklerotik plak progresyonunu destekler.
- **Kardiyovasküler risk:** Yüksek TMAO seviyeleri, majör kardiyak olay (MI, inme, ani ölüm) riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.
- **Kronik böbrek hastalığı:** Böbrek fonksiyon bozukluğunda TMAO düzeyleri artar ve bu durum kardiyovasküler riski daha da yükseltir.
- **Metabolik sendrom:** Diyabet, obezite ve insülin direnci olan hastalarda TMAO düzeyleri artmış bulunmuştur.

1.11.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **Metabolomik çalışmalar:** TMAO, hedefe yönelik olmayan metabolomik analizlerde **ateroskleroz ile güçlü şekilde ilişkili molekül**lerden biri olarak tanımlanmıştır.
- **Klinik gözlemler:** Diyetle alınan kolin ve karnitin, bağırsak mikrobiyotası aracılığıyla TMAO üretimini artırdığı, bunun da uzun vadede kardiyovasküler riskleri yükselttiği gösterilmiştir.
- **Mikrobiyota ilişkisi:** Bağırsak flora kompozisyonu TMAO üretimini belirler; bu nedenle probiyotik ve prebiyotik tedavi yaklaşımlarının TMAO düzeylerini düşürerek kardiyovasküler fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

- **Beslenme çelişkileri:** Deniz ürünlerinde doğal olarak yüksek TMAO bulunmasına rağmen, deniz ürünleri kardiyovasküler açıdan koruyucu kabul edilir. Bu durum, TMAO'nun etkilerinin yalnızca miktarı değil, **bağlam ve kaynağına** da bağlı olduğunu göstermektedir.
- **Klinik rehberlerde rolü:** Henüz günlük klinik uygulamaya girmemiş olsa da, TMAO düzeyleri gelecekte kardiyometabolik risk skorlarına dahil edilebilecek aday markerlerden biri olarak görülmektedir.

TMAO, klasik anlamda bir “enzim” değil, bağırsak mikrobiyotasının ürettiği ve kardiyovasküler biyolojide giderek daha fazla önem kazanan bir metabolittir. Özgünlüğü sınırlı olmakla birlikte, **diyet-mikrobiyota-kalp ilişkisini yansıtan bir pencere** sağlaması, onu geleceğin tanısal ve terapötik hedeflerinden biri haline getirmiştir. Özellikle diyet temelli girişimler ve mikrobiyota modülasyonunun kalp-damar hastalıklarındaki etkilerini değerlendirmede TMAO kritik bir biyomarker olarak araştırılmaya devam etmektedir.

Tablo 1: Kardiyak enzimler (Parçalı tablo, Kısım-1)

Enzim / Biyomarker	Biyokimyasal Özellikler	Klinik Kullanım Alanları	Güncel Katkılar & Araştırmalar	Sınırlılıklar / Yorum
AST	Aminotransferaz; sitozolik/mitokondriyal; kalp, karaciğer ve kaslarda yoğun.	MI tanısında ilk kullanılan enzim; 6–12 saatte yükselir; AST/ALT oranı kardiyak-hepatik ayrımında önemli.	Metabolomik çalışmalarda enerji metabolizması ve oksidatif stres ile ilişkisi araştırılıyor.	Düşük özgüllük: karaciğer, kas hasarı, hemoliz de artış yapar.
CK-MB	Kreatin kinaz izoenzimi; kalpte %15–30, iskelet kasında <%5.	MI tanısında 1970–90’larda altın standart; reinfarktüs tanısında avantajlı.	Kardiyo-onkoloji ve egzersiz fizyolojisi araştırmalarında kullanılıyor.	Kas travması, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliğinde yanlış pozitiflik.
LDH	Pirüvat ↔ laktat dönüşümü; 5 izoenzim; LDH-1 kalpte yoğun.	MI’da 12–24 saatte yükselir; 10–14 günde normale döner; flipped pattern önemli.	Onkoloji ve hematolojide prognostik marker.	Hemoliz, tümör, karaciğer hastalıklarında da artar.
Enzim / Biyomarker	Biyokimyasal Özellikler	Klinik Kullanım Alanları	Güncel Katkılar & Araştırmalar	Sınırlılıklar / Yorum
CA-III	Çinko içeren sitozolik enzim; kalp ve iskelet kasında; oksidatif stresle savaşır.	Araştırma düzeyinde; iskemi ve hipokside değişiklik gösterir.	Antioksidan tedavi araştırmalarında biyomarker olarak öne çıkıyor.	Rutin test değil; klinikte yaygın değil, özgüllüğü sınırlı.

MPO	Nötrofillerde hem-enzim; H ₂ O ₂ 'den HOCl üretir, oksidatif stres kaynağı.	ACS'de erken yükselir; plak instabilitesinde önemlidir.	MPO inhibitörleri ve plak biyolojisi araştırmalarında kritik.	Enfeksiyon, sepsis, otoimmünitede de yükselir.
HBDH	LDH'nin kardiyak özgül fraksiyonu; kalp kasi ve eritrositlerde yoğun.	MI'da 6–12 saatte yükselir; 48–72 saatte pik yapar; geç dönem marker.	Periferik arter hastalıklarında restenoz riskini öngörmede araştırılıyor.	Hemoliz ve karaciğer hastalıklarında da artar.
MMP/ TIMP	Çinko/kalsiyum bağımlı endopeptidazlar; ECM'i yıkar; TIMP ile regüle edilir.	Kalp yetmezliği, aterosklerozda ECM remodelingi göstergesi.	Yeni tedavi hedefleri; MMP inhibitörleri ve TIMP bazı terapiler araştırılıyor.	Rutin test değil; araştırma odaklı.
Enzim / Biyomarker	Biyokimyasal Özellikler	Klinik Kullanım Alanları	Güncel Katkılar & Araştırmalar	Sınırlılıklar / Yorum
GPBB	Glikojen yıkımında görevli; kalp ve beyinde yoğun; iskemi sırasında serbestleşir.	AMI erken tanısında; 1–4 saatte yükselir; 24 saatte normale döner.	Troponin ve H-FABP ile çoklu panellerde kullanılıyor.	Gebelik ve beyin hasarında da artabilir; özgüllük sorunu var.
Oksilipinler	PUFA metabolizması ürünleri; COX, LOX, CYP450 ile üretilir.	İskemi, HT, ateroskleroz gibi KVS patolojilerde rol oynar.	Metabolomik panellerde yeni biyomarker; sEH inhibitörleri umut veriyor.	Rutin test değil; ileri MS teknikleri gerekiyor.
Lp-PLA2	LDL/HDL ile ilişkili; okside fosfolipidleri parçalar.	Ateroskleroz ve plak instabilitesinde prognostik marker.	Lp-PLA2 inhibitörleri araştırıldı; risk skorlarına eklenebilir.	Maliyet yüksek; rutin testlerde standardizasyon eksik.
TMAO	Mikrobiyota kaynaklı TMA'nın karaciğerde oksidasyonu ile oluşur.	Yüksek düzeyleri ateroskleroz, MI, böbrek hastalığı ile ilişkili.	Diyet-mikrobiyota-kalp eksenini açıklayan yeni biyomarker.	Deniz ürünleri gibi kaynak bağımlı farklılıklar; klinikte henüz kullanılmıyor.

Kaynaklar

- Aydın S, Ugur K, Aydın S, Sahin İ, Yardım M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:1-10.
- Chrishan J.A. Ramachandra chrishan.ramachandra@nhcs.com.sg, K.P. Myu Mai Ja, Jasper Chua, Shuo Cong, Winston Shim, and Derek J. Hausenloy Myeloperoxidase As a Multifaceted Target for Cardiovascular Protection. *Antioxid Redox Signal.* 2019;31(18):1294-1327.
- Dobric M, et al. Glycogen phosphorylase BB in myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(6):630-636.
- Frangie, Christian; Daher, Jalil. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis. *Br Res.* 2022;10.3892/br.2022.1536.
- Ghimire A, Giri S, Khanal N, et al. Diagnostic accuracy of glycogen phosphorylase BB for myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24368.
- Lippi G, et al. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB in the diagnosis of AMI. *Biochem Med (Zagreb).* 2013;23(1):52-59.
- Myeloperoxidase: A Useful Biomarker for Cardiovascular Disease. *Clin Chem.* 2009;55(8):1462-1464.
- Netala VR, et al. Cardiovascular Biomarkers: Tools for Precision Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):3218.
- Netala VR, Ye Q, Lee H-S, et al. Cardiovascular Biomarkers: Tools for Precision Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):3218.
- Singh N, Rathore V, Mahat RK, Rastogi P. Glycogen phosphorylase BB: a more sensitive and specific marker than other cardiac markers for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Indian J Clin Biochem.* 2018;33(3):356-360.

Böbrek Hasarlarında Yeni Bir Belirteç Olarak Glutasyon Transferazlar

Belgin İşgör¹

Özet

İnsan metabolizmasında en önemli mekanizmalardan birisi iyon ve su dengesinin korunmasını sağlamak üzere özelleşmiştir. Bu denge, metabolizmada her doku ve hücrede ihtiyaç fazlası iyon ve suyun vücuttan atılması veya bunların geri emiliminin sağlanması yönünde gerçekleşir ve merkezinde ise böbrekler bulunur. Sadece su ve elektrolit dengesi değil, asit baz dengesinin sağlanması ve böylece metabolik pH'ın korunması açısından da kritik organlardır. Diğer taraftan nükleotit ve protein yıkım yolundan açığa çıkan ve toksik özellikte olan azotlu bileşiklerin ve amonyumun da bertarafında görev alırlar. Metabolizmada maruziyet veya terapötik kullanımı yoluyla bulunan kimyasalların, karaciğerdeki detoksifikasyon aşamalarından sonra vücuttan atılımı da böbreklerden olur. Dolayısıyla böbrekler belirli molekül ve iyonlar için dengeyi sağlarken hem vücuttan atıkları hem de toksinleri uzaklaştırma konusunda merkezi organlardır. Böbreklerin bu kritik rolleri doku hasarı veya enfeksiyonuyla sekteye uğrar. Böyle bir tabloda insanın diğer doku ve organlarının da etkilenerek daha ciddi hastalık tablosu oluştuğu bilinmektedir. Metabolizmanın sağlık halinin kontrolü için çok sayıda enzim, iyon, protein gibi doğrudan veya dolaylı belirteçler olsa da böbrek hasarını, özellikle hastalık tablosu ağırlaşmadan erken dönemde tespit için net belirteçlerin güncel çalışmalarla ortaya çıkarılması erken teşhis kadar yeni ilaçların ve tedavi yaklaşımlarının da bulunmasına yol açmaktadır. Bu bağlamda Glutasyon enzim ailesi üyelerinden alfa (α) ve pi (π) izozimleri ciddi belirteçler olarak ortaya çıkmaktadır.

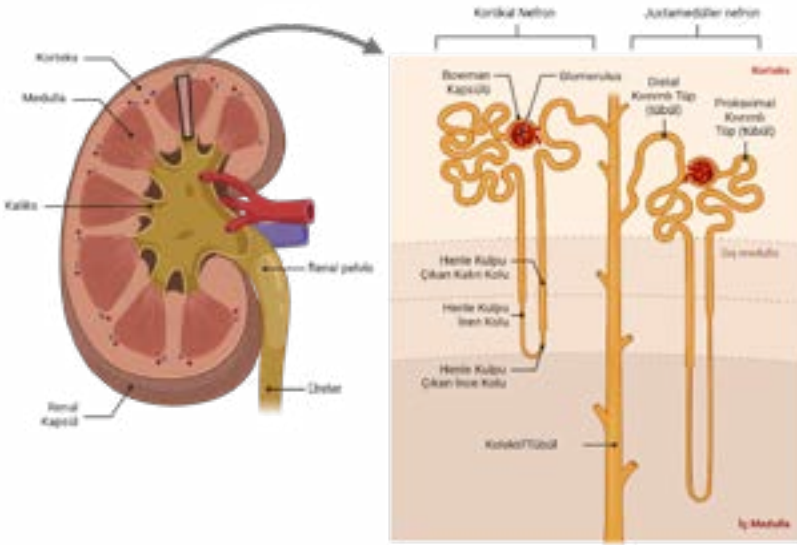
1 Prof. Dr., Atılım Üniversitesi, belgin.isgor@atilim.edu.tr, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, e-mail: belginisgor@ankara.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5716-3159

1. GİRİŞ

Böbrekler insan metabolizmasında molekül ve iyonlar için dengeyi sağlarken hem vücuttan atıkları hem de toksinleri uzaklaştırma konusunda merkezi organlardır. Kanın filtrasyonundan vücuttaki moleküler homestaza, vücut sıvı hacminin korunması ve elektrolit dengesinin sağlanmasından hormon üretimine çok aşamada önemli görevleri vardır ki regülatör görevler olarak da anılırlar. Bu görevlerin yanı sıra glikoz, protein ve amino asit metabolizmasında da görev yapar. Böbrek hastalıkları, çeşitli sebeplere bağlı doku ve organ hasarı, çoklu fonksiyonu sebebiyle insan metabolizmasında ciddi ve yaygın etkilere yol açtığından klinik açıdan dikkatle takip edilmesi gereken bir tablodur. Böbreğin sürekliliği yaşamsal önemde olan hassas regülasyon ve metabolik denge desteği olmaksızın vücut kimyasal yapısındaki denge ve düzenleme bozulacağından, ortaya çıkan toksik tablo sadece böbrek değil çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilmektedir.

1. 1. Böbrek Fonksiyonunun Temel işlevleri ve Metabolik Dengedeki Rolü:

Yapısal olarak (Şekil 1) böbrek altı ana birimden oluşur: korteks, medulla, renal kapsül, üreter ve renal pelvis. Bu birimlerden korteksin en küçük yapısı, böbreklerin en küçük yapısal birimi olarak da adlandırılan, nefronlardan oluşur ve temelde mikroskobik düzey filtrasyonu ve moleküler düzey işlevi burada yürütülür. Böbrek fonksiyonları ise genelde üç ana kategoride ele alınır: 1) Homeostaz Regülasyonu, 2) Filtrasyon ve Atılım (Eksresyon) görevi ve 3) Hormon Üretimi yani Endokrin Görevi.



Şekil 1. Böbrek Anatomisi (BioRender: Işgör, Y. (2025) <https://BioRender.com/d5bscqi>)

Homeostaz görevi öncelikle vücut plazma hacminin dengelenerek kan basıncını korumaya yöneliktir. Bu denge sağlanırken ya fazla su vücuttan idrar yoluyla atılır veya böbreklerde süzülmekte olan suyun ihtiyaç duyulan miktarı geri emilerek dolaşıma verilir.

1. 1. 1 Homeostaz: Elektrolit ve iyon dengesinin korunması

Böbreklerin genel anlamda iyon dengesindeki rolü a) sodyum (Na^+) ve Potasyum (K^+) katyonları, b) bikarbonat (HCO_3^-) ve proton (H^+) iyonları, c) Klor (Cl^-) iyonları, d) Kalsiyum (Ca^{2+}) iyonları, e) sülfat (SO_4^{2-}) iyonları; ve f) kemik ve mineral metabolizmasından açığa çıkan fosfat (PO_4^{3-}) fazlasının atılımı ve gereksinimi olanın geri emilimini gerçekleştirerek sağlar.

Sodyum ve klorür iyonları proksimal tübülden geri emilir, böbreğe iletilen sodyumun %67'ye yakını vücut ihtiyacına bakılmaksızın geri emilir ve bu Na/K Atpaz pompası yoluyla olur. Klorür iyonu sodyum geri emilimine paralel ancak pasif olarak emilerek elektiksel denge sağlanır. Henle kulpunda, buraya gelen iyonların %25 kadarı idrarı konsantre etmek üzere Na/K/Cl simportuyla geri emilir. Distal tübül ise son ince ayarı yapmak üzere özelleşmiştir ve geriye kalan küçük miktarlardaki sodyumun da geri emilimini sağlar. Bu kısım aldosteron hormonu kontrolünde, sodyum emilimini ve paralelinde potasyum atımını artırır. Potasyumun böbreğe gelerek

filtrelenmiş büyük kısmı ki bu %90 civarındadır, proksimal tübül ve Henle kulpunda geri emilir. Ancak atılımı gıda yoluyla alınan fazla potasyumun, aldosteron kontrolünde, distal tübül ve toplayıcı kanal üzerinden gerçekleşir.

Bikarbonat, fosfat, sülfat ve kalsiyum iyonları da proksimal tübül üzerinden işleme uğrar. Ancak buraya gelen bikarbonatın tamamı dolaşıma geri emilirken, kalsiyum ve fosfat iyonları paratiroid hormon kontrolünde kalsiyum geri emiliminin desteklendiği ve fosfatın atıldığı bir işleme uğrar. Sülfat iyonları ise metabolik fonksiyonlarda birçok dokuda ihtiyaç duyulan iyon olması nedeniyle kontrollü olarak geri emilir veya atılır. Bilinen değerler, böbrekte filtre edilen sülfatın yaklaşık %85 oranında geri emildiği şeklindedir. Metabolizmada sülfatın proteoglikan ve heparin gibi molekül sentezlerinde, karaciğerde gerçekleşen detoksifikasyon işlevinde çeşitli moleküllerin sülfasyonunda, birçok steroid hormonun inaktivasyonunda kullanılması bu iyonun neden çoğunlukla geri emilime uğradığını açıklamaktadır.

Sodyum ve potasyum temel elektrolit dengesinin korunmasında önemliyken, bikarbonat, proton ve klor iyonları metabolik pH dengesinin korunması için önemlidir. Kemik metabolizma dengesini korumak için kalsiyum, anabolik tepkimeler ile hormon regülasyonu ve detoksifikasyon mekanizmaları için sülfat iyonlarının atılımından çok geri emiliminin gerçekleştiği normal böbrek fonksiyonu metabolik işlevler için önemlidir. Fosfat iyonları ise sinyal iletiminden, ATP gibi enerji kaynağı moleküller ile nükleotidlerin sentezine, kalsiyum gibi kemik metabolizmasında önemlidir. Ancak atılımı da idrar pH'sını çok düşürmeden metabolizmadaki asidik protonları toplayarak idrarla atılımı sağlaması açısından önemlidir. Dolayısıyla, genel tabloda, bu iyonların ihtiyaç durumuna göre atılım ve emilimleri böbreklerin kontrolünde kritik bir işlevdir.

1. 1. 2 Homeostaz: glikoliz, glukoneogenez ve üre döngüsü

Homeostaz, basit ifadeyle iç dengenin korunmasıdır. Ancak sadece iyon dengesinin korunmasıyla sınırlı değildir. Glikoz beyin, kas, karaciğer, böbrek gibi birçok organın çalışması için çok gereklidir ve bu yüzden de gereksiz harcanmasını önleyen homeostazı çok kritiktir. Yaygın olarak karaciğerin glikoz metabolizmasında merkez görevde olduğu bilinmesine rağmen, aslında metabolizmanın ihtiyacı olan glikoz kaynaklarının yaklaşık %80 kadarını karşılayabildiği, geriye kalan ihtiyacın böbreklerce karşılandığı bulunmuştur (Stumvoll, 1997). Böbreklere iletilen glikozun geri emilim işlevi ile glukoneogenez yolu proksimal kıvrımlı tübüllerde gerçekleşir. İnsülin ise glikoz dışı kaynaklardan glikoz üreten metabolik yol olan glukoneogenezi sadece karaciğer değil böbrek üzerinde de etkileyerek engellediği bulunmuştur.

Bu, özellikle glukoneogenez incelendiğinde, dolaşımdaki glikoz düzeyi kontrolünde böbreğin de rolü olduğu konusunda ipucu vermektedir.

Böbreklerin filtrasyon ve atılım işlevinde en iyi bilinen mekanizma üre atılımıdır ve karaciğer ile ortaklı bir işlemle gerçekleşir. Dokularda açığa çıkan amonyum (NH_4^+) genel olarak protein yıkımı sırasında açığa çıkan toksik bir iyondur ve bu iyonun bertarafında bilinen temel organ karaciğerdir. Şöyle ki, amonyum, dokularda glutamin amino asiti oluşturmak için kullanıldıktan sonra bu molekül karaciğere iletilir ve burada amid grubu olarak tutulan amonyum glutaminden ayrılarak glutamat oluşturulurken açığa çıkan amonyum karaciğerde doğrudan “üre döngüsü”ne iletilir. Bu döngü yoluyla amonyum, bikarbonata eklenerek karbamil fosfata dönüştürülür ve ornitin amino asitine bağlanarak üre döngüsüne girer, son ürün olarak iki amid yan grubu olan üre, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, elde edilir ve böbreklere iletilerek buradan atılır. Karaciğer-böbrek ilişkisinde yaygın bilinen bu mekanizmaya ek olarak özellikle iskelet kasından açığa çıkan amonyum ile üretilen alaninin dolaşımla karaciğere iletildiği (Cori döngüsü) ve burada amid olarak bulunan amonyumun salınarak doğrudan karaciğerdeki üre döngüsüne girdiği, geri kalan pirüvatın ise glukoneogenez yolunda kullanıldığı da bilinmektedir. Ancak bu mekanizmaların dışında, böbreklerin dolaşımdan yüksek miktarda glutamin aldığı ve glutaminaz enzimi yardımıyla glutamat üretirken açığa çıkan amonyanın ise ortamdan fazla protonu bağlayarak amonyum oluşturduğu ve böylece idrara aktarıldığı bulunmuştur. Bu yol, metabolik asitin hızlı bir şekilde kontrol edilmesi sağlaması açısından önemlidir. Böbrek asit-baz dengesinin korunmasında amonyumun rolü, böbreklerde glutamin metabolizmasıyla gerçekleştiğinden, doku ve organlardan amonyak/ amonyum bertarafında hem karaciğer hem de böbreğin ortaklı ve ortaksız rolü olduğu netleşmiştir.

Yapılan araştırmalar normal şartlarda böbrekte glukoneogenez ile üretilen glikozun üretim hızının karaciğerden daha düşük olduğunu ancak uzun süreli açlık veya gıda tüketilmeyen gece saatlerinde böbrekten salınan glikozun böbrek dışı dokulara ulaştığı ve absorblandığı belirlenmiştir (Gerich, 2010). Diğer taraftan glukagon karaciğerde glukoneogenezden glikoz üretimini uyarırken adrenalin hormonu bu uyarımı sadece böbrek için sağlar. Bu hormonlar bu iki organın glikoz kullanımını birbirinden bağımsız kontrol ederken bir hormon diğerine göre kontrollü salınır. Bu tablo, diğer birçok kritik biyomolekül için tek organ kontrolü olamayacağını göstermesi açısından da önemlidir.

1. 2 Böbrek Fonksiyonunun takibinde belirteç molekül ve enzimler:

Böbrek metabolizmasının sağlıklı işlevinin takibinde bu moleküllerin atılım ve geri emilimlerinin önemi büyük olsa da klinik olarak diagnostik bir araç olarak kullanımları birçok açıdan zordur. Öncelikle bir molekül veya iyonun teşhis ve takipte kullanılabilmesi için idrar, serum, plazma gibi numunelerde kolayca ulaşılabilmesi; analiz yönteminin hızlı, farklı biyomolekül ve iyonlardan etkilenmeyecek şekilde güçlü, her tekrarında kabul edilebilir hata aralığında olacak şekilde tekrarlanabilir olmalıdır. Bunların yanısıra sağlık-hastalık dengesinde yapılacak ölçüm ve analizlerin kabul edilebilir oranda farklılık göstermesi temel kuraldır. Tüm bu açılardan bakıldığında böbreklerde gerçekleşen iyon ve molekül emilim ve atılımlarının tek başına takibi, böbrek fonksiyonunun doğru işleyişinden saptığını tespit için doğrudan kullanıma uygun değildir.

1. 2.1 Böbrek Fonksiyonu takibinde standart testler: Kreatinine, Sistatin C ve Albumin

Böbrek fonksiyonunda glomerulus'un düzgün çalıştığını tespit etmek böbrek filtrasyon kabiliyetini anlamak açısından önemlidir. Bunun için Glomerular filtrasyon hızı (GFR) ölçümü gerçekleştirilir. Bu aslında net ve doğrudan bir ölçümden çok serum ve idrar numunelerinde vücutta üretilen ve böbreklerde filtre edilen kreatinin veya sistatin C (CysC) düzeylerinin tespiti ve bunların normalize edilmiş bir formül kullanılarak tahmin değeri hesaplanması şeklindedir. Sistatin C düzeyi ölçümü kreatininden daha pahalı bir yöntemse de daha kararlı sonuç almak açısından tercih edilebilir. Erken dönem diabetes ve diyabetik nefropatide ve kardiyovasküler hastalıklarda CysC düzeyindeki artış bu belirteci çok açıdan önemli kılmaktadır. Ancak IFCC (uluslararası Klinik Kimya Federasyonu) onaylı CysC referans materyali olsa da farklı üreticiler tarafından sağlanan bu materyalin laboratuvar standardizasyonunda zorluklar ve sapmalar göstermesi, zaten malşyetli olan bu testin rutin kullanımına çok da imkan tanımamaktadır. Diğer taraftan İnulin gibi dışarıdan verilen bir molekülün serum ve idrar takibi ise tahmini değil "ölçülmüş" GFR değerini verir ve daha güvenilirdir .

Böbrek dokusunda bir tahribat olduğunun ilk anda kontrol edilmesi için ara idrarda albümin veya mikroalbumin düzeyine bakmak standart bir yöntemdir. Küçük bir protein olan albümin birçok molekülün dolaşımında taşınmasını sağladığından transport protein olarak da bilinir. Böbrek filtrasyonunda ise küçük yapısıyla kolayca geri emilir. İdrarda tespiti genellikle

dolaylı kardiyovasküler hastalık işareti olarak görülse de asıl belirteç olarak kronik böbrek hastalığı takibindedir.

Bu iki analiz tam olarak böbreğin hastalığı hakkında net bilgi vermez. Serum da nitrojen düzeyi tespiti ve elektrolit düzey analizi de bilginin netleşmesi açısından gereklidir. Ancak bu iki analiz de metabolizmada beslenme, enfeksiyon, dinlenme durumlarının değişikliğine göre farklılık gösterebildiğinden görüntüleme yöntemleri ve destekleyici biyokimyasal testlerle hastalık tablosunun netleştirilmesine ihtiyaç vardır.

1. 3 Böbrek Fonksiyonu takibinde doğrudan ve dolaylı enzim ve protein bazlı belirteçler

Enzimlerin diagnostik olarak iyi bir araç olmasına rağmen böbrek metabolizmasında yer alan birçok enzimin belirteç olarak kullanımında tekrarlanabilir, kararlı ve güçlü bir metot kurulamaması sebebiyle güçlükleri görülmüştür. Albüminüri veya mikroalbüminüri testleri ve serum kreatinin (GFR'yi tahmin etmek için kullanılır) gibi geleneksel belirteçlerin yanı sıra böbrek kanserlerinin, diyabetik böbrek hastalığının (DKD) veya diyabetik nefropatinin (DN) erken teşhisi ve izlenmesi için birçok yeni biyobelirteç araştırılmaktadır. Çalışmalar günümüzde henüz yaygın klinik kullanıma ulaşmamış olsa da Akut Böbrek Hasarı (ABH) ve Kronik Böbrek Hastalığında (KBH) bazı enzimlerin idrarda tespitiyle teşhis ve takip kolaylaşmıştır.

Bu enzim ve proteinlerden kullanımı olan bazı belirteçler :

1) Glomerular fonksiyon takibinde: idrarda Transferritin (TRF), Ferritin, immunoglobulin G (UIgG) ve alfa 2-Makroglobülin (A2M) düzeyleri ; 2) Böbrek tübüler fonksiyonu takibinde: İdrar Alfa 1 Mikroglobulin (A1MG), idrar b-2-mikroglobuling (B2MG), Retinol bağlayıcı protein (RBP), L-tipi veya karaciğer yağ asiti bağlayıcı protein (LFABP), Intestinal trefoil faktör 3 (TFF3), Aktifleştiren transkripsiyon faktör 3 (ATF3) ve uromodulin (UMOD), Alanin Amino Peptidaz (AAP), N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG), Nötrofil jelatinaz-ilişkil lipokalin (NGAL) proteinleridir ve bu belirteçler klinik olarak önemli ve özgün sonuçlar alınmasını sağlar (Lu ve ark., 2025; Karmakova ve ark., 2021; Engström ve ark., 2024; Spencer ve ark., 2023; Treacy, 2018).

Diğer taraftan böbrekte fonksiyonu ile renin-angiotensin sisteminin çalışmasını, özellikle diyabetik nefropati için, izlemede Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) de önemli bir belirteçtir. Klasik biyokimya analiz panelinde olması sebebiyle LDH (laktat dehidrogenaz) çok yaygın bakılabilen bir belirteç olarak Akut Böbrek Hasarında tübül hücre tahribatını takipte önemlidir.

Bütün bu belirteçlere son yıllarda Glutatyon ailesi üyesi iki izozim de katılmıştır. Özellikle kanser araştırmalarıyla ve ilaç direnç oluşturma mekanizmalarıyla iyi ilişkilendirilmiş olan GST pi (π) ve alfa (α) üyesinin doku düzeyleri yıllardır takip edilmekte, polimorfizmleri ya da genetik değişimlerinin hastalıklar ile ilişkisi araştırılmakta ve bir belirteç veya ilaç hedefi olarak üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Son zamanlarda idrarda bu izozimlerin tespiti ve bazı durumlarda böbrek hastalıklarının ilişkisinin bulunması bu enzime olan ilgiyi daha da arttırmıştır. Bugüne dek farklı durumlarda, kardiyak operasyon sonrası veya toksik kimyasallara maruziyet gibi, birbiriyle çelişen sonuçlar ortaya konmuş olsa da bu enzimler halen bir belirteç olabileme potansiyelinde görülmektedir (McMahon ve ark., 2010; Khacha-Ananda ve ark., 2022).

1.3.1 Böbrek Fonksiyonu takibinde GST enzimlerinin Önemi

Glutatyon S-transferazlar (GST'ler) veya yaygın adıyla Glutatyon Transferazlar, prokaryot ve ökaryotlarda faz II enzimi olarak tanımlanmıştır. Bilinen en yaygın ve birincil işlev olarak tanımlanan özelliği, bu enzimlerin çeşitli toksik molekülleri tripeptit glutatyon ile konjuge ederek vücuttan atılımını kolaylaştırmak, yani Faz II detoksifikasyon metabolizmasında aktif görev yapmaktır. Bu enzimler hücre içi dağılımlarına göre Sitosolik, Mitokondriyal veya Kappa ve Mikrozomal (Eikosanoid ve Glutatyondaki Membran-A İlişkili Proteinler, MAPEG) olmak üzere üç ana protein ailesine ayrılır. İnsanlarda, sitozolik glutatyon S-transferaz (GST) protein ailesi tüm GSTlere kıyasla en büyük aileyi oluşturur ve yedi farklı sınıfta sunulan 16 gen tarafından kodlanmış enzimlerdir: mu (GSTM), alpha (GSTA), pi (GSTP), theta (GSTT), zeta (GSTZ), sigma (GSTS ve omega (GSTO) (Allocati et al., 2018). İnsanlarda en çok çalışılmış enzim formunun sitozolik enzimlerdir ve herbirisinin substrat özgünlüğü çakışan çok fazla izozimi olduğu bulunmuştur. Her bir enzim aynı veya farklı genden kodlanmış homo veya heterodimer formu oluşturmak üzere iki alt birimden oluşmuştur. Bu alt birimlerde birbirine yakın iki substrat bağlama bölgesi vardır: a) G-Bölgesi: GSH bağlayan bölgedir ve hangi moleküle GSH bağlanacaksa öncelikle buraya GSH bağlanarak diğer moleküle konjuge olması sağlanır; b) H-Bölgesi :çok geniş bağlama kapasitelidir ve GSH bağlanacak ksenobiyotik, elektrofilik bileşikler, ilaç veya diğer oksidatif mekanizma ürünü bileşikler buraya bağlanır (Hayes, 2005).

Genel olarak bir elektrofilik bileşiğin GSH konjugasyonu ile böbrekten atılımı kolay ve az reaktif ürünlere dönüştükleri kabul edilir. Bu ksenobiyotiklerin, yani vücutta işlenmeden kaldıklarında toksik etki gösteren endojenik veya ekzojenik kaynaklı moleküllerinin çoğu için geçerli iken bazı

ilaçlar , örneğin Cisplatin, veya organik çözücüler , örneğin Diklorometan (DCM), için tam tersi sonuca yol açar. Özellikle, GSH-konjüge Cisplatin'in nefrotoksisteye neden olacak aktiflik kazandığı, DCM'in de GSH konjugatının kararsız ve reaktif bir yapı oluşturarak DNA hasarına yol açtığı bulunmuştur (Townsend ve Hanigan, 2002). Dolayısıyla GST konjugasyonunun sadece detoksifikasyonda değil, bazı durumlarda: 1) Ksenobiyotikleri biyoaktivasyonunu gerçekleştirme (Lash et al., 2014)), 2) ii) endojenik α,β -unsature aldehytler, kinon ve hidroperoksitleri inaktifleştirme; 3) GSH molekülünün hücre içi düzeylerini ve hücre iç kompartmanlarındaki dağılımını düzenleme 4) Sinyal iletiminin düzenlenmesini sağlama gibi pekçok görevleri de gerçekleştirdiği bulunmuştur (Hayes, 2005, Tew ve Townsend, 2011, Wu, ve ark., 2006)

Yapılan çalışmalardan elde edilen verilerden sitozolik GSTlerin doku dağılımı incelendiğinde GST A'nın A1 ve A2 izozimlerinin en çok karaciğerde, ince barsakta, böbrekte adrenal bezde lokalize olduğu, GST P izozimi olan GST P1'in beyin, mesane, deri, kalp, testisler, akciğer, incebarsak, böbrek, verler, pankreas, plasenta, prostat, adrenal ve tiroid bezleri ile dalakta lokalize olduğu bulunmuştur. Bu iki farklı GST enzim sınıfının ortaklı ve yüksek oranda lokalize olduğu iki organ: ince barsak (burada A1>A2, P1 ile A1 benzer seviyede) ve böbrekler (A1,A2 ve P1 aynı düzeylerde) olduğu da anlaşılmaktadır (Buratti ve ark., 2021).

GST enzimlerinin doku dağılımı çok yaygın olması sebebiyle ilgili dokulardaki tahribatla ilişkilendirmek amaçlı çok çalışma gerçekleştirilmiş olsa da hala yürütülen yoğun çalışmalara rağmen birçok doku için tam bir biyobelirteç olma özelliği kazanmamıştır. Son yıllarda yayınlanmış birçok çalışmanın derlenerek ortaya bir tablo çıkarılması sağlansa da net olarak bilinen belli hastalık-GST ilişkisi daha netleşmiş, diğer alanlarda daha çok çalışma yapılması gereğini ortaya koymuştur. Özellikle radyodiagnostik ve anjiyografinin teşhiste önemli rol kazanmasıyla acil servis travma ve inme tanısından, kanser tanısından evre belirlemeye, kardiyovasküler ve periferik vasküler cerrahilerden ürolojik teşhislere dek çok alanda kontrast ajan kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu radyolojik görüntüleme amaçlı kullanılan ajanların akut böbrek hasarına yol açabildiği de yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. ABH teşhisinde kullanılan belirteçlerin genel böbrek fonksiyonunda da kullanılıyor olması yeni belirteçler bulma konusundaki çalışmaları hızlandırdığı için halen farklı sebeplerle gözlenen ABH tablolarında aynı GST formlarının marker olabilmesi, farklı durumlarda çelişen sonuçlar vermesi itibarıyla de, tartışılmaktadır.

Detaylı doku dağılımı incelendiğinde GST A'nın proksimal ve GST P'nin distal tübülde yoğunlaştığı, bu sebeple bu iki tübül yapısında olabilecek tahribatın iki farklı enzimin idrarda tespitiyle mümkün olabileceği düşünülmektedir. ABH ile ilgili çalışmalarda, özellikle kardiyak operasyonlarda, kontrast ajan uygulamasının bu hasara yol açtığı, yoğun bakımda yatan hastalardan ölümle sonuçlanan vakalarda yine akut böbrek hasarı sırasında idrarda GST izozimlerinin bulunduğu görülmüştür. GST-P'nin GST-A'ya kıyasla idrarda daha kolay ölçülebilmesi acil ve etkin ölçüm açısından üstünlük kazandırmıştır. Ayrıca GST-P'nin idrar düzeylerinin hastanın ölüm riskinin belirlenmesinde veya diyaliz gerekliliğine karar verilmesi gibi durumlarda daha net sonuç verebilmesi açısından tercih edilebileceği görülmektedir.

GST-A ise yapılan çalışmalarda özellikle evre 1 ve 2 ABH vakalarında daha net ayırım yapılmasını sağlaması açısından önemli bulunmaktadır. Yine de GST'nin bu iki formunun ABH için bir diagnostik olabileceği, bazı kliniklerde özellikle kullanımının olduğu belirtilse de hastalık prognozu açısından ABH'nin oluşma sebep ve şartlarını da irdelenmesi gerektiği ve bu açıdan şu an için prognostik bir belirteç olamayacakları düşünülmektedir. Ancak şu ana dek yapılan çalışmalarda varılan ortak kararın kontrast ajan kullanımıyla gerçekleştirilen kardiyovasküler cerrahi vakalarında ortaya çıkan ABH tablosu oluşumu takibinde idrar GST A ve P izomerlerinin bir belirteç olduğudur.

4. Sonuç:

GST'lerin birçok insan doku ve organlarında lokalize olduğu, özellikle detoksifikasyonda karaciğer ve böbrekte Faz II mekanizmalarında yer aldığı, ve tüm bunlara ek olarak sinyal iletiminde kinazlarla koordineli rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle NAD/NADH oranı gibi hücre içi oksidasyonun belirlenmesinde rol oynayan ikinci molekül olması, GST'lerin hücrel GSH homeostazdaki rolünün bilinmesiyle enflamasyondan kansere çok farklı tablolarda GST'nin hücrel rolü de açıklanmıştır. Doku ve organ dağılımına bakıldığında en yüksek GST enzimlerinin GST A ve P olduğu, karaciğer, akciğer, ince barsak, over, pankreas, placenta, prostat, uterus, adrenal ve tiroid bezleri ile dalakta yoğun bulunduğu görülmüştür. Detaylı incelendiğinde ise bazı dokulardaki varlığının diğerlerine kıyasla daha az olduğu, böylece bu dokulardaki tahribatın serum veya idrar gibi vücut sıvılarında tespitiyle takip edilebileceği düşünülmektedir. Bir enzimin veya proteinin biyobelirteç olabilmesinin ilk şartının ilgili doku, organ, vücut sıvısında olduğunun gösterilebilmesi ve bu varlığının hastalık patogenezi açısından bir anlamının olması gerektiği şeklindedir. Ancak en önemli diğer

şart ise bu belirteç adayının kolay, etkin, hızlı, tekrarlanabilir, hassas ve güçlü bir analiz yöntemiyle de tespit edilebilmesidir. Elli yıldan fazladır metabolik mekanizmaları açıklama amacıyla çok çalışılan bir enzim olması sebebiyle, GST analiz yöntemleri bu özellikleri fazlasıyla yerine getirmektedir. Ancak, GST ölçümünün özel bir klinik tabloda daha net diagnostik sonuç vermesinin bu enzim ailesine üye enzimlerin çok daha özelleşmiş durumlarda oluşan, özellikle böbrek hastalıkları için, belirteç olmalarını sağladığı genel kanıdır. Çok yaygın olarak henüz kullanılmamakla beraber, dünyanın farklı araştırma hastanelerinde yoğun bakım tedavisine muhtaç, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda operasyon veya kontrast ajan destekli radyolojik tanı yollarının kullanıldığı vakalarda özellikle GST A ve P kullanımının önemi ortaya konmuştur. Bu belirteçlerin yaygın ve kolay uygulanabilir analiz kitleri üretilerek daha yaygın kullanımlarıyla klinik açıdan ABH için en azından özgün belriteç olarak yaygınlaşacakları öngörülmektedir.

Kaynaklar

- Buratti EM, Keyvin Darney, Susanna Vichi, Laura Turco, Emma Di Consiglio, Leonie S. Lautz, Camille Béchaux, Jean-Lou Christian Michel Dorne, Emanuela Testai, Human variability in glutathione-S-transferase activities, tissue distribution and major polymorphic variants: Meta-analysis and implication for chemical risk assessment, *Toxicology Letters*, Volume 337, 2021, Pages 78-90, ISSN 0378-4274, Doi: 10.1016/j.toxlet.2020.11.007.
- Engström J, Koozi H, Didriksson I, Larsson A, Friberg H, Frigyesi A, Spångfors M. plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin independently predicts dialysis need and mortality in critical COVID-19. *Sci Rep*. 2024;14:6695. doi: 10.1038/s41598-024-57409-z ,
- Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27:136–142
- Hayes, .D.; Flanagan J.U., Jowsey, I.R., Glutathione transferases, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45 (2005), pp. 51-88
- K.D. Tew, D.M. Townsend Regulatory functions of glutathione S-transferase P1-1 unrelated to detoxification *Drug Metab. Rev.*, 43 (2011), pp. 179-193
- Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, Alekseev BY, Kaprin AD. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker (review) *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13:64–78. doi: 10.17691/stm2021.13.3.08.;
- Khacha-Ananda S, Intayoung U, Wunnapuk K, Kohsuwan K, Srisai P, Sappamrer R. Urinary Levels of Sirtuin-1, π -Glutathione S-Transferase, and Mitochondrial DNA in Maize Farmer Occupationally Exposed to Herbicide. *Toxics*. 2022 May 17;10(5):252. doi: 10.3390/toxics10050252. PMID: 35622665; PMCID: PMC9145378.
- Lash, L.H.; Chiu, W.A.; Guyton, K.Z.; Rusyn I. Trichloroethylene biotransformation and its role in mutagenicity, carcinogenicity and target organ toxicity, *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.*, 762 (2014), pp. 22-36, 10.1016/j.mrrev.2014.04.003
- Lu Z, Ni W, Wu Y, Zhai B, Zhao Q, Zheng T, Liu Q and Ding D (2025) Application of biomarkers in the diagnosis of kidney disease. *Front. Med*. 12:1560222. doi: 10.3389/fmed.2025.1560222,
- McMahon BA, Koyner JL, Murray PT. Urinary glutathione S-transferases in the pathogenesis and diagnostic evaluation of acute kidney injury following cardiac surgery: a critical review. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Dec;16(6):550-5. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833fdd9a. PMID: 20930627; PMCID: PMC4363992.

- Seabra V.F., Perianayagam M.C., Tighiouart H., Liangos O., dos Santos O.E., Jaber B.L. Urinary α -GST and π -GST for prediction of dialysis requirement or in-hospital death in established acute kidney injury. *Biomarkers*. 2011;16:709–717. doi: 10.3109/1354750X.2011.631219.
- Shu K.H., Wang C.H., Wu C.H., Huang T.M., Wu P.C., Lai C.H., Tseng L.J., Tsai P.R., Connolly R., Wu V.C. Urinary π -glutathione S-transferase Predicts Advanced Acute Kidney Injury Following Cardiovascular Surgery. *Sci. Rep.* 2016;6:26335. doi: 10.1038/srep26335
- Spencer S, Desborough R, Bhandari S. Should cystatin C eGFR become routine clinical practice? *Biomolecules*. 2023;13:1075. doi: 10.3390/biom13071075.;
- Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia*. 1997;40:749–757
- Susantitaphong P, Perianayagam M.C., Tighiouart H., Kouznetsov D., Liangos O., Jaber B.L. Urinary α - and π -glutathione s-transferases for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers*. 2013;18:331–337. doi: 10.3109/1354750X.2013.781678
- Townsend, D.M.; Hanigan, M.H. Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase or cysteine S-conjugate beta-lyase activity blocks the nephrotoxicity of cisplatin in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 300, 142–148
- Treacy, K. (2018). Biochemical evaluation of kidney disease. *Translational Andrology and Urology*, 7(6), 1056–1074. DOI: 10.21037/tau.2018.09.11.
- Wu, Y.; Fan, Y.; Xue, B.; Luo, L.; Shen, J.; Zhang, S.; Jiang, Y.; Yin, Z. Human glutathione S-transferase P1-1 interacts with TRAF2 and regulates TRAF2–ASK1 signals. *Oncogene* 2006, 25, 5787–5800.

İnflamatuvar Süreçlerde Enzimler ve Omega-3'ün Terapötik Potansiyeli

Yeliz Vergi¹

Özet

İnflamasyon, fizyolojik olarak organizmayı enfeksiyon ve doku hasarına karşı koruyan bir yanıtken, kronik hale geldiğinde pek çok dejeneratif ve metabolik hastalığın temelinde yer almaktadır. Bu süreçte siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz (LOX) ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi enzimler, proinflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde merkezi rol üstlenmektedir. Bunun yanı sıra indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), NADPH oksidaz (NOX), fosfolipaz A₂ (PLA₂), miyeloperoksidaz (MPO), kaspaz-1, elastaz, trombospondin motifli bir disintegrin ve metalloproteinazın (ADAMTS) ve hiyalüronidaz gibi birçok enzim oksidatif stres, matriks yıkımı ve inflamasyon aktivasyonu üzerinden inflamatuvar süreci derinleştirmektedir. Son yıllarda beslenmenin bu biyokimyasal süreçleri düzenlemede önemli bir modülatör olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar enzimlerden kaynaklı inflamasyon etkileri azalttığı; böylece kronik inflamasyonun kontrolünde terapötik bir potansiyel sunduğu bildirilmektedir.

1. GİRİŞ

İnflamasyon, organizmanın enfeksiyon, travma veya zararlı uyarılara verdiği koruyucu bir yanıt olmakla birlikte, kronikleştiğinde birçok hastalığın temel patofizyolojik mekanizmasını oluşturmaktadır (Medzhitov, 2021). Bu süreçte, siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz (LOX) ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi anahtar enzimlerin yanı sıra indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH oksidaz (NOX), fosfolipaz A₂ (PLA₂), miyeloperoksidaz (MPO), kaspaz-1, trombospondin motifli bir disintegrin ve metalloproteinazın (ADAMTS), elastaz ve hiyalüronidaz gibi enzimler de inflamatuvar yanıtın

1 Arş. Gör. Dr., Mersin Üniversitesi, yelizvergi@mersin.edu.tr, 0000-0002-3358-3332

şiddetini belirleyen kritik düzenleyicilerdir (Villalva et al., 2023; Molla et al., 2020; Huang et al., 2020).

COX ve LOX enzimleri aracılığıyla üretilen eikosanoidler, inflammatuar mediatörlerin üretimini artırarak doku hasarına yol açabilirken; MMP'ler ekstrasellüler matriksin parçalanmasına neden olarak artrit ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Cui ve Jia, 2021; Laczko ve Csiszar, 2020; Tanase et al., 2025). iNOS, NOX, MPO VE PLA₂ oksidatif stresi şiddetlendirerek metabolik hastalıkların patogeneğinde rol oynar (Lee ve Yoo, 2025; Huang et al., 2020). Ayrıca kaspaz-1 aracılığıyla inflamason aktivasyonu, obezite ve diyabetle ilişkili inflammatuar yanıtların merkezinde yer almaktadır (Menini et al., 2020). Elastaz, ADAMTS ve hiyalüronidaz enzimleri ise bağ dokusu bozulması, artrit ve obeziteye bağlı doku remodelasyonu süreçlerinde öne çıkmaktadır (Ruiz-Ojeda et al., 2019; Li et al., 2022; Nedunchezhiyan et al., 2022).

Beslenme stratejileri, bu enzimlerin aktivitesini düzenlemede güçlü bir araç olarak görülmektedir. Özellikle omega-3 yağ asitlerinin, COX-2, LOX ve MMP aktivitesini baskıladığı; iNOS, NOX, MPO ve diğer inflammatuar enzimlerin inflamason aktivasyonunu azaltarak kronik inflamasyonun kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (Calder, 2017; Villalva et al., 2023; Ghahremani et al., 2023). Bu nedenle inflammatuar süreçlerde enzimlerin rolünü anlamak ve beslenme yoluyla modülasyon potansiyelini değerlendirmek, hem hastalıkların önlenmesi hem de yönetimi için kritik öneme sahiptir.

2. İNFLAMATUAR SÜREÇLERDE ENZİMLER

2.1. Siklooksijenaz Enzimleri (COX): COX-1 ve COX-2

Siklooksijenaz (COX) enzimleri, prostaglandinler ve tromboksanlar gibi eikosanoidlerin biyosentezinde görev alan kilit enzimlerdir ve organizmanın hem homeostatik süreçlerinde hem de inflammatuar yanıtlarında merkezi rol oynarlar. COX ailesinin iki majör izoformu bulunur: COX-1 ve COX-2; bunlar yapısal benzerlikler taşımakla birlikte ekspresyon düzenleri, uyarıcıları ve biyolojik rollerinde farklılık gösterirler (Rouzer ve Marnett, 2020; Kaur ve Singh, 2022.) COX enzimlerinin biyolojik etkileri, prostanoidlerin hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanmasıyla ortaya çıkar. Örneğin, prostaglandin E₂ (PGE₂), E-Prostanoid (EP) reseptörleri aracılığıyla inflammatuar yanıtları modüle ederken, tromboksan A₂, Thromboxane Prostanoid (TP) reseptörleri aracılığıyla platelet agregasyonunu ve damar konstriksiyonunu teşvik eder. Bu mekanizmalar, COX enzimlerinin inflamasyon ve hemostazdaki rollerini anlamada temel öneme sahiptir

(Gilman ve Limesand, 2021). COX-1 çoğu dokuda konstitutif olarak eksprese edilir ve mide mukozasının korunması, renal perfüzyonun sürdürülmesi ve trombosit agregasyonu gibi fizyolojik işlevlerde temel rol oynar (Ferreira et al., 2023; Mukhopadhyay et al., 2023). COX-1 aracılığıyla üretilen prostaglandinler, özellikle PGE₂ ve Prostacyclin (PGI₂), gastrointestinal mukozanın bütünlüğünü sürdürmede ve vasküler homeostazın korunmasında kritik öneme sahiptir (Mitchell et al., 2021; Chahal et al., 2023). Buna karşın COX-2 genellikle indüklenebilir bir izoformdur ve inflamatuvar sitokinler (interleukin-1 beta (IL-1 β), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)), büyüme faktörleri ve lipopolisakkaritler gibi çeşitli uyarılarla aktive edilir (Zhang et al., 2023; Liu et al., 2022). COX-2 ekspresyonunun artması, inflamasyon sırasında PGE₂ üretimini yükseltir, bu da ağrı, ateş ve ödem gibi tipik inflamatuvar semptomların ortaya çıkmasına yol açar (Kulesza et al., 2023; Labib et al., 2020). COX-2'nin aşırı ekspresyonu, çeşitli kronik hastalıkların patogeneğinde merkezi bir rol oynar. Özellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve metabolik sendrom gibi durumlarda COX-2'nin artan aktivitesi gözlemlenmiştir (Kassab, 2025). COX-2'nin yüksek seviyeleri, PGE₂ üretimini artırarak inflamasyonu ve hücre proliferasyonunu teşvik eder, bu da tümör gelişimi ve metastaz riskini yükseltmektedir (Gandhi et al., 2017). Ayrıca, COX-2'nin nörodejeneratif hastalıklarda, özellikle Alzheimer hastalığında, patolojik süreçlere katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Moussa ve Dayoub, 2023) Bu bulgular, COX-2'nin hedeflenmesinin, bu hastalıkların tedavisinde potansiyel bir strateji olabileceğini düşündürmektedir.

2.2. Lipoksijenaz Enzimleri (LOX)

Lipoksijenaz (LOX) enzimleri, çoklu doymamış yağ asitlerinden (özellikle araşidonik asit) lökotrienler, hidroksieikosatetraenoik asitler (HETEs) ve lipoksinler gibi biyoaktif lipid mediatörlerinin sentezinde görev alır ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde merkezi rol oynar. LOX ailesi enzimleri, araşidonik asiti peroksidoksit türevlerine dönüştürerek lökotrien gibi pro-inflamatuvar lipid medyatörlerin üretiminde kritik roller üstlenir; bu işlev sayesinde inflamasyon yanıtında önemli bir düzenleyici konumundadır (Broos et al., 2024; Kulkarni et al., 2021; Amoah et al., 2024). LOX izoformları (5-LOX, 12-LOX ve 15-LOX), bağışıklık hücrelerinde farklı ekspresyon profilleriyle ortaya çıkar ve her biri inflamasyonun hem başlatılmasında hem de çözülmesinde farklı görevler üstlenir (Zheng et al., 2020). 5-LOX, özellikle nötrofiller ve monositlerde yüksek oranda bulunur ve lökotrienlerin sentezinden sorumludur. Lökotrienler, damar geçirgenliğini artıran, bronkokonstriksiyona yol açan ve immün hücre göçünü tetikleyen

akut inflamasyonun güçlü mediatörleridir. 5-LOX inhibisyonunun, subaraknoid hemoraji sonrası inflamatuvar yanıtı baskılayarak, doku hasarını azalttığı gösterilmiştir, bu da onun potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini ortaya koymaktadır (Liu et al., 2021). 12-LOX, hem pankreatik β -hücrelerde hem de immün hücrelerde bulunur ve özellikle diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili inflamatuvar yanıtları güçlendirmektedir. Bu izoform, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells ozounce (NF- κ B) ve Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) sinyal yollarını aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (Zheng et al., 2020). Ayrıca 12-LOX'un kronik inflamasyonun ilerlemesi ve metabolik disfonksiyonla doğrudan bağlantılı olduğu belirtilmektedir (Kulkarni et al., 2021). 15-LOX ise farklı bir işlevle öne çıkarak inflamasyonun çözülme fazında rol alır. Lipoksinler ve resolvinler gibi lipid mediatörlerinin sentezinde görev alarak inflamatuvar yanıtı sınırlar. 15-LOX'un düzenleyici T hücre (Treg) fonksiyonlarını İnterferon beta (IFN- β) üzerinden kontrol ederek lenfödemde inflamasyonun çözülmesine katkı sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle, 15-LOX yalnızca inflamasyonu tetikleyen bir enzim değil, aynı zamanda inflamatuvar süreçlerin dengelenmesinde de kritik bir role sahiptir (Zamora et al., 2024). LOX ürünlerinin yalnızca inflamatuvar hastalıklarla değil, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla da ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle 5-LOX ve türevleri, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik patolojilerde nöroinflamatuvar mekanizmalar üzerinden rol oynayabilmektedir (Zamora et al., 2024; Borsini et al., 2021). Bu durum, LOX enzimlerinin araştırılmasını yalnızca immünoloji ve inflamasyon alanıyla sınırlı tutmayıp, nörobilim ve psikiyatri alanlarında da önemli kılmaktadır.

2.3. Matriks metalloproteinazlar (MMP)

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerini, özellikle kollajen, laminin ve elastin gibi yapıları parçalayan çinko-bağımlı proteazlar ailesidir ve hem normal doku homeostazında hem de patolojik remodelasyonda merkezi roller üstlenir. Bu enzimler, doku homeostazı, yara iyileşmesi, hücre göçü ve inflamasyon gibi birçok biyolojik süreçte kritik rol oynar (Tanase et al., 2025; Wan et al., 2021; Cabral-Pacheco et al., 2020). MMP'ler, inflamasyon sürecinde ECM bileşenlerini parçalayarak hücrelerin etkileşimlerini, migrasyonlarını ve doku remodelasyonunu düzenler. Özellikle MMP-2 ve MMP-9, vasküler permeabilitiyi artırarak inflamatuvar hücrelerin dokulara göçünü kolaylaştırır. Bu mekanizmalar, romatizmal hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi durumların patogeneğinde kritik öneme sahiptir (Bräuninger et al., 2023; Bian et al., 2023). Ayrıca, MMP'ler, sitokin ve kemokinlerin aktivasyonunu

ve inaktivasyonunu sağlayarak inflamasyonun şiddetini ve süresini modüle ederler. Özellikle, MMP-3'ün, pro-inflamatuar sitokinlerin aktif formlarına dönüşümünü kolaylaştırarak inflamasyonun artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Taherkhani et al., 2025). MMP'lerin aşırı aktivasyonu veya inhibisyonundaki dengesizlikler, romatizmal hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve nörolojik bozukluklar gibi çeşitli patolojilerin gelişimine katkıda bulunabilir (Cabral-Pacheco et al., 2020). Bu nedenle, MMP'ler, inflamasyonun değerlendirilmesinde biyomarker olarak kullanılabilmekte ve terapötik hedef olarak potansiyel taşımaktadır.

2.4. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), nitrik oksit (NO) biyosentezinden sorumlu üç NOS izoformundan biridir. Diğer izoformlar (Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) ve Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS)) konstitutif olarak eksprese edilirken, iNOS immün ve inflammatuar uyarılar sonucu indüklenir ve yüksek miktarda NO üretir. Bu özellik, iNOS'u hem konak savunmasında kritik bir enzim hem de kronik inflamasyon ve doku hasarına katkıda bulunan potansiyel bir patolojik faktör haline getirmektedir. iNOS, inflammatuar uyarıların (örneğin sitokinler, lipopolysaccharide (LPS) etkisiyle aktive olur ve yüksek miktarda NO üretir ve NO, aşırı ve uzun süreli üretildiğinde nitrozatif stres, doku hasarı ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir (Cinelli et al., 2020; Anavi ve Tiros, 2020). iNOS ekspresyonu tipik olarak pro-inflamatuar sitokinler (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β) ve mikrobiyal Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMP)'lar (örneğin LPS) tarafından tetiklenir; bu uyarılar NF- κ B, Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT1) ve diğer transkripsiyon faktörlerini aktive ederek Nitric Oxide Synthase 2 (NOS2) gen transkripsiyonunu artırır ve böylece makrofaj, mikrogliya, endotel ve bazı epitelyal hücrelerde yüksek düzeyde iNOS protein üretilir (Guo et al., 2024; Iova et al., 2023). Metabolik hastalıklarda iNOS'un yükselmiş ekspresyonu ve aktivitesi, insülin sinyallemeşi üzerinde olumsuz etkilere yol açarak insülin direncine katkıda bulunabilir; hayvan modellerinde iNOS inhibitörleri veya NOS2 geninin yok edilmesi, yüksek-yağ diyetine bağlı metabolik bozuklukları kısmen düzeltmiştir ve hepatik/adipoz dokuda iNOS ile metabolik düzensizlikler arasındaki bağlantıyı destekleyen güncel veriler mevcuttur (Lin ve Sun, 2024; Roger et al., 2020). Nörolojik alanda, iNOS mikrogliya ve astrositlerde indüklenebilir; Parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda nitrozatif stres ve iNOS ilişkisine dair güçlü kanıtlar vardır ve iNOS-kaynaklı Reactive Nitrogen Species (RNS)'in dopaminerjik nöron hasarında rol oynadığı gösterilmiştir (Stykel ve Ryan,

2022; Iova et al., 2023). Kardiyovasküler patolojilerde iNOS ekspresyonu artışı inflamasyon, oksidatif/nitrozatif stres ve matrix remodelasyonu ile ilişkilendirilmiş olup, aterosklerotik plak stabilitesi ve miyokardiyal işlev üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir; bununla birlikte iNOS'un etkisi doku-ve bağlama özgü olarak değişmektedir (Bahadoran et al., 2023; Senderovic ve Galijasevic., 2024). iNOS'un kanser biyolojisinde çift yönlü bir rolü vardır, yüksek NO düzeyleri immün yanıtı destekleyebilirken, kronik nitrozatif stres DNA hasarı, anjiyogenez ve tümör ilerlemesini de teşvik edebilir; bu nedenle iNOS'un tümör bağlamında hem tümör hücre öldürücü hem de tümör destekleyici fonksiyonları olabilir (Reddy et al., 2023; Chen, 2024). Obezite modelindeki fare çalışmalarında, karaciğerin lizosomal bölgelerine yerleşen iNOS overekspresyonu; lizosomal arginin düzeyini düşürmekte, NO birikimine yol açmakta ve otofaji süreçlerini baskılayarak insülin duyarlılığının azalmasına neden olmaktadır (Qian et al., 2019). Makrofajlara özgü iNOS ifadesi, koroner mikro damar fonksiyon bozukluğuna yol açan inflamatuvar süreçlerde kritik yere sahiptir; yüksek yağ ve yüksek şeker diyeti uygulanan farelerde makrofaj-özgü NOS2 (iNOS) deletasyonu, koroner mikro damarsal inflamasyonu ve damar işlev bozukluğunu azaltmaktadır (Bresticker et al., 2024). İnsan çalışmaları da bu ilişkileri desteklemekte olup, obez diyabetik bireylerde Vanin-1 gen ekspresyonu ile birlikte artmış iNOS, Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) ve Transforming Growth Factor-beta 1 (TGF- β 1) düzeyleri gözlenmiş; bu, iNOS'un hem oksidatif stres hem inflamasyon ile glikoz metabolizması ilişkisini göstermektedir (Mosaad et al., 2022). iNOS inflamasyonun hem ana efektörlerinden biri hem de kronik hastalık patogenezinde merkezi bir düğüm noktası olarak kabul edilmektedir.

2.5. NADPH oksidaz (NOX)

NADPH oksidaz (NOX) ailesi, membrana bağlı elektron taşıyan enzimler olarak hücre içi ve hücreler arası sinyalizasyonu düzenlemek için kontrollü biçimde reaktif oksijen türleri (ROS) üretir; bu özellikleri nedeniyle NOX enzimleri hem fizyolojik redoks sinyalizasyonunda hem de patolojik oksidatif hasarda merkezi roller üstlenir (Cipriano et al., 2023). İnsanlarda NOX ailesi; NOX1–NOX5 ve çift oksidazlar Dual Oxidase 1 ve 2 (DUOX1/ DUOX2) dahil olmak üzere birkaç üye içerir ve her izoformun doku dağılımı, regülasyonu ve ürettiği temel Reactive Oxygen Species (ROS) türü (süperoksit vs. hidrojen peroksit) farklıdır; örneğin NOX2 fagositlerde güçlü süperoksit üretimiyle immün yanıtın bir bileşeni iken, NOX4 sürekli Hidrojen Peroksit (H_2O_2) üretimi ile sinyalizasyon süreçlerine katkı sağlar (Noreng et al., 2022; Cipriano et al., 2023). NOX kaynaklı ROS, düşük/

orta düzeyde olduğunda hücre proliferasyonu, farklılaşma, vasküler tonus düzeni ve immün hücre aktivasyonu gibi adaptif sinyal yollarını modüle eden önemli ikinci habercilerdir; ancak NOX aktivitesinin kronik veya aşırı artışı oksidatif stres, lipid ve protein oksidasyonu, DNA hasarı ve proinflamatuvar sinyalizasyonun sürdürülmesiyle sonuçlanarak doku disfonksiyonuna yol açar (Cipriano et al., 2023). NOX2, fagositlerde patojenleri öldürmede merkezi öneme sahip olup eksikliği kronik granümatöz hastalık gibi enfeksiyon duyarlılığını artıran sendromlarla ilişkilidir; buna karşın aşırı veya yanlış yönlendirilmiş NOX2 aktivitesi inflamasyon ve doku hasarı ile bağlantılıdır (Bode et al., 2023). Metabolik hastalıklarda NOX enzimleri, özellikle NOX4 ve NOX2, adipöz doku, karaciğer ve vasküler hücrelerde yükselmiş ROS üretimi yoluyla insülin sinyalizasyonunu bozabilir, kronik düşük dereceli inflamasyonu sürdürebilir ve metabolik sendromun ilerlemesine katkıda bulunabilir; bu etki mekanizmaları prelinik çalışmalarda ve insan doku çalışmalarında desteklenmiştir (Morawietz et al., 2023; Jornayvaz et al., 2024). Kardiyovasküler sistemde NOX kaynaklı ROS, endotel disfonksiyonu, plak stabilitesinin bozulması ve miyokardiyal remodeling süreçlerine katkıda bulunur; bazı izoformlar (NOX4) hem zararlı hem potansiyel olarak koruyucu roller gösterebilir (Zhang ve Guo., 2024; Gong et al., 2022). Nörolojik alanda NOX enzimleri nörodejeneratif süreçlerde önemli rol oynar; NOX kaynaklı ROS mikrogliya aktivasyonunu artırarak sinaptik işlevleri bozabilir ve Alzheimer, Parkinson gibi hastalıklarda patolojik nöroinflamasyonu körükleyebilir (Terzi ve Suter, 2020; Cipriano et al., 2023). Obezite-ilişkili kardiyometabolik bozukluklarda NOX2 inhibisyonunun bazı hayvan modellerinde ritim bozukluklarını, atriyal remodelingi ve inflamasyonu azalttığı; buna karşın NOX izoformunun dokuya özgü işlevleri nedeniyle genel NOX baskılamasının istenmeyen yan etkilere yol açabileceği gösterilmiştir, bu da hedefe yönelik (NOX2-spesifik) stratejilerin gerekliliğini vurgulamaktadır (Sridhar et al., 2024; Henriquez-Olguin et al., 2023). NOX enzimleri organizmada hem sinyal düzenleyici hem de potansiyel patojenik oksidatif kaynak olarak çift yönlü roller üstlenir; bu yüzden NOX-merkezli terapötik yaklaşımlar izoform-seçicilik, doku-hedefleme ve beslenme-temelli modülasyonun kombinasyonunu gerektirmektedir.

2.6. Miyeloperoksidaz (MPO)

Miyeloperoksidaz (MPO), bir peroksidaz enzimidir ve başta nötrofiller olmak üzere monosit ve bazı doku makrofajlarında yüksek düzeyde bulunur; MPO, patojenlere karşı savunma işlevi ile ilişkili oksidatif reaksiyonlar aracılığıyla inflamatuvar süreçlerde aktif rol alır (Frangie ve Daher, 2022; Siraki, 2021). Nötrofillere ait azurofil granüllerde depolanan MPO, hücre

aktivasyonu sonrası dışa salınabilir ve hidrojen peroksit (H_2O_2) ile reaksiyona girerek hipokloröz asit (HOCl) gibi güçlü oksidan türler üretir; bu reaktif ürünleri mikrobiyal öldürücü etki sağlarken aynı zamanda komşu dokularda oksidatif hasara yol açabilir (Lin et al., 2024). MPO'nun fizyolojik savunma rolü, fagositlerde yok etmeye yöneliktir; ancak kronik veya kontrolsüz MPO aktivasyonu, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve oksidatif doku hasarı gibi patolojik süreçlere katkıda bulunur. Kardiyovasküler sistemde yüksek MPO ekspresyonu, lipid oksidasyonu (özellikle LDL oksidasyonu), HDL fonksiyonunun bozulması, endotelial disfonksiyon ve aterosklerotik plak instabilitesi ile ilişkilidir; bu mekanizmalar, MPO'nun koroner arter hastalığı ve miyokardiyal hasarda önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Quinn et al., 2024). Nörolojik hastalıklarda da MPO dikkati çekmektedir; özellikle Parkinson hastalığı bağlamında, serum MPO seviyeleri artmış olarak bulunmuş, MPO'nun beyin mikroglialarında ekspresyonu ve oksidatif stres üretimi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Espejo et al., 2025). Ayrıca, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalarında MPO seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. MPO, oksidatif stres üretimiyle doku hasarına katkıda bulunmakta ve inflamatuvar süreci şiddetlendirmektedir (Jiang et al., 2025). Aşırı veya kontrolsüz MPO aktivitesi oksidatif strese ve doku hasarına katkıda bulunabileceğinden, MPO'nun regülasyonu ve inhibisyonu, inflamatuvar hastalıkların yönetiminde önemli bir strateji olabilir.

2.7. Fosfolipaz A₂ (PLA₂)

Phospholipaz A₂ (PLA₂) enzimleri, fosfolipitlerin sn-2 pozisyonundaki ester bağımlı hidrolize ederek **serbest yağ asidi (çoğunlukla araşidonik asit)** ve **lizofosfolipit** üretirler; bu reaksiyon, prostaglandin, lökotrien ve diğer eikosanoidlerin biyosentetik başlangıç adımıdır. PLA₂ süper ailesi birçok izoform içerir. Bu izoformlar yapı, doku dağılımı, aktivasyon mekanizmaları ve biyolojik roller açısından farklılık gösterir. Bunlar arasında, ilk üç alt aile olan Secretory Phospholipase A₂ (sPLA₂), Cytosolic Phospholipase A₂ (cPLA₂) ve Calcium-independent Phospholipase (iPLA₂), iltihaplanma ve kanserle ilişkili hastalıklarda kritik roller oynar (Khan ve Ilies, 2023). cPLA₂, hücre içi sinyal yolları aracılığıyla fosfolipid membranlarına taşınır; bu taşınma, kalsiyum (Ca^{2+}) artışı ve fosforilasyon gibi modifikasyonlarla düzenlenir; membran fosfolipitlerinden araşidonik asit salımı, inflamatuvar ve sinyal lipidlerinin üretimi için kritik adımdır. sPLA₂ izoformları ekstraselüler alanda çalışır; salgılanabilir ve parakrin ya da otokrin etkilerle çevresel dokularda lipid medyatörlerin üretimini tetikleyebilir; bu yönüyle inflamatuvar sinyalleme süreçlerine katkı sağlar (Taketomi ve Murakami, 2022). Lipoprotein-associated Phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) plazmada lipoproteinlere bağlı

halde bulunur ve okside fosfolipitleri hidrolize ederek oksitojenik asitler ve lizofosfolipitler oluşturur; bu özellik, vasküler inflamasyon ve aterogenez süreçlerinde önemli bir rol oynamasını sağlar (Huang et al., 2020; Pantazi et al., 2022). cPLA₂, sinir sistemi yaralanmaları ve nöroinflamasyonda aktif rol oynar; örneğin, spinal kord yaralanması sonrası monosit kaynaklı makrofajlar PLA₂ aktivitesini artırarak pro-inflamatuar makrofaj fenotipini teşvik eder (Glaser et al., 2025). Solunum yolları hastalıklarında, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi durumlarda PLA₂ seviyeleri yüksektir ve bu seviyeler klinik prognozu etkileyebilir (Kitsiouli et al., 2021). PLA₂ enzimleri hem hücre içi sinyal yollarda hem de inflammatuar süreçlerde kritik bağlantı noktalarıdır; bu nedenle bu enzimlerin bölge, doku ve izoform spesifik regülasyonu, hem hastalık mekanizmalarının anlaşılması hem de beslenme-temelli müdahalelerin tasarımı açısından önemlidir.

2.8. Kaspaz-1

Kaspaz-1, inflamasyon komplekslerinin merkezi efektör enzimidir; uyarımlar sonucunda aktif forma dönüşerek pro-interleukin-1 beta (pro-IL-1 β) ve pro-interleukin-18 (pro-IL-18) moleküllerini olgun sitokinlere çevirir ve bu şekilde inflammatuar yanıtı başlatır (Chen et al., 2023). Kaspaz-1 hem kronik inflamasyon hastalıklarında hem de immün yanıt düzenlenmesinde kritik rol oynayan hedef enzimler olarak kabul edilmektedir (Ross et al., 2022; Nadendla et al., 2025). Kaspaz-1'in aktivasyonu genellikle NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflamasyon yolağı üzerinden gerçekleşir. Uyarıcı sinyaller (örneğin iyon dengesizlikleri, mitokondriyal ROS artışı vb.) inflamasyon bileşenlerinin (NLRP3, Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC), pro-kaspaz-1) bir araya gelmesini sağlar ve kaspaz-1'i aktif forma çevirir (Paik et al., 2025). Metabolik hastalıklarda kaspaz-1 artmış inflamasyon ve doku disfonksiyonuyla bağlantılıdır. Örneğin, obez bireylerde adipogenez süreçleri üzerine yapılan bir çalışmada, kaspaz-1 eksikliğinin glukoz toleransını iyileştirdiği, yağ dokusunda otofaji ile bağlantılı yolları aktive ettiği ve obeziteye bağlı inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (Wang et al., 2024). Klinik olarak da plazma kaspaz-1 seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında korelasyonlar gözlemlenmiştir; artan kaspaz-1 düzeyleri, aterosklerotik süreçlerde inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Zhang et al., 2025). Kaspaz-1'in kaspaz ailesi içindeki yapısal ve aktivasyon mekanizmaları üzerine yapılan değişimlerin, inflammatuar sinyal yollarının terapötik hedeflenmesinde yeni stratejiler sunabileceği öngörülebilmektedir.

2.9. ADAMTS

ADAMTS proteaz enzim ailesi, ekzositik metalloproteinazlardır ve thrombospondin tip I motiflerine sahip bölgeleriyle ECM bileşenlerini modüle eder. Bu protein ailesi, proteoglikan yıkımı, hücre göçü, angiogenez, doku remodelasyonu ve inflamatuvar süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Birçok ADAMTS üyesi vardır (örneğin ADAMTS-1, 4, 5, 9, 12, 13 vs.), ve her biri farklı dokularda ve farklı fizyolojik durumlarda işlev görür. (Wang et al., 2023). ADAMTS proteazlarının aort duvarında proteoglikanları yıkarak aortik diseksiyon ve anevrizma gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (Kemberi et al., 2023). Osteoartritte ADAMTS-5, kıkırdak aggrekan yıkımında kritik rol oynar (Bay-Jensen, 2024). Karaciğer hastalıklarında, ADAMTS-12'nin karaciğer stellat hücre farklılaşmasını modüle edebileceği bulunmuştur; bu da kronik karaciğer hastalığı bağlamında inflamasyon ve fibrozda rol oynayabileceğini gösterir (Dekky et al., 2023). ADAMTS proteazlarının düzenleyici kontrolü, inflamasyonun ve ECM hasarının sınırlandırılmasında potansiyel strateji olarak düşünülebilir.

2.10. Elastaz

Elastaz, nötrofillerin azurofil granüllerinden salınan güçlü bir serin proteazdır ve ECM bileşenleri, elastin, kollajen ve diğer yapısal proteinleri parçalayıcı aktivitesiyle tanınır (Liang et al., 2025). Normal immün yanıtın bir bileşeni olarak, elastaz patojenlere karşı savunmada rol oynar; fagositik hücreler elastazı salarak mikropların parçalanmasına katkıda bulunur. Ancak bu aktivite kontrolsüz olduğunda, komşu dokularda yıkıcı etkiler doğurabilir (Zeng et al., 2023). Elastazın aşırı aktivasyonu, alveolar duvarın elastin ve proteoglikan bileşenlerinin degradasyonuna yol açarak akciğer dokusunun yapısal bütünlüğünü bozabilir; bu mekanizma KOAH, amfizem ve bronşektazi gibi hastalıklarda önemli rol oynar (Famutimi et al., 2024). İnflamatuar bağırsak hastalığı (IBD) gibi durumlarda, elastaz bariyer bütünlüğünü bozabilmekte ve NF- κ B aktivasyonunu artırarak inflamatuvar sinyalleri yükseltebilmektedir (Górecka ve Komosinska-Vassev, 2025). Makrofajlarda yapılan bir proteomik analizde elastaz maruziyeti, yüzey proteinlerinin değişimine, özellikle proteoglikan reseptörlerinin azalmasına yol açmıştır; bu da elastazın inflamatuvar sinyal yollarını daha da etkileyebileceğini düşündürmektedir (Ahmed et al., 2024). Bu etkilerinden dolayı elastazların inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynayabileceği söylenebilir.

2.11. Hiyalüronidaz

Hiyalüronidazlar, hiyaluronik asit (HA) zincirleri üzerinde endo- β -N-asetil-glukozaminidaz aktivitesi göstererek polimerik HA'yı daha düşük moleküler ağırlıklı parçalara ayıran enzimlerdir (Lu et al., 2025; Safary et al., 2025). İnsan genomunda birkaç hiyalüronidaz geni yer alır; bunlar arasında hiyalüronidaz 1 ve hiyalüronidaz 2 en çok çalışılanlardır. Hiyalüronidaz 1, lizozomal HA parçalanmasında görev alırken, hiyalüronidaz 2 membrana yakın bölgede HA'yı daha büyük parçalara ayırıp hücre içi yola çekilmesini kolaylaştırır. Hiyalüronidaz enzimleri, HA'yı parçalayıp düşük moleküler ağırlıklı HA üreterek inflamatuvar sinyal yollarını tetikleyebilir; böylece HA moleküler ağırlık dengesini düzenleyerek hem homeostazı hem inflamasyonu kontrol etmektedir (Kaul et al., 2021). Hiyalüronidazlar doku bariyerini zayıflatarak hücre göçünü destekleyebilir ve inflamatuvar hücrelerin dokulara infiltre olmasını kolaylaştırabilir (Zhang et al., 2022; Safary et al., 2025). Kanser dokularında, hiyalüronidaz aktivitesi ECM bariyerini zayıflatarak tümör hücrelerinin metastaz olmasının nedenleri arasındadır (Lu et al., 2025). İnflamatuvar doku hasarında, ECM bileşenlerinin aşırı yıkımı ve HA fragmentlerinin inflamasyon tetiklemesi mekanizmalarıyla doku disfonksiyonuna neden olabilmektedir (Kaul et al., 2021). Hiyalüronidazlar, HA homeostazının düzenlenmesinde kritik rol oynarlar; inflamasyonun hem tetikleyicisi hem modülatörü olabilirler. Bu enzimlerin kontrollü regülasyonu, kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde önem taşıyabilecek bir stratejidir.

3. OMEGA 3'ÜN TERAPÖTİK POTANSİYELİ

3.1. Omega 3'ün inflamatuvar enzimler üzerine etkisi

Omega-3 uzun zincirli yağ asitleri (eikosapentaenoik asit-EPA, dokosaheksaenoik asit-DHA) hücre membranlarına girerek eikosanoid üretimini baskılar ve yerlerine daha az pro-inflamatuvar ara ürünlerin oluşmasını sağlar; bu temel mekanizma, inflamatuvar enzimlerin aktivitesini dolaylı/çapraz modülasyonla etkilemektedir (Roger et al., 2020; Baazm et al., 2021).

Omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar çözücü lipid mediatörlerin sentezini artırarak kronik inflamasyonun çözülmesini desteklediği bilinmektedir. İnsan çalışmalarında omega-3 takviyelerinin inflamatuvar biyobelirteçlerde (C-Reactive Protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), TNF- α) düşme sağladığına dair bulgular mevcuttur (Calder, 2017; Mohsen et al., 2023; Morvaridzadeh et al., 2020). Omega-3 yağ asitlerinin ameliyat sonrası inflamatuvar biyobelirteçler (CRP, IL-6) üzerindeki azaltıcı etkisi sistematik

derlemelerle ortaya konmuş; ayrıca kanser hastalarında yürütülen meta-analizlerde bu etkinin doz-cevap ilişkisiyle desteklendiği gösterilmiştir. (Mohsen et al., 2023; Amiri Khosroshahi et al., 2024)

Omega-3 yağ asitleri (özellikle EPA ve DHA), eikosanoid sentezinde daha az proinflatuar metabolit üretir; ve LOX/COX enzimlerini inhibe ederek inflamatuvar yanıtları azaltır ve kronik hastalık riskini düşürür. Bu, omega-3 takviyelerinin kronik inflamasyon belirteçlerini düşürmesine dair sistematik kanıtları desteklemektedir (Kavyani et al., 2022; Li et al., 2025; Siroma et al., 2022). Yapılan bir çalışmada Omega-3 yağ asitlerinin (EPA, DHA) diyet yoluyla yeterli alımının eikosanoid profilini değiştirerek COX-2 baskılanmasını ve çözümleyici lipid mediatörlerin üretimini artırdığı belirtilmiştir (Jhun et al., 2025). EPA'nın, araşidonik asit (AA) metabolizmasını inhibe ederek COX-2 gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Calder, 2017). Ayrıca, omega-3 yağ asitleri, NF-κB ve inflamasyon aktivitesini inhibe ederek COX-2'nin indüksiyonunu azaltabilmektedir (Jerab et al., 2025). EPA/DHA türü omega-3 yağ asitleriyle yapılan müdahalelerde LOX ve sitokrom P450 enzim ailesi (CYP450) yolu ürünlerinin depresyon semptomlarıyla ters korelasyon gösterdiği, nörojenesis ve hücre ölümü üzerinde koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (Borsini et al., 2021). Omega-3 yağ asitleri MMP ekspresyonunu ve aktivitesini doğrudan/indirekt olarak azaltabilir; mekanizmalar arasında NF-κB baskılanması, tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) regülasyonu ve azaltılmış oksidatif stres gösterilmektedir (González-Alva et al., 2024). EPA/DHA, hücre membran fosfolipit kompozisyonunu değiştirerek ve NF-κB/STAT sinyalizasyonunu baskılayarak pro-inflatuar genlerin (bunların arasında NOS2/iNOS) transkripsiyonunu azaltmaktadır. Makrofaj hücre çalışmalarında EPA/DHA ile iNOS ekspresyonu ve NO üretimi azalmış, metabolik hastalıklarda iNOS düzenleyici etkiler bildirilmiştir (Xu et al., 2025; Zgórzyńska et al., 2021; Ross et al., 2022; Farahani et al., 2025). Omega-3'ler hücre membranındaki AA havuzunu azaltarak PLA₂ yoluyla açığa çıkabilecek pro-inflatuar medyatörlerin miktarını sınırlar; Lp-PLA₂ özelinde ise omega-3'ün Low-Density Lipoprotein (LDL) oksidasyonunu azaltma potansiyeli, Lp-PLA₂-ilişkili patojenik döngüyü dolaylı olarak kırabilmektedir. Ancak Lp-PLA₂'yi doğrudan düşüren güçlü çalışma kanıtı sınırlıdır (Fras et al., 2020; Cartolano et al., 2022). Hayvan modelleri ve bazı hücre çalışmalarında, uzun-sürelili omega-3 verilmesinin NOX düzeylerini azalttığı ve ROS üretimini düşürdüğü gösterilmiş; klinik olarak bunun doku oksidatif hasarında azalmaya karşılık geldiği belirtilmiştir (Shen et al., 2018; Vermot et al., 2021). EPA/DHA, inflamasyon aktivasyonunu (NLRP3 → kaspaz-1) baskılama ve hücre sel membran yapılandırmasını değiştirme yoluyla mitokondriyal ROS'u

azaltma ve doğrudan sinyal yollarını inhibe etmeyi sağlamaktadır. EPA/DHA sayesinde IL-1 β üretiminin azalmasına bağlı olarak inflamasyon belirteçlerinde de azalma raporlanmıştır (Lamantia et al., 2024; Baazm et al., 2021; Luo et al., 2025). Kronik böbrek hastalarında ve bazı inflamatuvar durumlarda omega-3 takviyesi MPO ve diğer oksidatif belirteçleri azaltma eğiliminde bulunmuştur (Barden et al., 2018). Omega-3'lerin nötrofil aktivasyonu azaltıcı etkisi, dolayısıyla elastaz salınımını baskılayabilmekte; ayrıca anti-inflamatuvar Specialized Pro-resolving Mediators (SPM)'ler doku-yıkıcı proteazların ekspresyonunu indirekt düşürebilmektedir (Li et al., 2023; Li et al., 2025). Omega-3'ün yara iyileşmesini, osteoartrit/kıkırdak korunmasını ve doku inflamasyonunu olumlu etkilediğine dair derlemeler vardır; bu çalışmalar Omega 3'ün HA homeostazına dolaylı katkı olabileceğini göstermektedir (Shawl et al., 2024). Bu mekanizmalar, omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar hastalıkların yönetiminde potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

4. SONUÇ

Güncel literatür, omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar süreçlerde önemli düzenleyici roller üstlenebileceğini ortaya koymaktadır. Akdeniz tipi diyet gibi bütüncül beslenme modelleri, omega-3 yağ asitleri başta olmak üzere pek çok biyoaktif bileşeni bir araya getirerek inflamasyonun çok yönlü kontrolünde umut vadeden bir yaklaşım sunmaktadır. Bu bağlamda, yüksek biyoyararlanıma EPA+DHA desteği, klinik uygulamalarda potansiyel katkılar sağlayabilir; ancak ilaçlarla etkileşim riskinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, inflamatuvar süreçlerde görev alan biyokimyasal enzimlerin derinlemesine anlaşılması, yalnızca hastalık patogenezinin aydınlatılması açısından değil, aynı zamanda beslenme stratejilerinin klinik pratiğe entegrasyonu açısından da kritik bir önem taşımaktadır. Omega 3 alımı, bu süreçleri modüle edici etkilerinin açıklığa kavuşturulmasında, sürdürülmesinde ve sonuçlarının hafifletilmesinde stratejik bir araç haline gelmesine imkân tanımaktadır. Böylelikle Omega 3 tüketiminin uygun dozajı ve sürekliliği, yalnızca hastalık risklerini azaltmada değil, aynı zamanda klinik beslenme uygulamalarında kişiselleştirilmiş ve kanıta dayalı yaklaşımların geliştirilmesinde de katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte, mevcut insan çalışmalarında örneklem büyüklüğü, çalışma süresi, biyoyararlanım sorunları ve heterojen metodolojik yaklaşımlar nedeniyle kesin klinik çıkarımlar yapmak güçtür. Bu yönde daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

4. Kaynaklar

- Ahmed, N. T., Kummarapurugu, A. B., Zheng, S., Bulut, G., Kang, L., Batheja, A., ... & Voynow, J. A. (2024). Neutrophil elastase targets select proteins on human blood-monocyte-derived macrophage cell surfaces. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(23), 13038. <https://doi.org/10.3390/ijms252313038>
- Amiri Khosroshahi, R., Heidari Seyedmahalle, M., Zeraattalab-Motlagh, S., Fakhr, L., Wilkins, S., & Mohammadi, H. (2024). The effects of omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory factors in cancer patients: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition and Cancer*, 76(1), 1-16. <https://doi.org/10.1080/01635581.2023.2274135>
- Amoah, A. S., Pestov, N. B., Korneenko, T. V., Prokhorenko, I. A., Kurakin, G. F., & Barlev, N. A. (2024). Lipxygenases at the Intersection of Infection and Carcinogenesis. *International journal of molecular sciences*, 25(7), 3961. <https://doi.org/10.3390/ijms25073961>
- Anavi, S., & Tirosch, O. (2020). iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions. *Free Radical Biology and Medicine*, 146, 16-35. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.411>
- Baazm, M., Behrens, V., Beyer, C., Nikoubashman, O., & Zendedel, A. (2021). Regulation of inflammasomes by application of omega-3 polyunsaturated fatty acids in a spinal cord injury model. *Cells*, 10(11), 3147. <https://doi.org/10.3390/cells10113147>
- Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Kashfi, K., & Ghasemi, A. (2023). Vascular nitric oxide resistance in type 2 diabetes. *Cell Death & Disease*, 14(7), 410. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05935-5>
- Barden, A. E., Shinde, S., Burke, V., Puddey, I. B., Beilin, L. J., Irish, A. B., ... & Mori, T. A. (2018). The effect of n-3 fatty acids and coenzyme Q10 supplementation on neutrophil leukotrienes, mediators of inflammation resolution and myeloperoxidase in chronic kidney disease. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 136, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2018.03.002>
- Bay-Jensen, A. C. (2024). Targeting ADAMTS-5 for osteoarthritis: Promise and challenges. *Osteoarthritis and Cartilage*, 32(11), 1356-1357. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2024.08.002>
- Bian, Y., Xiang, Z., Wang, Y., Ren, Q., Chen, G., Xiang, B., ... & Xiao, L. (2023). Immunomodulatory roles of metalloproteinases in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1285455. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1285455>

- Bode, K., Hauri-Hohl, M., Jaquet, V., & Weyd, H. (2023). Unlocking the power of NOX2: A comprehensive review on its role in immune regulation. *Redox biology*, 64, 102795. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102795>
- Borsini, A., Nicolaou, A., Camacho-Muñoz, D., Kendall, A. C., Di Benedetto, M. G., Giacobbe, J., ... & Pariante, C. M. (2021). Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis. *Molecular psychiatry*, 26(11), 6773-6788. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01160-8>
- Bräuninger, H., Krüger, S., Bacmeister, L., Nyström, A., Eyerich, K., Westermann, D., & Lindner, D. (2023). Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Research in Cardiology*, 118(1), 18. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-00987-2>
- Bresticker, J., Roy, J. R., Bradley, L., Macal, E., Kober, F., Marette, A., ... & Epstein, F. (2024). Myeloid-specific Deletion of Inducible Nitric Oxide Synthase Protects Against Obesity-induced Coronary Microvascular Disease in Mice. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 26. <https://doi.org/10.1016/j.jocmr.2024.100502>
- Broos, J. Y., van der Burgt, R. T., Konings, J., Rijnsburger, M., Werz, O., de Vries, H. E., ... & Kooij, G. (2024). Arachidonic acid-derived lipid mediators in multiple sclerosis pathogenesis: fueling or dampening disease progression?. *Journal of Neuroinflammation*, 21(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02981-w>
- Cabral-Pacheco, G. A., Garza-Veloz, I., Castruita-De la Rosa, C., Ramirez-Acuña, J. M., Perez-Romero, B. A., Guerrero-Rodriguez, J. F., ... & Martinez-Fierro, M. L. (2020). The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
- Calder, P. C. (2017). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, 45(5), 1105-1115. <https://doi.org/10.1042/BST20160474>
- Cartolano, F. D. C., Dias, G. D., Miyamoto, S., & Damasceno, N. R. T. (2022). Omega-3 fatty acids improve functionality of high-density lipoprotein in individuals with high cardiovascular risk: A randomized, parallel, controlled and double-blind clinical trial. *Frontiers in Nutrition*, 8, 767535. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.767535>
- Chahal, S., Rani, P., Kiran, Sindhu, J., Joshi, G., Ganesan, A., ... & Negi, A. (2023). Design and development of COX-II inhibitors: current scenario and future perspective. *ACS omega*, 8(20), 17446-17498. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00692>

- Chen, T. (2024). Unveiling the significance of inducible nitric oxide synthase: Its impact on cancer progression and clinical implications. *Cancer Letters*, 592, 216931. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216931>
- Chen, Y., Ye, X., Escames, G., Lei, W., Zhang, X., Li, M., ... & Yang, Y. (2023). The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. *Cellular & molecular biology letters*, 28(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00462-9>
- Cinelli, M. A., Do, H. T., Miley, G. P., & Silverman, R. B. (2020). Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Medicinal research reviews*, 40(1), 158-189. <https://doi.org/10.1002/med.21599>
- Cipriano, A., Viviano, M., Feoli, A., Milite, C., Sarno, G., Castellano, S., & Sbardella, G. (2023). NADPH oxidases: from molecular mechanisms to current inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 66(17), 11632-11655. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00770>
- Cui, J., & Jia, J. (2021). Natural COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: an update. *Current Medicinal Chemistry*, 28(18), 3622-3646. <https://doi.org/10.2174/0929867327999200917150939>
- Dekky, B., Azar, F., Bonnier, D., Monseur, C., Kalebić, C., Arpigny, E., ... & Thérét, N. (2023). ADAMTS12 is a stromal modulator in chronic liver disease. *The FASEB Journal*, 37(11), e23237. <https://doi.org/10.1096/fj.202200692RRRR>
- Espejo, E. F., Guerra, M. D. M., & Castellano, S. (2025). Association between serum myeloperoxidase enzyme activity and Parkinson's disease status. *npj Parkinson's Disease*, 11(1), 94. <https://doi.org/10.1038/s41531-025-00941-0>
- Famutimi, O. G., Adebisi, V. G., Akinmolu, B. G., Dada, O. V., & Adewale, I. O. (2024). Trypsin, chymotrypsin and elastase in health and disease. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 126. <https://doi.org/10.1186/s43094-024-00709-y>
- Farahani, A., Farahani, A., Kashfi, K., & Ghasemi, A. (2025). Inducible nitric oxide synthase (iNOS): More than an inducible enzyme? Rethinking the classification of NOS isoforms. *Pharmacological research*, 107781. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107781>
- Ferreira, P., Vaja, R., Lopes-Pires, M., Crescente, M., Yu, H., Nüsing, R., ... & Mitchell, J. A. (2023). Renal function underpins the cyclooxygenase-2: asymmetric dimethylarginine axis in mouse and man. *Kidney International Reports*, 8(6), 1231-1238. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.03.014>
- Frangie, C., & Daher, J. (2022). Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis. *Biomedical reports*, 16(6), 53. <https://doi.org/10.3892/br.2022.1536>

- Fras, Z., Tršan, J., & Banach, M. (2020). On the present and future role of Lp-PLA2 in atherosclerosis-related cardiovascular risk prediction and management. *Archives of medical science: AMS*, 17(4), 954. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.98195>
- Gandhi, J., Khera, L., Gaur, N., Paul, C., & Kaul, R. (2017). Role of modulator of inflammation cyclooxygenase-2 in gammaherpesvirus mediated tumorigenesis. *Frontiers in microbiology*, 8, 538. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00538>
- Ghahremani, H., Bahramzadeh, A., Bolandnazar, K., Emamgholipor, S., Hosseini, H., & Meshkani, R. (2023). Resveratrol as a potential protective compound against metabolic inflammation. *Acta Biochimica Iranica*. <https://doi.org/10.18502/abi.v1i2.14101>
- Gilman, K. E., & Limesand, K. H. (2021). The complex role of prostaglandin E2-EP receptor signaling in wound healing. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 320(3), R287-R296. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00185.2020>
- Glaser, E. P., Kopper, T. J., Bailey, W. M., Kashif, H. K., Kumari, R., Stewart, A. N., & Gensel, J. C. (2025). Cytosolic phospholipase A2 in infiltrating monocyte derived macrophages does not impair recovery after spinal cord injury in female mice. *Scientific Reports*, 15(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84936-6>
- Gong, S., Wang, S., & Shao, M. (2022). NADPH oxidase 4: a potential therapeutic target of malignancy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 884412. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.884412>
- González-Alva, P., Solís-Suárez, D. L., Cifuentes-Mendiola, S. E., & García-Hernández, A. L. (2024). A diet rich in omega-3 fatty acid improves periodontitis and tissue destruction by MMP2-and MMP9-linked inflammation in a murine model. *Odontology*, 112(1), 185-199. <https://doi.org/10.1007/s10266-023-00831-y>
- Górecka, A., & Komosinska-Vashev, K. (2025). Neutrophil Elastase and Elafin in Inflammatory Bowel Diseases: Urinary Biomarkers Reflecting Intestinal Barrier Dysfunction and Proteolytic Activity. *Journal of Clinical Medicine*, 14(7), 2466. <https://doi.org/10.3390/jcm14072466>
- Guo, Q., Jin, Y., Chen, X., Ye, X., Shen, X., Lin, M., ... & Zhang, J. (2024). NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 53. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
- Henriquez-Olguin, C., Meneses-Valdes, R., Raun, S. H., Gallero, S., Knudsen, J. R., Li, Z., ... & Jensen, T. E. (2023). NOX2 deficiency exacerbates diet-induced obesity and impairs molecular training adaptations in skeletal muscle. *Redox Biology*, 65, 102842. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102842>

- Huang, F., Wang, K., & Shen, J. (2020). Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues. *Medicinal research reviews*, 40(1), 79-134. <https://doi.org/10.1002/med.21597>
- Iova, O. M., Marin, G. E., Lazar, I., Stanescu, I., Dogaru, G., Nicula, C. A., & Bulboacă, A. E. (2023). Nitric oxide/nitric oxide synthase system in the pathogenesis of neurodegenerative disorders—An overview. *Antioxidants*, 12(3), 753. <https://doi.org/10.3390/antiox12030753>
- Jerab, D., Blangero, F., da Costa, P. C. T., de Brito Alves, J. L., Kefi, R., Jamoussi, H., ... & Eljaafari, A. (2025). Beneficial Effects of Omega-3 Fatty Acids on Obesity and Related Metabolic and Chronic Inflammatory Diseases. *Nutrients*, 17(7), 1253. <https://doi.org/10.3390/nu17071253>
- Jhun, J., Lee, D., Na, H. S., Cho, K. H., Lee, S. Y., Lee, J. S., ... & Cho, M. L. (2025). Curcumin and omega-3 ameliorate experimental osteoarthritis progression in terms of joint pain and mitochondrial dysfunction. *Journal of Inflammation*, 22(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s12950-025-00453-x>
- Jiang, E., Fu, Y., Wang, Y., Ying, L., & Li, W. (2025). The role and clinical significance of myeloperoxidase (MPO) and TNF- α in prognostic evaluation of T-COPD. *BMC Pulmonary Medicine*, 25(1), 192. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03655-4>
- Jornayvaz, F. R., Gariani, K., Somm, E., Jaquet, V., Bouzakri, K., & Szanto, I. (2024). NADPH oxidases in healthy white adipose tissue and in obesity: function, regulation, and clinical implications. *Obesity*, 32(10), 1799-1811. <https://doi.org/10.1002/oby.24113>
- Kassab, A. E. (2025). Recent advances in targeting COX-2 for cancer therapy: a review. *RSC Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1039/D5MD00196J>
- Kaul, A., Short, W. D., Wang, X., & Keswani, S. G. (2021). Hyaluronidases in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 3204. <https://doi.org/10.3390/ijms22063204>
- Kaur, B., & Singh, P. (2022). Inflammation: Biochemistry, cellular targets, anti-inflammatory agents and challenges with special emphasis on cyclooxygenase-2. *Bioorganic Chemistry*, 121, 105663. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105663>
- Kavyani, Z., Musazadeh, V., Fathi, S., Faghfour, A. H., Dehghan, P., & Sarmadi, B. (2022). Efficacy of the omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: An umbrella meta-analysis. *International immunopharmacology*, 111, 109104. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109104>

- Kemberi, M., Salmasi, Y., & Santamaria, S. (2023). The role of ADAMTS proteoglycanases in thoracic aortic disease. *International journal of molecular sciences*, 24(15), 12135. <https://doi.org/10.3390/ijms241512135>
- Khan, S. A., & Ilies, M. A. (2023). The phospholipase A2 superfamily: structure, isozymes, catalysis, physiologic and pathologic roles. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1353. <https://doi.org/10.3390/ijms24021353>
- Kitsiouli, E., Tenopoulou, M., Papadopoulos, S., & Lekka, M. E. (2021). Phospholipases A2 as biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *biomedical journal*, 44(6), 663-670. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.08.005>
- Kulesza, A., Paczek, L., & Burdzinska, A. (2023). The role of COX-2 and PGE2 in the regulation of immunomodulation and other functions of mesenchymal stromal cells. *Biomedicines*, 11(2), 445. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020445>
- Kulkarni, A., Nadler, J. L., Mirmira, R. G., & Casimiro, I. (2021). Regulation of tissue inflammation by 12-lipoxygenases. *Biomolecules*, 11(5), 717. <https://doi.org/10.3390/biom11050717>
- Labib, M. B., Fayez, A. M., EL-Shaymaa, E. N., Awadallah, M., & Halim, P. A. (2020). Novel tetrazole-based selective COX-2 inhibitors: Design, synthesis, anti-inflammatory activity, evaluation of PGE2, TNF- α , IL-6 and histopathological study. *Bioorganic Chemistry*, 104, 104308. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104308>
- Laczko, R., & Csiszar, K. (2020). Lysyl oxidase (LOX): functional contributions to signaling pathways. *Biomolecules*, 10(8), 1093. <https://doi.org/10.3390/biom10081093>
- Lamantia, V., Bissonnette, S., Beaudry, M., Cyr, Y., Rosiers, C. D., Baass, A., & Faraj, M. (2024). EPA and DHA inhibit LDL-induced upregulation of human adipose tissue NLRP3 inflammasome/IL-1 β pathway and its association with diabetes risk factors. *Scientific Reports*, 14(1), 27146. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73672-6>
- Lee, S. S., & Yoo, Y. C. (2025). NOX-NOS crosstalk in the liver-brain axis: Novel insights for redox regulation and neurodegenerative diseases. *Redox Biology*, 103807. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2025.103807>
- Li, J., Yin, L., Chen, S., Li, Z., Ding, J., Wu, J., ... & Xu, J. (2023). The perspectives of NETosis on the progression of obesity and obesity-related diseases: mechanisms and applications. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1221361. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1221361>
- Li, M., Li, Z., & Fan, Y. (2025). Omega-3 fatty acids: multi-target mechanisms and therapeutic applications in neurodevelopmental disorders and

- epilepsy. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1598588. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1598588>
- Li, T., Peng, J., Li, Q., Shu, Y., Zhu, P., & Hao, L. (2022). The mechanism and role of ADAMTS protein family in osteoarthritis. *Biomolecules*, 12(7), 959. <https://doi.org/10.3390/biom12070959>
- Liang, C. C., Zhao, J., Zhang, Y. Q., Chen, J., & Wang, Y. (2025). Research progress on the effect of neutrophil elastase and its inhibitors in respiratory diseases. *Journal of International Medical Research*, 53(6), 03000605251352789. <https://doi.org/10.1177/03000605251352789>
- Lin, W., Chen, H., Chen, X., & Guo, C. (2024). The roles of neutrophil-derived myeloperoxidase (MPO) in diseases: the new progress. *Antioxidants*, 13(1), 132. <https://doi.org/10.3390/antiox13010132>
- Lin, Z., & Sun, L. (2024). Research advances in the therapy of metabolic syndrome. *Frontiers in pharmacology*, 15, 1364881. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1364881>
- Liu, L., Zhang, P., Zhang, Z., Liang, Y., Chen, H., He, Z., ... & Deng, Y. (2021). 5-Lipoxygenase inhibition reduces inflammation and neuronal apoptosis via AKT signaling after subarachnoid hemorrhage in rats. *Aging (Albany NY)*, 13(8), 11752. <https://doi.org/10.18632/aging.202869>
- Liu, W., Liu, Y., Fan, H., Liu, M., Han, J., An, Y., ... & Sun, B. (2022). Design, Synthesis, and biological evaluation of dual-target COX-2/CYP51 inhibitors for the treatment of fungal infectious diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(18), 12219-12239. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00878>
- Lu, J., Zhao, Z., Pan, L., Wu, H., Wang, S., Tong, X., & Wu, S. (2025). Hyaluronidase: structure, mechanism of action, diseases and therapeutic targets. *Molecular Biomedicine*, 6(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00299-y>
- Luo, J., Peng, S., Jiang, Z., Wang, Q., Zhang, M., Zeng, Y., ... & Gong, Y. (2025). Roles and therapeutic opportunities of ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acids in lung cancer. *Iscience*, 28(1). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111601>
- Medzhitov, R. (2021). The spectrum of inflammatory responses. *Science*, 374(6571), 1070-1075. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABI5200>
- Menini, S., Iacobini, C., Vitale, M., & Pugliese, G. (2020). The inflammasome in chronic complications of diabetes and related metabolic disorders. *Cells*, 9(8), 1812. <https://doi.org/10.3390/cells9081812>
- Mitchell, J. A., Shala, F., Pires, M. E. L., Loy, R. Y., Ravendren, A., Benson, J., ... & Kirkby, N. S. (2021). Endothelial cyclooxygenase-1 paradoxically drives local vasoconstriction and atherogenesis despite underpinning

- prostacyclin generation. *Science Advances*, 7(12), eabf6054. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf6054>
- Mohsen, G., Stroemer, A., Mayr, A., Kunsorg, A., Stoppe, C., Wittmann, M., & Velten, M. (2023). Effects of omega-3 fatty acids on postoperative inflammatory response: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 15(15), 3414. <https://doi.org/10.3390/nu15153414>
- Molla, M. D., Akalu, Y., Geto, Z., Dagnew, B., Ayelign, B., & Shibabaw, T. (2020). Role of caspase-1 in the pathogenesis of inflammatory-associated chronic noncommunicable diseases. *Journal of inflammation research*, 749-764. <https://doi.org/10.2147/JIR.S277457>
- Morawietz, H., Brendel, H., Diaba-Nuhoho, P., Catar, R., Perakakis, N., Wolfrum, C., & Bornstein, S. R. (2023). Cross-talk of NADPH oxidases and inflammation in obesity. *Antioxidants*, 12(8), 1589. <https://doi.org/10.3390/antiox12081589>
- Morvaridzadeh, M., Sepidarkish, M., Yavari, M., Tahvilian, N., Heydarian, A., Khazdouz, M., ... & Heshmati, J. (2020). The effects of omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory factors in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cytokine*, 136, 155298. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155298>
- Mosaad, Y. O., Hussein, M. A., Ateyya, H., Mohamed, A. H., Ali, A. A., Ramadan Youssuf, A., ... & El-Kholy, A. A. (2022). Vanin 1 gene role in modulation of iNOS/MCP-1/TGF- β 1 signaling pathway in obese diabetic patients. *Journal of Inflammation Research*, 6745-6759. <https://doi.org/10.2147/JIR.S386506>
- Moussa, N., & Dayoub, N. (2023). Exploring the role of COX-2 in Alzheimer's disease: potential therapeutic implications of COX-2 inhibitors. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(9), 101729. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101729>
- Mukhopadhyay, N., Shukla, A., Makhal, P. N., & Kaki, V. R. (2023). Natural product-driven dual COX-LOX inhibitors: Overview of recent studies on the development of novel anti-inflammatory agents. *Heliyon*, 9(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14569>
- Nadendla, E. K., Tweedell, R. E., Kasof, G., & Kanneganti, T. D. (2025). Caspases: structural and molecular mechanisms and functions in cell death, innate immunity, and disease. *Cell Discovery*, 11(1), 42. <https://doi.org/10.1038/s41421-025-00791-3>
- Nedunchezhiyan, U., Varughese, I., Sun, A. R., Wu, X., Crawford, R., & Prasad, I. (2022). Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. *Frontiers in immunology*, 13, 907750. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907750>

- Noreng, S., Ota, N., Sun, Y., Ho, H., Johnson, M., Arthur, C. P., ... & Koberber, J. T. (2022). Structure of the core human NADPH oxidase NOX2. *Nature Communications*, 13(1), 6079. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33711-0>
- Paik, S., Kim, J. K., Shin, H. J., Park, E. J., Kim, I. S., & Jo, E. K. (2025). Updated insights into the molecular networks for NLRP3 inflammasome activation. *Cellular & Molecular Immunology*, 1-34. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01284-9>
- Pantazi, D., Tellis, C., & Tselepis, A. D. (2022). Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in atherosclerotic cardiovascular disease: An update. *Biofactors*, 48(6), 1257-1270. <https://doi.org/10.1002/biof.1890>
- Qian, Q., Zhang, Z., Li, M., Savage, K., Cheng, D., Rauckhorst, A. J., ... & Yang, L. (2019). Hepatic lysosomal iNOS activity impairs autophagy in obesity. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 8(1), 95-110. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.03.005>
- Quinn, M., Zhang, R. Y., Bello, I., Rye, K. A., & Thomas, S. R. (2024). Myeloperoxidase as a promising therapeutic target after myocardial infarction. *Antioxidants*, 13(7), 788. <https://doi.org/10.3390/antiox13070788>
- Reddy, T. P., Glynn, S. A., Billiar, T. R., Wink, D. A., & Chang, J. C. (2023). Targeting nitric oxide: say NO to metastasis. *Clinical Cancer Research*, 29(10), 1855-1868. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2791>
- Roger, C., Buch, C., Muller, T., Leemput, J., Demizieux, L., Passilly-Degrace, P., ... & Jourdan, T. (2020). Simultaneous inhibition of peripheral CB1R and iNOS mitigates obesity-related dyslipidemia through distinct mechanisms. *Diabetes*, 69(10), 2120-2132. <https://doi.org/10.2337/db20-0078>
- Rogero, M. M., Leao, M. D. C., Santana, T. M., de MB Pimentel, M. V., Carlini, G. C., da Silveira, T. F., ... & Castro, I. A. (2020). Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine*, 156, 190-199. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005>
- Ross, C., Chan, A. H., von Pein, J. B., Maddugoda, M. P., Boucher, D., & Schroder, K. (2022). Inflammatory caspases: toward a unified model for caspase activation by inflammasomes. *Annual review of immunology*, 40(1), 249-269. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101220-030653>
- Rouzer, C. A., & Marnett, L. J. (2020). Structural and chemical biology of the interaction of cyclooxygenase with substrates and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Chemical Reviews*, 120(15), 7592-7641. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00215>

- Ruiz-Ojeda, F. J., Méndez-Gutiérrez, A., Aguilera, C. M., & Plaza-Díaz, J. (2019). Extracellular matrix remodeling of adipose tissue in obesity and metabolic diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4888. <https://doi.org/10.3390/ijms20194888>
- Safary, M., Modarressi, S. M. H., Tajdari, M., Peyrovinasab, A., Alijanpour, S., & Modarressi, M. H. (2025). The Diverse Roles of Hyaluronidase: Revealing Its Biochemical, Preclinical, and Clinical Applications. *Acta Biochimica Iranica*, 3(2), 73-82. <https://doi.org/10.18502/abi.v3i2.19483>
- Senderovic, A., & Galijasevic, S. (2024). The role of inducible nitric oxide synthase in assessing the functional level of coronary artery lesions in chronic coronary syndrome. *Cardiology Research*, 15(5), 330. <https://doi.org/10.14740/cr1700>
- Shawl, M., Geetha, T., Burnett, D., & Babu, J. R. (2024). Omega-3 supplementation and its effects on osteoarthritis. *Nutrients*, 16(11), 1650. <https://doi.org/10.3390/nu16111650>
- Shen, J., Rastogi, R., Guan, L., Li, F., Du, H., Geng, X., & Ding, Y. (2018). Omega-3 fatty acid supplement reduces activation of NADPH oxidase in intracranial atherosclerosis stenosis. *Neurological Research*, 40(6), 499-507. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1451290>
- Siraki, A. G. (2021). The many roles of myeloperoxidase: From inflammation and immunity to biomarkers, drug metabolism and drug discovery. *Redox biology*, 46, 102109. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102109>
- Siroma, T. K., Machate, D. J., Zorgetto-Pinheiro, V. A., Figueiredo, P. S., Marcelino, G., Hiane, P. A., ... & Nascimento, V. A. D. (2022). Polyphenols and ω -3 PUFAs: Beneficial outcomes to obesity and its related metabolic diseases. *Frontiers in nutrition*, 8, 781622. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.781622>
- Sridhar, A., DeSantiago, J., Chen, H., Pavel, M. A., Ly, O., Owais, A., ... & Darbar, D. (2024). Modulation of NOX2 causes obesity-mediated atrial fibrillation. *The Journal of Clinical Investigation*, 134(18). <https://doi.org/10.1172/JCI175447>
- Stykel, M. G., & Ryan, S. D. (2022). Nitrosative stress in Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 8(1), 104. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00370-3>
- Taherkhani, S., Sheibani, M., Mohammadkhanizadeh, A., Virag, J. A., de Castro Braz, L., & Azizi, Y. (2025). Metalloproteinases (MMPs) in hypertensive disorders: role, function, pharmacology, and potential strategies to mitigate pathophysiological changes. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1559288. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1559288>

- Taketomi, Y., & Murakami, M. (2022). Regulatory roles of phospholipase A2 enzymes and bioactive lipids in mast cell biology. *Frontiers in Immunology*, 13, 923265. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.923265>
- Tanase, D. M., Valasciuc, E., Anton, I. B., Gosav, E. M., Dima, N., Cucu, A. I., ... & Floria, M. (2025). Matrix Metalloproteinases: Pathophysiologic Implications and Potential Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Biomolecules*, 15(4), 598. <https://doi.org/10.3390/biom15040598>
- Terzi, A., & Suter, D. M. (2020). The role of NADPH oxidases in neuronal development. *Free Radical Biology and Medicine*, 154, 33-47. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.04.027>
- Vermot, A., Petit-Härtlein, I., Smith, S. M., & Fieschi, F. (2021). NADPH oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology. *Antioxidants*, 10(6), 890. <https://doi.org/10.3390/antiox10060890>
- Villalva, M., Martínez-García, J. J., Jaime, L., Santoyo, S., Pelegrín, P., & Pérez-Jiménez, J. (2023). Polyphenols as NLRP3 inflammasome modulators in cardiometabolic diseases: a review of in vivo studies. *Food & Function*, 14(21), 9534-9553. <https://doi.org/10.1039/D3FO03015F>
- Wan, J., Zhang, G., Li, X., Qiu, X., Ouyang, J., Dai, J., & Min, S. (2021). Matrix metalloproteinase 3: a promoting and destabilizing factor in the pathogenesis of disease and cell differentiation. *Frontiers in Physiology*, 12, 663978. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.663978>
- Wang, Y., Chen, G., Xu, M., Cui, Y., He, W., Zeng, H., ... & Li, X. (2024). *Biomolecules*, 14(4), 501. <https://doi.org/10.3390/biom14040501>
- Wang, Z., Li, W., Chen, S., & Tang, X. X. (2023). Role of ADAM and ADAMTS proteases in pathological tissue remodeling. *Cell Death Discovery*, 9(1), 447. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01744-z>
- Xu, R., Molenaar, A. J., Chen, Z., & Yuan, Y. (2025). Mode and Mechanism of Action of Omega-3 and Omega-6 Unsaturated Fatty Acids in Chronic Diseases. *Nutrients*, 17(9), 1540. <https://doi.org/10.3390/nu17091540>
- Zamora, A., Nougé, M., Verdu, L., Balzan, E., Draia-Nicolau, T., Benuzzi, E., ... & Garmy-Susini, B. (2024). 15-Lipoxygenase promotes resolution of inflammation in lymphedema by controlling Treg cell function through IFN- β . *Nature Communications*, 15(1), 221. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43554-y>
- Zeng, W., Song, Y., Wang, R., He, R., & Wang, T. (2023). Neutrophil elastase: From mechanisms to therapeutic potential. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 13(4), 355-366. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2022.12.003>
- Zgórzyńska, E., Stulczewski, D., Dziedzic, B., Su, K. P., & Walczewska, A. (2021). Docosahexaenoic fatty acid reduces the pro-inflammatory response induced by IL-1 β in astrocytes through inhibition of NF- κ B and

- AP-1 transcription factor activation. *BMC neuroscience*, 22(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00611-w>
- Zhang, F., Zhu, G., Li, Y., Qi, Y., Wang, Z., & Li, W. (2023). Dual-target inhibitors based on COX-2: a review from medicinal chemistry perspectives. *Future Medicinal Chemistry*, 15(23), 2209-2233. <https://doi.org/10.4155/fmc-2023-0192>
- Zhang, Y. S., Gong, J. S., Yao, Z. Y., Jiang, J. Y., Su, C., Li, H., ... & Shi, J. S. (2022). Insights into the source, mechanism and biotechnological applications of hyaluronidases. *Biotechnology Advances*, 60, 108018. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.108018>
- Zhang, Y., Huang, Y., Hu, S., Liu, G., Zeng, T., Pan, A., & Liao, Y. (2025). Associations between plasma caspase-1 levels and cardiovascular disease, with the mediating role of metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 401, 119090. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.119090>
- Zhang, Z., & Guo, J. (2024). Deciphering oxidative stress in cardiovascular disease progression: a blueprint for mechanistic understanding and therapeutic innovation. *Antioxidants*, 14(1), 38. <https://doi.org/10.3390/antiox14010038>
- Zheng, Z., Li, Y., Jin, G., Huang, T., Zou, M., & Duan, S. (2020). The biological role of arachidonic acid 12-lipoxygenase (ALOX12) in various human diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129, 110354. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110354>

Enzim bazlı Antibiyotikler ve Kişiselleştirilmiş Tıbbı Yeni Yaklaşımlar

Zeynep Tekbaş¹

Duygu Öcal²

Özet

Antibiyotik direnci, modern tıbbın en büyük küresel tehditlerinden biridir. Klasik antibiyotiklerin etkinliği çoklu ilaç dirençli (MDR) patojenler karşısında azalırken, enzim bazlı antibiyotikler (enzybiotics) yeni bir tedavi stratejisi olarak öne çıkmaktadır. Bu biyomoleküller, bakteriyel hücre duvarı ve zar yapısını doğrudan hedef alarak hızlı bakterisidal etki gösterir ve direnç gelişimini zorlaştırır.

En önemli örneklerden lizozim, doğal bağışıklıkta rol oynayan ve özellikle gram-pozitif bakterilere karşı etkili bir enzimdir; nanoteknolojik taşıyıcılar, PEGilasyon ve protein mühendisliği gibi yöntemlerle stabilitesi ve etkinlik spektrumu genişletilmektedir. Bakteriyofaj kökenli enzimler (endolizinler, holinler) MRSA ve VRE gibi dirençli patojenlere karşı güçlü etki göstermekte, biyofilmleri parçalayarak kronik enfeksiyon tedavisinde umut vaat etmektedir.

Üretim maliyeti, düşük yarı ömür, immünojenisite ve doku penetrasyonu gibi zorluklar halen vardır; ancak rekombinant DNA teknolojisi, nanopartikül taşıyıcı sistemler ve yapay zeka destekli protein mühendisliği bu engelleri aşmayı kolaylaştırmaktadır.

Gelecekte kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları, hasta ve patojenin genetik özelliklerine uygun enzim bazlı tedavilerin geliştirilmesini mümkün kılacaktır. Böylece enzybiotics, klasik antibiyotiklerin sınırlılıklarını aşarak dirençli enfeksiyonlara karşı stratejik bir çözüm sunabilir.

- 1 Zeynep Tekbaş, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, e-mail: ztekbas6@gmail.com ORCID: 0009-0001-2467-6625
- 2 Doç. Dr. Duygu Öcal, Ankara Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, e-mail: docal@ankara.edu.tr ORCID: 0000-0001-9929-267X



1. Giriş

1.1 Antibiyotik Direnci: Küresel Bir Sağlık Sorunu

Antibiyotiklerin keşfi, modern tıbbın en önemli dönüm noktalarından biri olarak kabul edilmektedir. 1928'de Alexander Fleming tarafından penisilinin bulunması ile başlayan antibiyotik çağı, milyonlarca hayatın kurtarılmasını sağlamış ve enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınmasında çığır açmıştır (Fleming, 1922). Ancak antibiyotiklerin yaygın ve çoğu zaman uygunsuz kullanımı, bakterilerde direnç mekanizmalarının hızla gelişmesine yol açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), antibiyotik direncini 21. yüzyılın en önemli küresel sağlık tehditlerinden biri olarak tanımlamaktadır (WHO, 2020).

Antibiyotik direncinin artışı yalnızca mortalite ve morbidite oranlarını yükseltmekle kalmaz, aynı zamanda sağlık sistemleri için büyük bir ekonomik yük oluşturmaktadır. 2050 yılına kadar antibiyotik direncine bağlı enfeksiyonların yılda 10 milyon ölüme yol açabileceği ve küresel ekonomiye trilyonlarca dolar zarar verebileceği öngörülmektedir (O'NEILL, 2016). Bu nedenle yeni antimikrobiyal stratejilerin geliştirilmesi bir lüks değil, bir zorunluluktur.

1.2 Enzim bazlı Antibiyotiklerin Ortaya Çıkışı

Son yıllarda klasik antibiyotiklerin etkisiz kaldığı durumlarda alternatif tedavi stratejileri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu bağlamda enzim bazlı antibiyotikler (enzybiotics), bakteriyel hücre duvarı veya zar yapısını doğrudan hedef alarak etki eden enzim temelli antimikrobiyal ajanlar olarak öne çıkmaktadır (Nelson vd., 2012). Enzim bazlar, doğal olarak bakteriyofajlardan, bakterilerden veya memeli organizmalardan elde edilebilmekte, ayrıca genetik mühendislik yöntemleri ile de modifiye edilebilmektedir.

Klasik antibiyotikler genellikle metabolik süreçlere veya protein sentezine müdahale ederken, enzim bazlı antibiyotikler doğrudan bakteriyel hücre duvarı peptidoglikanına veya zar yapısına saldırır. Bu özgün mekanizma, bakterilerin direnç geliştirmesini zorlaştırmakta ve hızlı bakterisidal etki sağlamaktadır (Fischetti, 2010). Özellikle çoklu ilaç dirençli (MDR) bakterilere karşı yeni tedavi yaklaşımlarında enzim bazların önemli bir rol üstlenebileceği öngörülmektedir.

Enzim bazlı antibiyotiklerin klasik antibiyotiklere kıyasla çeşitli avantajları bulunmaktadır:

Hızlı bakterisidal etki: Hücre duvarını doğrudan hedef alarak dakikalar içinde bakteriyel ölüm sağlarlar.

Düşük direnç gelişimi: Spesifik hedefleme nedeniyle direnç kazanımı daha zordur.

Biyofilm etkinliği: Biyofilmleri parçalayabilme özellikleri vardır.

Hedef özgüllüğü: Patogeni seçici olarak hedefleyebilir, normal mikrobiyotaya daha az zarar verir.

Kombinasyon imkânı: Klasik antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında sinerjik etki gösterebilirler (Loeffler vd., 2003).

1.3 Lizozim: Doğal Bir Antimikrobiyal Enzim

Enzim bazlı antibiyotik araştırmalarının temeli, aslında insan vücudunda doğal olarak bulunan lizozim enzimi ile atılmıştır. Lizozim, Fleming tarafından 1922’de tanımlanmış olup, gözyaşı, tükürük ve mukus gibi biyolojik sıvılarda doğal savunma mekanizmasının bir parçası olarak bulunur (Fleming, 1922). Bu enzim, bakterilerin hücre duvarındaki peptidoglikanı hidrolize ederek hücre bütünlüğünü bozar ve bakterilerin lizis ile ölümüne yol açar.

Lizozim özellikle gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir. Bununla birlikte gram-negatif bakterilerdeki dış zar yapısı, lizozimin etkinliğini kısıtlamaktadır. Bu sorunun aşılması amacıyla lizozim türevleri geliştirilmiş, özellikle peptid-protein yapısında olan moleküllere bir veya daha fazla polietilen glikol olan pegilasyon, lipit taşıyıcı sistemler ve nanoteknolojik yöntemlerle etkinlik spektrumu genişletilmiştir (Morgenstern vd., 2017; Shin vd., 2016). Lizozimin polietilen glikol (PEG) ile konjuge edilmesi, enzimin yarı ömrünü uzatmakta, immünojenitesini azaltmakta ve farmakokinetik özelliklerini iyileştirmektedir. PEGilasyon ayrıca lizozimin proteolitik yıkıma karşı daha dirençli hale gelmesini sağlamaktadır (Maiser vd., 2015). Bu gelişmeler, lizozimin sadece doğal bağışıklık sistemi bileşeni olarak değil, aynı zamanda farmasötik potansiyeli olan bir biyomolekül olarak yeniden değerlendirilmesini sağlamıştır.

1.4 Bakteriyofaj Kökenli Enzimler

Lizozim dışında bakteriyofajlardan elde edilen lizisinler (endolizinler) ve holinler gibi enzimler de son yıllarda antibiyotik alternatifi olarak öne çıkmaktadır. Bu enzimler, bakteriyofajların yaşam döngüsü sırasında bakteriyel hücre duvarını parçalamak için kullandıkları doğal moleküllerdir. Bakteriyofaj lizisinleri, spesifik bakteriyel türlere karşı güçlü bir bakterisidal

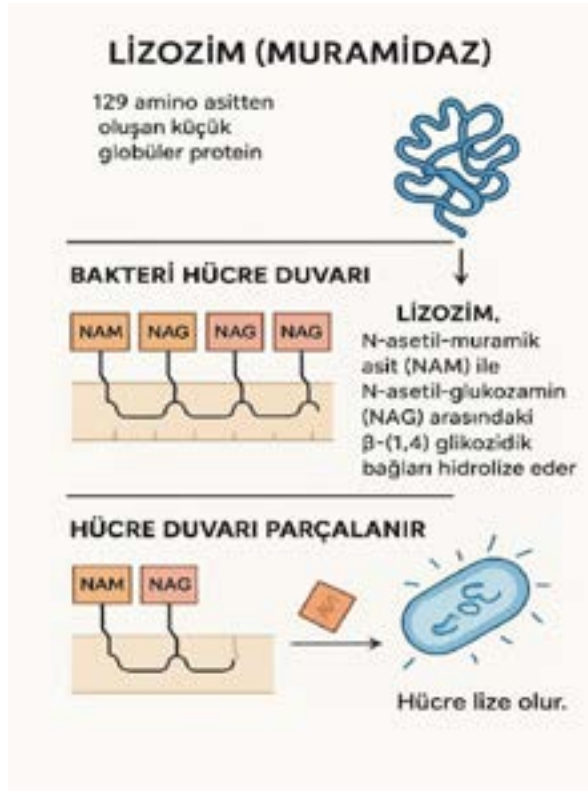
etki gösterebilmekte ve antibiyotiklerle kombinasyon halinde sinerjik sonuçlar verebilmektedir (Schmelcher & Loessner, 2021).

Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecalis* gibi patojenlerde, bakteriyofaj kökenli enzimlerin umut verici sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (Schuch vd., 2014). Bu enzimler aynı zamanda biyofilm yapılarının çözülmesinde de etkilidir, bu da onları kronik enfeksiyonların tedavisinde cazip kılmaktadır.

2. Lizozim ve Türevleri

2.1 Lizozimin Keşfi ve Yapısal Özellikleri

Lizozim, antibakteriyel enzimler içerisinde en eski ve en iyi bilinen moleküllerden biridir. 1922 yılında Alexander Fleming tarafından tanımlanan lizozim, insan gözyaşı, tükürük, mukus ve anne sütü gibi biyolojik sıvılarda doğal olarak bulunur ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel bileşenlerinden biridir (Fleming, 1922). Lizozim, özellikle gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir; çünkü bu bakterilerin hücre duvarı, lizozimin substratı olan peptidoglikan tabakasından oluşmaktadır.



Moleküler olarak lizozim, genellikle 14.3 kDa büyüklüğünde, 129 amino asitten oluşan küçük bir globüler proteindir. Enzim, “muramidaz” olarak da bilinir; çünkü N-asetil-muramik asit (NAM) ile N-asetil-glukozamin (NAG) arasındaki β -(1,4) glikozidik bağları hidrolize ederek bakteriyel hücre duvarını parçalar (Vocadlo vd., 2001). Bu süreç sonucunda hücre duvarı bütünlüğü bozulur ve osmotik basınca dayanamayan bakteri hücresi lizis ile ölür. (Şekil 1)

2.2 Antibakteriyel Mekanizması

Lizozimin antibakteriyel etkisi doğrudan hücre duvarının hidrolizi ile ilişkilidir. Gram-pozitif bakterilerde, kalın peptidoglikan tabakası lizozim için erişilebilir bir substrat sunar. Gram-negatif bakterilerde ise dış membran nedeniyle lizozimin etkinliği sınırlıdır. Bununla birlikte lizozim, gram-negatif bakterilerde dış zar geçirgenliği artırıldığında (örneğin EDTA veya antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında) etkili olabilmektedir (İbrahim vd., 2001).

Lizozimin etkisi yalnızca katalitik aktivitesiyle sınırlı değildir. Araştırmalar lizozimin aynı zamanda katalitik olmayan antimikrobiyal özellikler de sergileyebildiğini göstermiştir. Lizozimin kationik yüzeyi, bakteriyel zarlarla elektrostatik etkileşimler kurarak membran bütünlüğünü bozabilmektedir (Masschalck & Michiels, 2003). Bu durum, lizozimin gram-negatif bakterilerde de belirli koşullarda etkili olabilmesini açıklamaktadır.

2.3 Lizozim Kaynakları

Lizozim yalnızca insanlarda değil, farklı canlılarda da doğal olarak bulunur. Tavuk yumurta beyazındaki lizozim, endüstride en yaygın kullanılan formdur. Yumurta beyazı lizozimi, gıda koruma ve farmasötik uygulamalarda ticari ölçekte üretilmektedir (Proctor vd., 1988). Lizozimin etkinliğini artırmak için çeşitli mühendislik ve kimyasal modifikasyon stratejileri geliştirilmiştir. Bunun yanı sıra bakterilerden ve bakteriyofajlardan elde edilen lizozim benzeri enzimler de farklı özellikler gösterebilir.

2.4 Lizozimin Klinik Uygulamaları

Lizozim, doğal bağışıklık sistemindeki rolünün ötesinde, klinik potansiyeli nedeniyle araştırılmaktadır. Antibakteriyel, antiviral ve antifungal etkileri rapor edilmiştir. Özellikle göz damlaları, yara iyileştirici preparatlar ve mukozal uygulamalarda destekleyici ajan olarak kullanılabilir (Lesnierowski & Kijowski, 2007). Ancak lizozimin sınırlı stabilitesi, serum proteazları tarafından parçalanabilmesi ile görülen düşük stabilite ve gram-

negatif bakterilere karşı zayıf etkinliği, olası immün yanıtlar, terapötik uygulamalarını sınırlandırmaktadır.(Lesnierowski & Kijowski, 2007)

Bu sınırlamalar, lizozimin doğrudan klinik kullanımını engellemektedir. Ancak lizozimin etkinliğini artırmak için lipit bazlı taşıyıcı sistemler ve biyopolimerlerle enkapsülasyon çalışmaları yapılmıştır. Lizozim içeren lipozomların gram-negatif bakterilere karşı daha yüksek etkinlik gösterdiği bildirilmektedir (Gil-Gonzalo vd., 2024; Sedov vd., 2011). Ayrıca biyo bozunur polimerlerle mikroenkapsülasyon, lizozimin kontrollü salınımını ve stabilitesini sağlamaktadır ve bu modifikasyonlarla bu sorunların aşılabileceği ve lizozimin güçlü bir terapötik ajan haline gelebileceği düşünülmektedir.

Enzim temelli antibiyotiklerin gerçek tedavilere dönüşebilmesi için öncelikle üretim verimliliği, biyolojik stabilite, farmakokinetik özellikler ve klinik güvenlik gibi bir dizi kritik engelin aşılması gerekmektedir.

Enzimlerin endüstriyel ölçekte üretimi genellikle rekombinant DNA teknolojisi ile gerçekleştirilir. E. coli, Bacillus subtilis, maya türleri (Pichia pastoris) ve memeli hücre hatları en yaygın kullanılan ekspresyon sistemleridir (Terpe, 2006).

- E. coli: Yüksek verim sağlar, ucuzdur; ancak inklüzyon cisimcikleri oluşabilir, doğru katlanma ve post-translasyonel modifikasyon sorunları vardır.
- Bacillus subtilis: Doğal olarak sekretuar bir sistemdir, gram-pozitif bakterilere karşı lizozim ve endolizin üretiminde avantajlıdır.
- Pichia pastoris: Glikozilasyon ve katlanma açısından avantajlıdır, farmasötik kalitede üretim yapılabilir.
- Memeli hücre hatları: Klinik protein üretiminde altın standarttır, fakat maliyet yüksektir. (Terpe, 2006).

Enzimlerin terapötik kullanımında yüksek saflık gerekir. Bu nedenle kromatografi teknikleri (iyon değişim, afinite, jel filtrasyonu) yaygın olarak kullanılır. Ölçek büyütme sırasında enzimlerin aktivitelerini korumaları için pH, sıcaklık ve tuz konsantrasyonlarının optimize edilmesi gerekir (Walsh, 2014).

Enzim üretiminin maliyeti klasik antibiyotiklere kıyasla çok daha yüksektir. Bu durum klinik kullanımda yaygınlaşmalarının önünde önemli bir engel teşkil etmektedir. Ancak biyoteknoloji endüstrisindeki gelişmeler, rekombinant protein üretim maliyetlerini giderek düşürmektedir.(Walsh, 2014)

Enzimler protein yapısında oldukları için proteazlarla hızla parçalanabilirler. Serum proteazları özellikle intravenöz uygulamalarda enzimlerin yarı ömrünü kısaltır (Van Heke vd., 2017).

Bu sorunları aşmak için:

- PEGilasyon (enzime PEG eklenmesi)
- Nanopartikül taşıyıcı sistemler (örn. lipozomlar, polimerik nanopartiküller)
- Protein mühendisliği ile daha dayanıklı mutasyonların üretilmesi, yaygın olarak kullanılmaktadır (Da Silva Freitas & Abrahão-Neto, 2010)

Enzim bazlı antibiyotiklerin en önemli zorluklarından biri düşük yarı ömür ve sınırlı doku penetrasyonudur.

- Lizozim gibi küçük enzimler böbrekten hızla atılır.
- Büyük rekombinant enzimler ise immün yanıt tetikleyebilir.
- Enzimlerin doku bariyerlerini (örneğin kan-beyin bariyeri) geçmesi genellikle zordur.

Çözümler arasında uzatılmış salınımlı formülasyonlar, taşıyıcı peptitlerle konjugasyon ve lokal uygulama stratejileri yer alır (Zhang vd., 2009)

Protein bazlı ilaçlarda immün yanıt riski yüksektir. Enzim bazlı antibiyotikler yabancı proteinler oldukları için antikor yanıtı tetikleyebilir ve etkilerini kaybedebilir. Ayrıca bazı durumlarda alerjik reaksiyonlar da gözlenebilir (Jiskoot et al., 2009).

Birçok enzim (örneğin lizozim, endolizin) gram-negatif bakterilere karşı sınırlı etkilidir. Bunun nedeni dış zarın peptidoglikan tabakasını korumasıdır. Bu engeli aşmak için:

- Artılysinler: Endolizinlerin dış zar geçirgenleştirici peptitlerle birleştirilmiş formları (Briers et al., 2014).
- EDTA veya antibiyotiklerle kombinasyon: Gram-negatif bakterilerin dış zarının zayıflatılması.
- Nanoteknolojik taşıyıcılar: Enzimlerin doğrudan bakteriyel membrana taşınması.

Bununla birlikte nanopartiküllerle konjuge edilen lizozim, hedefe yönelik antimikrobiyal stratejilerde önemli avantajlar sunmaktadır. Örneğin, gümüş nanopartiküllerle birleştirilen lizozim, gram-negatif bakterilere karşı yüksek bakterisidal etki göstermektedir. Bu tür nanoformülasyonlar, antibiyotik

dirençli bakterilere karşı umut verici alternatiflerdir (Vlachopoulos vd., 2022).

Rekombinant DNA teknolojisi ile lizozim geninde yapılan değişiklikler, enzimin substrat özgüllüğünü ve termal stabilitesini artırabilmektedir. Yönlendirilmiş evrim teknikleriyle lizozimin daha geniş spektrumlu varyantları elde edilmiştir (Lane & Seelig, 2014). Bu modifikasyonlar, klinik uygulamalarda kullanılabilecek daha güçlü enzim türevleri geliştirilmesini mümkün kılmaktadır.

3. Diğer Enzim Bazlı Antibiyotikler (Enzybiotics)

“Enzybiotics” terimi, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde enzimlerin antimikrobiyal ajan olarak kullanımını ifade etmektedir. Bu terim ilk kez 2001 yılında ortaya atılmış ve klasik antibiyotiklerin yerine veya onlarla birlikte kullanılabilecek biyomoleküller için yeni bir kategori tanımlamıştır (Nelson vd., 2012). Enzybiotics, genellikle bakteriyofajlardan, bakterilerden veya memeli hücrelerinden elde edilen hidrolitik enzimlerden oluşur. Bu enzimler bakteriyel hücre duvarı, membran veya diğer hayati yapıları hedef alarak hızlı ve etkili bakterisidal etki gösterirler.

Enzybiotics, klasik antibiyotiklerden farklı olarak doğrudan fiziksel ve biyokimyasal yapıların yıkımına neden olur. Bu özgün mekanizma sayesinde bakterilerin direnç geliştirme olasılığı daha düşüktür. Ayrıca, birçok enzybiotic bakteriyel biyofilm yapılarının çözülmesinde de etkilidir. Bu özellikleri, onları özellikle çoklu ilaç dirençli (MDR) patojenlere karşı cazip bir seçenek haline getirmektedir.

Bakteriyofajlar, bakterileri enfekte ederek çoğalan virüslerdir ve yaşam döngülerinin bir parçası olarak bakteriyel hücre duvarını parçalayabilen lizisinler (endolizinler) ve holinler gibi enzimler üretirler. Bu enzimler doğal olarak bakteriyel hücreyi parçalayarak fajların dışarı salınmasını sağlar.

Endolizinler, bakteriyofajların lizis aşamasında ürettiği katalitik ve bağlanma alanlarından oluşan hidrolitik enzimlerdir. Gram-pozitif bakterilere karşı uygulandığında doğrudan hücre duvarına bağlanarak hızlı bakterisidal etki gösterirler (Fischetti, 2010). Gram-negatif bakterilerde ise dış zar bir engel oluşturur; ancak bu durum, mühendislik yaklaşımlarıyla aşılabilmektedir. Domain mühendisliği ile bu alanlar farklı enzimlerden birleştirilerek hibrit enzybiotics tasarlanabilir. Bu yöntemle elde edilen Artilysinler, gram-negatif bakterilerin dış zarını aşabilen ilk enzim bazlı antibiyotik sınıfıdır (Briers et al., 2014).

Çeşitli endolizinerler, MRSA, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis* ve *Enterococcus faecalis* gibi önemli patojenlere karşı test edilmiştir (Schuch vd., 2014). Klinik öncesi çalışmalar, endolizinerlerin hem sistemik hem de topikal uygulamalarda güvenli ve etkili olabileceğini göstermektedir.

Holinler, bakteriyofajların lizis mekanizmasında rol alan bir diğer protein grubudur. Holinler, bakteriyel hücre membranında gözenekler oluşturarak endolizinerlerin peptidoglikana erişimini kolaylaştırır. Doğrudan antibakteriyel potansiyelleri sınırlı olsa da, kombinasyon halinde enzybiotic stratejilerde önemli katkı sağlarlar (Young, 2013).

Genetik mühendislik teknikleri ile farklı bakteriyofajlardan alınan lizisinerler birleştirilerek geniş spektrumlu hibrit enzybiotics geliştirilmiştir. Örneğin “chimeRicin” olarak bilinen hibrit endoliziner, hem MRSA hem de vankomisin dirençli enterokoklara (VRE) karşı etkili bulunmuştur (Briers vd., 2014). Bu tür mühendislik ürünü enzimler, hedef spesifitesini artırarak klinik potansiyeli genişletmektedir.

İnsan bağışıklık sisteminde lizozim dışında çeşitli enzimler de antimikrobiyal etki göstermektedir. Örneğin, insan mukozasında bulunan “sekretuar fosfolipaz A2” (sPLA2), gram-pozitif bakterilerin membran fosfolipitlerini hidrolize ederek bakterisidal etki oluşturur (Dennis vd., 2011). Bu tür doğal enzimler, enzybiotic araştırmaları için model oluşturmaktadır.

Enfeksiyonların kronikleşmesinde biyofilmler kritik rol oynar. Biyofilm içindeki bakteriler, antibiyotiklere ve bağışıklık sistemine karşı 1000 kata kadar daha dirençli olabilir. Enzybiotics, biyofilm yapılarında bulunan polisakkaritler ve proteinleri parçalayarak biyofilmin çözülmesini sağlar (Danis-Włodarczyk vd., 2021). Özellikle endolizinerler ve bakteriyofaj kökenli enzimler, biyofilm enfeksiyonlarının tedavisinde umut vadetmektedir.

Çeşitli çalışmalar, enzybiotics’in klasik antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında sinerjik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Örneğin, endoliziner CF-301 (exebacase), MRSA’ya karşı kullanılan beta-laktam antibiyotiklerle kombine edildiğinde tedavi başarısı tek başına antibiyotik kullanımına kıyasla belirgin şekilde artmıştır (Schuch vd., 2014). Bu kombinasyon yaklaşımı, antibiyotik direncinin aşılmasında yeni bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

Ayrıca SAL200 isimli rekombinant endoliziner, Kore’de faz I klinik çalışmalarda test edilmiş ve güvenli bulunmuştur (Wire vd., 2022). Bu gelişmeler, enzybiotics’in yakın gelecekte klinik uygulamaya girebileceğinin güçlü bir göstergesidir.

Son yıllarda yapay zeka destekli protein tasarım algoritmaları (örn. AlphaFold) enzim mühendisliğini hızlandırmıştır. Enzimlerin üç boyutlu yapıları daha doğru tahmin edilebilmekte ve aktif bölgelerde spesifik mutasyonlarla hedefe yönelik varyantlar tasarlanabilmektedir (Jumper vd., 2021). Bir diğer yenilikçi yaklaşım, enzimlerin doğrudan proteinin kendisi yerine genetik materyal olarak (örn. mRNA, DNA) verilmesidir. Bu sayede hastanın kendi hücreleri enzimi üretir ve lokal olarak antibakteriyel etki sağlanır. Bu yöntem, özellikle kronik enfeksiyonlarda umut verici bir stratejidir (Pan vd., 2021)

Nanoteknoloji, enzim bazlı antibiyotiklerin stabilitesini, doku hedeflemesini ve terapötik etkinliğini artırmada kritik rol oynar. Enzimler, biyolojik olarak kararsız moleküller oldukları için nanopartiküllerle stabilize edilebilir.

Lipozomlar: Enzimleri kapsüller, bakteriyel membranlara füzyon yoluyla taşır.

Polimerik nanopartiküller: Kontrollü salınım sağlar, yarı ömrü uzatır.

Metal nanopartiküller: Örneğin gümüş nanopartiküllerle konjuge edilmiş lizozim, gram-negatif bakterilere karşı güçlü sinerjik etki göstermiştir (Ashraf vd., 2014).

Nanopartiküller, bakteriyel yüzey antijenlerine özgü ligandlarla modifiye edilerek yalnızca enfekte dokulara yönlendirilebilir. Böylece sistemik yan etkiler azaltılır ve tedavi etkinliği artırılır (Hajipour vd., 2012).

Enzimlerin antibiyotiklerle veya antimikrobiyal peptitlerle aynı nanotaşıyıcıya yüklenmesi, çoklu etki mekanizmalı kombinasyon terapileri geliştirilmesine olanak tanır. Bu tür yaklaşımlar özellikle biyofilm enfeksiyonlarında etkili olmaktadır (Sharma vd., 2019).

Antimikrobiyal tedavilerde en önemli zorluklardan biri, patojen çeşitliliği ve hasta bazlı farklılıklardır. Kişiselleştirilmiş tıp, hastanın enfeksiyon etkenine, bağışıklık durumuna ve mikrobiyota profiline göre özel tedavi planlamayı amaçlar. Hastadan izole edilen patojenin genomik verileri kullanılarak o bakteriye özgü endolizin veya enzim varyantları tasarlanabilir. Bu yaklaşım, özellikle çoklu ilaç dirençli (MDR) enfeksiyonlarda tedavi etkinliğini artırır (Cisek vd., 2017). Hastaların genetik profili, enzimlerin farmakokinetik davranışlarını ve immün yanıtlarını etkileyebilir. Bu nedenle, genetik varyantlara göre enzim bazlı antibiyotik dozları veya formülasyonları uyarlanabilir ve metagenomik tanı sistemleri ile hastadan izole edilen patojene özel endolizin tasarlanması mümkün hale gelmektedir (Hamburg & Collins, 2010). Mikrobiyota ve kişiselleştirilmiş tıp için bakıldığında; enzim bazlı

antibiyotikler, normal mikrobiyotaya minimal zarar verme potansiyeliyle klasik antibiyotiklere kıyasla avantaj sağlayabilir (Masschalck & Michiels, 2003).

Genetik mühendislik, nanoteknoloji ve kişiselleştirilmiş tıp, enzim bazlı antibiyotiklerin geleceğini şekillendiren üç ana inovasyon alanıdır. Genetik mühendislik ile daha güçlü ve dayanıklı enzimler üretilebilir, nanoteknoloji sayesinde bu enzimler hedefe yönelik ve stabil hale getirilebilir, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları ile hasta bazlı özel tedaviler tasarlanabilir. Bu bağlamda biyoteknoloji şirketleri, enzybiotics geliştirme konusunda artan yatırımlar yapmaktadır. Ancak yüksek üretim maliyetleri ve sıkı regülasyon süreçleri, bu ilaçların pazara girişini yavaşlatmaktadır. Uluslararası regülasyon kurumlarının biyolojik ilaçlar için hızlandırılmış onay süreçleri geliştirmesi büyük önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), antibiyotik direncini “küresel sağlık için en büyük tehditlerden biri” olarak tanımladığı bu günlerde enzim bazlı antibiyotikler, özellikle gelişmekte olan ülkelerde dirençli enfeksiyonların kontrolünde stratejik önem taşıyabilir. Ancak bunun için düşük maliyetli üretim ve geniş erişim politikaları gereklidir. Klasik antibiyotiklerin sınırlarını aşarak antibiyotik dirençli enfeksiyonlarla mücadelede yeni bir çağın başlangıcını temsil etmektedir. Önümüzdeki yıllarda multidisipliner yaklaşımların artmasıyla enzybiotics, klinik pratikte daha geniş bir yer bulacaktır.

- Ashraf, S., Chatha, M. A., Ejaz, W., Janjua, H. A., & Hussain, I. (2014). Lysozyme-coated silver nanoparticles for differentiating bacterial strains on the basis of antibacterial activity. *Nanoscale Research Letters*, 9(1), 565. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-9-565>
- Briers, Y., Walmagh, M., Van Puyenbroeck, V., Cornelissen, A., Cenens, W., Aertsen, A., Oliveira, H., Azeredo, J., Verween, G., Pirnay, J.-P., Miller, S., Volckaert, G., & Lavigne, R. (2014). Engineered Endolysin-Based “Artilyns” To Combat Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *mBio*, 5(4), e01379-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01379-14>
- Cisek, A. A., Dąbrowska, I., Gregorczyk, K. P., & Wyżewski, Z. (2017). Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Current Microbiology*, 74(2), 277-283. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-1166-x>
- Da Silva Freitas, D., & Abrahão-Neto, J. (2010). Biochemical and biophysical characterization of lysozyme modified by PEGylation. *International Journal of Pharmaceutics*, 392(1-2), 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.036>
- Danis-Wlodarczyk, K. M., Wozniak, D. J., & Abedon, S. T. (2021). Treating Bacterial Infections with Bacteriophage-Based Enzybiotics: In Vitro, In Vivo and Clinical Application. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(12), 1497. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121497>
- Dennis, E. A., Cao, J., Hsu, Y.-H., Magriotti, V., & Kokotos, G. (2011). Phospholipase A2 Enzymes: Physical Structure, Biological Function, Disease Implication, Chemical Inhibition, and Therapeutic Intervention. *Chemical Reviews*, 111(10), 6130-6185. <https://doi.org/10.1021/cr200085w>
- Fischetti, V. A. (2010). Bacteriophage endolysins: A novel anti-infective to control Gram-positive pathogens. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(6), 357-362. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.002>
- Fleming, A. (1922). On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, 93(653), 306-317. <https://doi.org/10.1098/rspb.1922.0023>
- Gil-Gonzalo, R., Durante-Salmerón, D. A., Pouri, S., Doncel-Pérez, E., Alcántara, A. R., Aranaz, I., & Acosta, N. (2024). Chitosan-Coated Liposome Formulations for Encapsulation of Ciprofloxacin and Etoposide. *Pharmaceutics*, 16(8), 1036. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16081036>
- Hajipour, M. J., Fromm, K. M., Akbar Ashkarran, A., Jimenez De Aberasturi, D., Larramendi, I. R. D., Rojo, T., Serpooshan, V., Parak, W. J., & Mahmoudi, M. (2012). Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends in Biotechnology*, 30(10), 499-511. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.06.004>

- Hamburg, M. A., & Collins, F. S. (2010). The Path to Personalized Medicine. *New England Journal of Medicine*, 363(4), 301-304. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1006304>
- Ibrahim, H. R., Matsuzaki, T., & Aoki, T. (2001). Genetic evidence that antibacterial activity of lysozyme is independent of its catalytic function. *FEBS Letters*, 506(1), 27-32. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)02872-1](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)02872-1)
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Židek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Kohl, S. A. A., Ballard, A. J., Cowie, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S., Jain, R., Adler, J., ... Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873), 583-589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- Lane, M. D., & Seelig, B. (2014). Advances in the directed evolution of proteins. *Current Opinion in Chemical Biology*, 22, 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2014.09.013>
- Lesnierowski, G., & Kijowski, J. (2007). Lysozyme. İçinde R. Huopalahti, R. López-Fandiño, M. Anton, & R. Schade (Ed.), *Bioactive Egg Compounds* (ss. 33-42). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-37885-3_6
- Loeffler, J. M., Djurkovic, S., & Fischetti, V. A. (2003). Phage lytic enzyme Cpl-1 as a novel antimicrobial for pneumococcal bacteremia. *Infection and Immunity*, 71(11), 6199-6204. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.11.6199-6204.2003>
- Maiser, B., Baumgartner, K., Dismar, F., & Hubbuch, J. (2015). Effect of lysozyme solid-phase PEGylation on reaction kinetics and isoform distribution. *Journal of Chromatography B*, 1002, 313-318. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.08.027>
- Masschalck, B., & Michiels, C. W. (2003). Antimicrobial Properties of Lysozyme in Relation to Foodborne Vegetative Bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, 29(3), 191-214. <https://doi.org/10.1080/713610448>
- Morgenstern, J., Baumann, P., Brunner, C., & Hubbuch, J. (2017). Effect of PEG molecular weight and PEGylation degree on the physical stability of PEGylated lysozyme. *International Journal of Pharmaceutics*, 519(1-2), 408-417. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.040>
- Nelson, D. C., Schmelcher, M., Rodriguez-Rubio, L., Klumpp, J., Pritchard, D. G., Dong, S., & Donovan, D. M. (2012). Endolysins as Antimicrobials. İçinde *Advances in Virus Research* (C. 83, ss. 299-365). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00007-4>
- O'NEILL, J. (t.y.). The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00007-4>

amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

- Pan, X., Veroniaina, H., Su, N., Sha, K., Jiang, F., Wu, Z., & Qi, X. (2021). Applications and developments of gene therapy drug delivery systems for genetic diseases. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(6), 687-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2021.05.003>
- Proctor, V. A., Cunningham, F. E., & Fung, D. Y. C. (1988). The chemistry of lysozyme and its use as a food preservative and a pharmaceutical. *C R C Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 26(4), 359-395. <https://doi.org/10.1080/10408398809527473>
- Schmelcher, M., & Loessner, M. J. (2021). Bacteriophage endolysins—Extending their application to tissues and the bloodstream. *Current Opinion in Biotechnology*, 68, 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.09.012>
- Schuch, R., Lee, H. M., Schneider, B. C., Sauve, K. L., Law, C., Khan, B. K., Rotolo, J. A., Horiuchi, Y., Couto, D. E., Raz, A., Fischetti, V. A., Huang, D. B., Nowinski, R. C., & Wittekind, M. (2014). Combination Therapy With Lysin CF-301 and Antibiotic Is Superior to Antibiotic Alone for Treating Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*-Induced Murine Bacteremia. *The Journal of Infectious Diseases*, 209(9), 1469-1478. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit637>
- Sedov, S. A., Belogurova, N. G., Shipovskoy, S., Levashov, A. V., & Levashov, P. A. (2011). Lysis of *Escherichia coli* cells by lysozyme: Discrimination between adsorption and enzyme action. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 88(1), 131-133. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.06.021>
- Sharma, D., Misba, L., & Khan, A. U. (2019). Antibiotics versus biofilm: An emerging battleground in microbial communities. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0533-3>
- Shin, J. M., Gwak, J. W., Kamarajan, P., Fenno, J. C., Rickard, A. H., & Kapila, Y. L. (2016). Biomedical applications of nisin. *Journal of Applied Microbiology*, 120(6), 1449-1465. <https://doi.org/10.1111/jam.13033>
- Terpe, K. (2006). Overview of bacterial expression systems for heterologous protein production: From molecular and biochemical fundamentals to commercial systems. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 72(2), 211-222. <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0465-8>
- Van Heeke, G., Allosery, K., De Brabandere, V., De Smedt, T., Detalle, L., & De Fougereolles, A. (2017). Nanobodies® † †Nanobody is a registered trademark of Ablynx NV. as inhaled biotherapeutics for lung diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 169, 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.012>

- Vlachopoulos, A., Karlioti, G., Balla, E., Daniilidis, V., Kalamas, T., Stefanidou, M., Bikiaris, N. D., Christodoulou, E., Koumentakou, I., Karavas, E., & Bikiaris, D. N. (2022). Poly(Lactic Acid)-Based Microparticles for Drug Delivery Applications: An Overview of Recent Advances. *Pharmaceutics*, 14(2), 359. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020359>
- Vocadlo, D. J., Davies, G. J., Laine, R., & Withers, S. G. (2001). Catalysis by hen egg-white lysozyme proceeds via a covalent intermediate. *Nature*, 412(6849), 835-838. <https://doi.org/10.1038/35090602>
- Walsh, G. (2014). Biopharmaceutical benchmarks 2014. *Nature Biotechnology*, 32(10), 992-1000. <https://doi.org/10.1038/nbt.3040>
- Wire, M. B., Jun, S. Y., Jang, I.-J., Lee, S.-H., Hwang, J. G., & Huang, D. B. (2022). A Phase 1 Study To Evaluate Safety and Pharmacokinetics following Administration of Single and Multiple Doses of the Antistaphylococcal Lysin LSVT-1701 in Healthy Adult Subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(3), e0184221. <https://doi.org/10.1128/AAC.01842-21>
- Young, R. (2013). Phage lysis: Do we have the hole story yet? *Current Opinion in Microbiology*, 16(6), 790-797. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.08.008>
- Zhang, W., Fisher, J. E., & Mobashery, S. (2009). The bifunctional enzymes of antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology*, 12(5), 505-511. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.06.013>

Fenilketonüride Enzim Temelli Tanı Yaklaşımları ve Beslenme Tedavisi

Gül Eda Kılınç¹

Özet

Fenilketonüri (FKU), fenilalanin hidrosilaz (PAH) eksikliği nedeniyle fenilalaninin tirozin metabolizmasına dönüşümünün bozulduğu kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Bu bölümde, FKU tanısında kullanılan enzim temelli yöntemler ve tedavisinde uygulanan beslenme tedavileri incelenmiştir. Tanıda, PAH aktivite ölçümleri, fenilalanin/tirozin düzeylerinin belirlenmesi, genetik/moleküler analizler ve BH4 duyarlılık testleri gibi yöntemler ele alınmıştır. Bu yaklaşımlar, yüksek spesifite ve erken tanı imkânı sunarak tedaviye zamanında başlanmasını sağlamaktadır. Yenidoğan tarama programlarında MS/MS ve HPLC gibi teknolojiler, hastalığın erken tespitinde kritik rol oynamakta ve biyokimyasal parametrelerin düzenli izlenmesine olanak tanımaktadır. Fenilalanin/tirozin düzeylerinin düzenli izlenmesi ve genetik/moleküler analizler gibi enzim temelli tanı yöntemleri, sadece erken tanı sağlamakla kalmaz; aynı zamanda bireyselleştirilmiş beslenme tedavisi planlarının oluşturulması ve Phe düzeylerinin etkin şekilde yönetilmesi için de temel veri kaynağı oluşturur. Beslenme tedavisinde temel yaklaşım, düşük fenilalanin içeren kişiselleştirilmiş diyet planlarıdır. Diyet, hastanın yaşına ve Phe düzeylerine göre ayarlanmalı ve Phe içermeyen protein substitütleri ile vitamin, mineral ve uzun zincirli yağ asidi gereksinimi karşılanmalıdır. Gebelik ve emzirme dönemlerinde ise diyet yönetimi özellikle kritik olup, Phe düzeylerinin yakından izlenmesi ve uygun protein substitütlerinin kullanımı önerilmektedir. PKU tedavisinde başarı, yalnızca biyokimyasal parametrelerin kontrolüne değil, aynı zamanda aile eğitimi, sosyal destek ve tedaviye uyumun sağlanmasına da bağlıdır. Sonuç olarak, PKU'nun etkin yönetimi multidisipliner bir yaklaşım, gelişmiş tanı yöntemlerinin uygulanması, bireyselleştirilmiş beslenme stratejileri ve sürekli izlem gerektirmektedir. Enzim temelli tanı yöntemleri ile erken tanı sağlanırken, beslenme tedavisi hastaların nörolojik ve fizyolojik sağlığının korunmasında merkezi rol oynamaktadır.

1 Arş. Gör. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, e-mail: guleda.kilinc@omu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9068-3081

1. Giriş

Metabolik bozukluklar, metabolik enzimlerin biyogenezinde, oluşumunda veya aktivitesinde rol oynayan genlerin mutasyonları nedeniyle ortaya çıkabilmekte ve bu da enzimatik eksikliğe ve ciddi, yaşamı tehdit eden metabolik bozukluklara yol açabilmektedir (Boyer et al., 2015). Metabolizma, makromoleküllerin enerji üretmek için parçalandığı veya enerji depolamak için kullanıldığı süreçtir. Normal hücrelerde makromoleküller, oksijen varlığında metabolik enzimler tarafından katabolize edilen bir dizi biyokimyasal reaksiyondan geçerek mitokondriyal solunum yoluyla ATP üretilmektedir. Bu metabolik aktiviteden kaynaklanan yan ürünler daha sonra geri dönüştürülmekte veya elimine edilmektedir. Mutasyon veya ifade düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle bu enzimlerin aktivitesindeki düzensizlikler, çeşitli metabolik bozukluklara yol açabilmektedir (Sreedhar & Zhao, 2018). Kalıtsal metabolik bozuklukları sınıflandırmaya yönelik ilk girişim, 1960 yılında “Kalıtsal Hastalıkların Metabolik Temelleri”nin ilk baskısının yayınlanmasıyla başlamıştır. O zamandan beri, patolojik mekanizmalara dayalı bir sınıflandırmada dahil olmak üzere çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir. Sınıflandırmalarda tek organ sistemlerini içerenler ve çok sistemli olarak ikiye ayıran klinik sınıflandırmalar da mevcuttur (Braulke et al., 2013). Doğuştan Metabolizma Hataları Çalışma Derneği-Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism- (SSIEM) tarafından, bozukluk gruplarının ilgili spesifik biyokimyasal yola göre atandığı hiyerarşik bir sınıflandırma oluşturulmuştur (Zschocke, 2014). Yakın zamanda önerilen bir nozoloji, 1000’den fazla köklü hastalık ve 100’den fazla geçici hastalığı içermekte olup, bunlar 130 gruba ayrılmıştır (Ferreira et al., 2019).

Doğuştan gelen metabolizma hataları, metabolik bir yoldaki enzimatik eksiklikten kaynaklanmaktadır. Enzim eksikliğinin bir sonucu olarak, substratlar birikebilmekte ve ürünler eksik hale gelebilmektedir. Bu substratlar veya metabolitleri ise toksik olabilmektedir. Bu nedenle, bu bozukluklarda temel bir tedavi prensibi, toksik ürünler üreten besin maddelerinin tüketimini azaltarak veya bu tür toksik metabolitlerin atlanmasını artırarak doku ve plazmadaki toksik substrat konsantrasyonlarını azaltmaktır. Benzer şekilde, ikinci bir temel tedavi prensibi, normal büyüme ve gelişme için daha distal bir ürün veya ürünler gerekliyse, eksik ürünlerin takviye yoluyla veya eksik enzimi bypass ederek sağlanmasıdır. Rezidüel enzim aktivitesi devam ettiğinde, bir diğer yaygın strateji, enzim aktivitesini artırmak için vitamin veya kofaktör sağlamaktır. Aynı bozukluğa sahip hastalar için bile geniş bir metabolik tolerans yelpazesi vardır. Bu nedenle, önerilen beslenme tedavisi, her hastanın toksik metabolite toleransını, gelişim aşamasını ve klinik durumunu dikkate alarak kişiselleştirilmelidir (Acosta & Yannicelli,

2001). Doğuştan metabolizma bozukluğu olan hastaların tedavisinde gerekli olan diyet düzenlemeleri, hastaları esansiyel bir amino asit, yağ asidi veya mikro besin eksikliği riskiyle karşı karşıya bırakabilmektedir. Bu tür eksikliklerin önlenmesine yardımcı olmak için makro ve mikro besinleri içeren ancak sorunlu substratı içermeyen özel tıbbi formüller mevcuttur. Ayrıca, bu bozuklukların çoğunun kronik tedavisinde protein yeterliliğinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekli olup diyet alımına, genel klinik duruma, prealbümin ve serum albümini gibi biyokimyasal belirteçlerin ölçümüne ve zaman içinde büyümenin izlenmesine dikkat gerektirmektedir. Ayrıca, uygun ağırlık kazanımı ve fazla kilo ve obezitenin olası uzun vadeli sağlık sonuçları konusunda rutin izleme ve danışmanlık sağlanmalıdır (Organization & University, 2007).

Kalıtıl metabolik bozuklukları biri aminoasit metabolizması bozuklukları olup en iyi bilinen örneklerinden biri fenilketonüridir (Van Spronsen et al., 2021). Bu bölümün amacı fenilketonüride enzim temelli tanı yaklaşımlarını ve hastalığa özgü beslenme tedavilerini ele alarak, tanı-tedavi sürecinde beslenme tedavisinin rolünü bütüncül bir bakış açısıyla ortaya koymaktır.

2. Fenilketonüri (FKU)

Fenilketonüri (FKU), esansiyel amino asit fenilalanin (Phe) metabolizmasını etkileyen otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır (Elhawary et al., 2022). Her gebelikte, fetüsün iki alelik mutasyona sahip olma olasılığı %25'tir. Fenilalanin hidroksilaz (PAH) geninde 1200'den fazla varyant tanımlanmıştır, en yaygın olanı c.728G > A (p. Arg243Gln) mutasyonudur (Vinueza, 2023). FKU, Phe'nin tirozine (Tyr) dönüşümünü katalize eden bir karaciğer enzimi olan PAH eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Tetrahidrobiopterin (BH4), PAH aktivitesi için gerekli bir kofaktördür (Stone et al., 2023). Bu yol, diyetle alınan Phe'nin yaklaşık %75'ini katalize etmekte ve geri kalanı protein sentezi için kullanılmaktadır. Bu yol kusuru, kanda ve idrarda Phe konsantrasyonunun yükselmesine ve ayrıca metabolitleri olan fenilasetat ve fenil laktat düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Bu yüksekliğe sahip hastaların yaklaşık %98'inde PAH'ta bir kusur ve yaklaşık %2'sinde BH4 metabolik kusuru bulunmaktadır (Ho & Christodoulou, 2014). FKU genellikle hiperfenilalanineminin şiddetine göre klasik veya şiddetli FKU, orta dereceli FKU, hafif hiperfenilalaninemi ve FKU dışı hiperfenilalaninemi (HPA) hiperfenilalaninemi (MHP) olarak sınıflandırılmaktadır (CR, 2001). Klinik olarak, tedavi edilmeyen hastalarda ciddi zihinsel engellilik, epilepsi ve davranışsal, psikiyatrik ve hareket sorunlarının yanı sıra ciltte, gözlerde ve saçlarda hafif pigmentasyon, egzama ve küf kokusu gelişmektedir (Blau et al., 2010).

FKU'nun tarihsel sürecine bakıldığında, Batı Norveç'te Asbjørn Følling, 1934'te zihinsel engelli iki kardeşi muayene etmiş ve annesine, onları iyice muayene ettiğine dair güvence verebilmek için, ferrik klorür kullanarak idrarlarında “keton cisimleri” testi yapmıştır. Beklenen mor renk yerine yeşil bir renk elde edilince bilinmeyen kromojeni fenilpirüvik asit olarak doğru bir şekilde tanımlamıştır. Bu madde daha önce doğada hiç bulunmamış olup Følling, bunun diyet fenilalanininden türetildiği sonucuna varmış ve duruma oligophrenia phenylpyruvica adını vermiştir. Bu keşiften kısa süre sonra ABD'de Jervis ve İngiltere'de Penrose ve Quastel, duruma fenilketonüri adını vermiştir (Woolf & Adams, 2020). FKU, Avrupalılarda en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biridir ve ABD'de yaklaşık 10.000 canlı doğumda 1'ini oluşturmaktadır. Ancak FKU'nun yaygınlığı dünya genelinde etnik kökenlere ve coğrafi bölgelere göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Avrupa'da, FKU'nun görülme sıklığı Rusya'da 1:850 iken Finlandiya'da yalnızca 1:112.000 canlı doğuma kadar değişkenlik göstermektedir. FKU, Japonya'da 1:125.000'lik bir görülme sıklığıyla daha az görülmektedir (Hillert et al., 2020). Ülkemizde ise 3.600-4.000 doğumdan 1'inde fenilketonüri görüldüğü belirtilmiştir (Köksal & Gökmen, 2016).

3. FKU'da Enzim Temelli Tanı Yaklaşımları

Enzimler, çeşitli katalitik işlevlere sahip son derece önemli bir biyomakromolekül sınıfını oluşturmakta ve canlı organizmalarda hücresel metabolizmayı düzenleme ve homeostazı koruma gibi görevlere sahiptirler (Copeland, 2023). İnsanlarda enzimler, enerji metabolizmasında, metabolit biyosentezinde, hücresel homeostazda ve çeşitli ilaçların ve çevresel toksik maddelerin metabolik olarak temizlenmesinde önemli roller oynamaktadır (Shen et al., 2021). Canlı organizmada enzim aracılı biyokimyasal basamaklı reaksiyonların aşırı karmaşıklığı göz önüne alındığında, enzimlerin kalıtsal hastalıkların, kötü huylu tümörlerin, nörodejeneratif hastalıkların, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların ve diğer organizma hasarı biçimlerinin gelişimi de dahil olmak üzere çok sayıda patolojik süreçte yakından rol oynadığı kanıtlanmıştır (Ajoobady et al., 2023). Bu rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yaklaşık %53'ünün enzimleri doğrudan hedefleyebildiği ve böylece enzimlerin temel bir terapötik hedef sınıfı olarak rolünü doğruladığı bildirilmiştir (Brown & Boström, 2018). Son birkaç yılda yapısal biyoloji ve yaşam bilimleri alanlarında etkili ve yüksek verimli teknolojilerin hızla gelişmesiyle birlikte, bilim insanları belirli amaçlar için yenilikçi enzim hedefli tedaviler veya enzim tabanlı tanı yaklaşımları geliştirmek için çalışmaktadır (Lloyd, 2020). Enzimlerin ekspresyonundaki veya aktivite seviyelerindeki anormal değişiklikler, yalnızca çeşitli hastalıkların

başlangıcı ve ilerlemesiyle sıkı bir şekilde ilişkili değil, aynı zamanda ilaçların/ toksinlerin in vivo sonuçlarını da önemli ölçüde etkilemektedir (Jin, Song, et al., 2022; Jin, Wu, et al., 2022). Giderek artan sayıda enzim, hastalık teşhisi, etkinlik değerlendirmesi ve terapötik izleme için muazzam değere sahip olan çeşitli insan hastalıkları için temel biyobelirteçler ve prognostik göstergeler olarak tanımlanmıştır (Chen et al., 2021). Ne yazık ki, hedef enzimi gerçek örneklerde doğru bir şekilde algılamak basit bir süreç değildir. Bilim insanları, metabolik zincirlerin karmaşıklığı ve çeşitliliği, yüksek oranda örtüşen enzim substrat spektrumları, aşırı biyolojik matrisler ve hatta analitik cihazların pratik olmaması gibi çeşitli zorluklarla karşı karşıyadır (Fan et al., 2023; Song et al., 2023). Bu nedenle, hedef enzimleri veya ilgili analitleri doğal fizyolojik ve patolojik koşullar altında algılamak için daha basit araçlar geliştirmek kritik öneme sahiptir. Olağanüstü katalitik işlevleri ve nispeten yüksek substrat özgüllükleri nedeniyle, enzimler, karmaşık biyolojik sistemlerdeki hedef analitlerin algılanması veya tespiti için pratik, enzim bazlı biyosensörlerin yapımında sıklıkla temel bileşenler olarak kullanılmıştır (Li et al., 2021). Son yıllarda biyokimyacılar, olağanüstü özgüllüğe, ultra yüksek hassasiyete ve mükemmel uygulanabilirliğe sahip çeşitli, enzim bazlı biyosensörler geliştirmek için yoğun çaba sarf etmişlerdir. Enzim bazlı biyosensörlerin bileşenleri, gerçek numunelerde veya hatta canlı sistemlerde hedef analitlerin dinamik değişimlerinin kodunun çözülmesinde başarıyla uygulanmaktadır (Zeng et al., 2021). Bu bağlamda, özellikle fenilketonüri gibi kalıtsal metabolik hastalıkların yenidoğan taramasında, enzim bazlı biyosensörler, hedef metabolitleri hızlı ve hassas bir şekilde tespit edebilme potansiyeli ile geleneksel biyokimyasal testleri tamamlayıcı bir rol oynamaktadır.

Kalıtsal hastalıklarda özellikle yenidoğan taraması, uzun süredir devam eden halk sağlığı uygulaması, yenidoğanlarda morbidite ve mortaliteyi uzun yıllardır önlemiştir ve sıklıkla en başarılı halk sağlığı programlarından biri olduğu belirtilmektedir. Geleneksel yenidoğan taraması tipik olarak kandaki biyokimyasal belirteçlerin (örn. metabolitler, enzimler, proteinler) analizini içerirken, yalnızca birkaç test, özel olarak DNA veya genleri içerebilmektedir (Woerner et al., 2021). Klasik yenidoğan taramalarından biri de yenidoğandaki bir amino asit olan fenilalanini parçalamak için gereken enzimin üretilmediği bir durum olan fenilketonüridir. FKU, çağdaş yenidoğan tarama programları tarafından fark edilen ilk hastalıklardan biridir. Yenidoğan tarama programı aracılığıyla erken teşhis ve diyet tedavisiyle hastalığın zihinsel gerilik gibi olumsuz etkileri büyük ölçüde ortadan kaldırılabilir (Kreile et al., 2020). FKU'da yenidoğan taraması için kullanılan yöntemler genel olarak florometrik ve enzimatik kolorimetrik yöntemler, BIA, tandem kütle

spektrometrisi (MS/MS), ince tabaka kromatografisi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi- high-performance liquid chromatography (HPLC), polimeraz zincir reaksiyonu-polymerase chain reaction (PCR), yeni nesil dizileme-next-generation sequencing (NGS) olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte, florometrik ve enzimatik kolorimetrik yöntemler, kullanılan analitik prensiplerin %90'ından fazlasını temsil etmekte olup, son 6 yılda MS/MS kullanımında artan bir eğilim görülmektedir (Borrajó, 2016).

FKU'da yenidoğan taramasında ilk olarak Birleşik Krallık'ta FKU hastalarının yenidoğan tarama programlarını oluşturmak için Robert Guthrie, bakteriyel inhibisyon testi kullanarak bir bebeğin doğumundan kısa bir süre sonra kanda yüksek Phe seviyelerinin tespiti için klasik bir yöntem geliştirmiştir (Gregory et al., 2007). Guthrie ayrıca, filtre kâğıdı üzerinde kan toplanması için kolayca gerçekleştirilebilen ve lekeyi büyük ölçekte tespit edebilen basit bir analitik sistem kurdu ve bu yöntem dünya çapında popülerlik kazanmıştır. Daha sonra Guthrie testi, örneğin akçaağaç şurubu idrar hastalığı için bir amino asit olan lösin gibi diğer metabolitler için antibakteriyel testlerin geliştirilmesiyle daha fazla metabolik bozukluğun tanınmasına da olanak sağlamıştır (Lopes, 2011). Bakterilerin bir örnekteki bir maddenin konsantrasyonunu ölçmek için kullanıldığı bir test olan bakteriyel inhibisyon testi (Guthrie testi) ve kan örnekleri için florometrik ve fotometrik tespit immünolojik testleri geliştirilmiştir. 1990'lar/2000'lerin başlarından itibaren, çoğu gelişmiş ülkede, Phe konsantrasyonunu ve Phe/tirozin oranını belirlemek için tandem kütle spektrometrisi kullanılmıştır. Diğer testlerden daha maliyetli olsa da tandem kütle spektrometrisi yöntemi birden fazla metabolik bozukluğun erken tespitine olanak tanımaktadır. Ayrıca, Guthrie'nin bakteriyel inhibisyon testinden daha hızlı ve daha doğru olduğu belirtilmektedir (Bailey & Mackay, 2024). Bu tarihsel gelişmeler ışığında, farklı ülkelerdeki güncel FKU yenidoğan tarama uygulamalarındaki farklılıklar ve eksiklikler dikkat çekmektedir. Örneğin, Bangladeş'in Rajshahi Bölgesi'nde fenilketonüri (FKU) için yenidoğan taramasının (YDT) mevcut durumu incelenmiş ve sistematik taramanın genellikle bulunmadığı, yalnızca bazı pilot hastane programlarıyla sınırlı olduğu ortaya konmuştur. Finansal yetersizlikler ve düşük toplumsal farkındalık gibi zorluklar vurgulanarak, Bangladeş ve diğer gelişmekte olan ülkeler için ulusal bir FKU-YDT politikasının geliştirilmesine rehberlik edilmesi amaçlanmıştır (Al-Bari, 2022). Yapılan bir sistematik derlemede, FKU sıklığı dünya genelinde değerlendirilmiş ve FKU'nun tedavi edilmediğinde ciddi zihinsel yetersizliklere yol açtığı ve toplumsal mali yük oluşturduğu vurgulanmıştır. Elde edilen bulgular, İran'da FKU prevalansının diğer Asya ülkelerine göre yüksek olduğunu ve Avrupa'daki yüksek prevalansın da göz ardı edilmemesi

gerektiğini göstermiştir (Mojibi et al., 2021). Bir başka çalışmada, FKU yenidoğan taramasında ülkeler ve merkezler arasında tarama yaşı, laboratuvar yöntemleri, kesme değerleri, ek parametrelerin kullanımı ve doğrulayıcı testler açısından önemli farklılıklar olduğu belirlenmiştir (Trampuş et al., 2025). Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar ulusal ve uluslararası düzeyde FKU yenidoğan tarama programlarının iyileştirilmesi ve standartlaştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu farklılıklar ve uygulama çeşitliliği göz önünde bulundurularak, FKU tanısında kullanılan başlıca enzim temelli yöntemlerin özelliklerinin derlenmesi, yenidoğan tarama programlarının standartlaştırılmasına katkı sağlayabilir. Tablo 1’de, FKU’da kullanılan başlıca enzim temelli tanı yöntemleri ve ilgili bilgiler sunulmaktadır (Karastogianni & Girosi, 2020; Li et al., 2021; Millington, 2024; Shyam et al., 2024; Zeng et al., 2021).

Tablo 1. FKU’da enzim temelli tanı yöntemleri

Tanı Yöntemi	Çalışma Prensipleri / Örneklem	Avantajları	Dezavantajları / Sınırlamaları
Enzim Aktivite Ölçümleri (PAH aktivitesi)	Eritrosit, plazma veya fibroblast örneklerinde PAH aktivitesi ölçülür; spektrofotometrik veya fluorometrik assay’ler	Doğrudan enzim fonksiyonunu gösterir; yüksek spesifite	Örnek alma ve laboratuvar koşullarına duyarlı
Metabolit Profil Analizleri (Phe/Tyr düzeyleri)	Biriken Phe veya azalan Tyr ölçülür; HPLC veya MS/MS kullanılır	Hızlı, yenidoğan taraması ve erken tanı için uygundur	Dolaylı yöntem; bazı metabolit değişiklikler başka metabolik hastalıklarda da görülebilir
Genetik/Moleküler Analizler (PAH mutasyon analizi)	PCR, Sanger dizileme veya NGS ile PAH gen mutasyonları tespit edilir	Kesin tanı sağlar; taşıyıcı ve prenatal tanıda kullanılabilir	Maliyetli; bazı mutasyonların patojenik etkisi belirsiz olabilir
BH4 Duyarlılık Testi	Hastaya BH4 verilerek Phe düzeylerindeki düşüş gözlenir	BH4 yanıtı hastaların tedavisini yönlendirir	Sadece BH4 yanıtı vakalarda anlamlı; her laboratuvar uygulamayabilir
Yeni Doğan Tarama Yöntemleri	Kuru kan spotlarında Phe ve Tyr ölçümü; Phe/Tyr oranı hesaplanır	Erken tanı sağlar; toplumsal sağlık programları için ideal	Sadece seçilmiş metabolitler; yanlış pozitif veya negatif sonuçlar olabilir
Biyosensörler	Kan, idrar veya kuru kan spotlarında Phe spesifik sensörler; amperometrik, floresan veya optik ölçüm	Hızlı, taşınabilir, hassas; sürekli izlem için uygun	Geliştirme ve standartlaşma süreci devam ediyor; bazı sensörler yalnızca Phe ölçer

PAH: Fenilalanin hidroksilaz, Phe: Fenilalanin, Tyr:Tirozin, HPLC: yüksek performanslı sıvı kromatografisi, MS: tandem kütle spektrometrisi, PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu, NGS: Yeni Nesil Dizileme, BH4:Tetrahidrobiopterin

4. FKU'da Beslenme Tedavisi

FKU'da beslenme tedavisinin temel amacı, kan Phe konsantrasyonu 6 mg/dL'den (360 mmol/L) yüksekse, tanı konulduktan hemen sonra mümkün olan en kısa sürede başlanması gereken Phe diyet kısıtlamasıdır. Bu kısıtlama, kan Phe konsantrasyonunu 2-6 mg/dL (120-360 mmol/L) tedavi aralığına düşürmek için uygulanmaktadır (Sara et al., 2019). Avrupa kılavuzları 12 yaşından küçük ve hamilelik dönemindeki hastalar için 120–360 mol/l'lik bir hedef aralığı ve nörogelişimsel bozuklukları ve olası nörobilişsel işlev bozukluklarını önlemek için 12 yaşından büyük hastalar için 120–600 μ mol'lük bir hedef aralığı önermektedir (Van Wegberg et al., 2017). “Arınma” dönemi, kan Phe konsantrasyonunun düşmesi için gereken süredir ve başlangıçtaki kan Phe konsantrasyonuna bağlıdır. Bu dönemde, diyet Phe'si tamamen kesilmeli ve yalnızca fenilalanin içermeyen tıbbi besinler verilmelidir. Kan Phe'si tedavi aralığına düştüğünde, bebeğin yeterli büyüme ve protein sentezi için yeterli Phe sağlamak amacıyla, bozulmamış protein kaynağı, anne sütü ve/veya normal mama eklenebilir (Singh et al., 2014). Formül mamayla beslenen bebekler için, her 24 saatte Phe'nin eşit dağılımını sağlamak için hem standart bebek mamasını hem de FKU tıbbi mamasını (Phe içermeyen) karıştıran bir tarif sunmak en iyisidir. Bunun yerine, emzirilen bebekler için iki yaklaşım vardır. İlk strateji, bebeğin 24 saat boyunca tüketeceği FKU tıbbi mamasının hacminin belirli sayıda öğüne bölünmesidir. Ardından, 24 saat boyunca diğer tüm öğünlerde doğaçlama emzirmeye izin verilir. Diğer strateji ise, fenilalanin içermeyen tıbbi mamanın 24 saat boyunca daha az hacimde ve daha fazla öğüne dağıtılmasını sağlamaktır. Böylece fenilalanin içermeyen tıbbi mama tüketildikten sonra, bebeğin doyana kadar emzirilmesine izin verilir (Greve et al., 1994). Olgun anne sütünün, eşdeğer miktardaki standart bebek mamasından daha az protein ve dolayısıyla daha az Phe içerdiği belirtilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin tavsiyelerine dayanarak, 4 ila 6 aylıkken tamamlayıcı beslenmeye başlanması önerilmektedir. Bu dönemde bebek maması veya anne sütü ile alınan Phe azalacak ve katı besinlerden alınan Phe ile yer değiştirecektir. (Chiang, 2020). Bazı klinisyenler fenilalanin/tirozin oranını da izlese de bu uygulamaya dair kanıtlar sınırlıdır (Sharman et al., 2010). Plazma fenilalanin seviyelerini hedef aralığa düşürmek için, klasik FKU formlarına sahip bireylerin genellikle et, yumurta, süt ve peynir gibi yüksek proteinli besinlerin diyetlerinden tamamen çıkarılması gerekmektedir. Daha hafif hiperfenilalaninemi formlarına sahip bireyler, fenilalanine karşı artan toleransları nedeniyle diyetlerine az miktarda yüksek proteinli besinler ekleyebilirler. Fenilalanin kısıtlaması, büyüme için gerekli olan protein alımının altına düşmesine neden olduğunda genellikle fenilalanin içermeyen amino

asitlerin sentetik karışımlarını içeren metabolik formüller gerekmektedir. Bu özel metabolik formüller, bu hastalıktaki eksik ürün olan tirozin ile desteklenmelidir. Beslenme tedavileri kişiye özel olmalıdır ve hastaların tat ve lezzet tercihlerini karşılamak için soğutucular, jeller ve hazır içecek kutuları gibi çeşitli ticari ürünler bulunmaktadır. Bireyler fenilalanin toleranslarında önemli farklılıklar gösterebilir ve bu tolerans büyüme döngüsü boyunca değişiklik göstermektedir. Fenilalanin kısıtlamasıyla birlikte besin eksiklikleri olasılığı nedeniyle, kapsamlı makro besin ve mikro besin analizi, fiziksel ve biyokimyasal değerlendirmeler mutlaka rutin olarak yapılmalıdır (Anton-Păduraru et al., 2025; Talebi & Eshraghi, 2024). Aileler ve nihayetinde hasta bu diyetin temel prensiplerine hâkim olabilse de sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından bu bireylerin sürekli takibi önem taşımaktadır. FKU için besin piramidi Şekil 1'de belirtilmiştir.



Şekil 1. FKU için besin piramidi

FKU'lu bireylerde dengeli bir beslenme programı, öncelikle önerilen protein ikamesinin gün içerisinde eşit aralıklarla dağıtılarak en az üç doz halinde alınmasını gerektirmektedir. Protein ikamesi, genellikle tüm esansiyel vitaminler, mineraller ve uzun zincirli yağ asitleri ile desteklenmekte olup bireylerin günlük besin ögesi gereksinimlerinin karşılanmasına katkı sağlamaktadır. Ancak bu öğelerin protein ikamesi yoluyla yeterli düzeyde sağlanmadığı durumlarda ek takviyelerin verilmesi gerekmektedir. Protein ikamesine uyumun yetersiz olduğu olgularda özellikle vitamin ve mineral desteğine olan gereksinim artmakta; biyokimyasal beslenme durumu, özellikle vitamin B₁₂ düzeyi bakımından dikkatle izlenmelidir. Fenilalanin

alımının gün içerisinde bölünmesi beslenme tedavisinin etkinliği açısından önem taşımaktadır. Bu kapsamda, fenilalanin içeriği 100 g'da 75 mg'ın altında olan meyve ve sebzelerin tüketimi teşvik edilmekte, günlük en az beş porsiyonun alınması önerilmektedir. Ayrıca, her ana öğünde en az bir porsiyon meyve veya sebze tüketilmesi beslenme çeşitliliğini desteklemektedir. Enerji gereksiniminin karşılanması, tokluk hissinin sağlanması ve diyetin çeşitlendirilmesi amacıyla özel olarak üretilmiş düşük proteinli besinlerin çoğu öğünde kullanılması önerilmektedir. Bu yaklaşım hem bireyin beslenme dengesinin korunmasına hem de diyetle uyumunun artırılmasına katkı sağlamaktadır (MacDonald et al., 2020).

5. FKU'da Enzim Replasman Tedavisi

Günümüzde, FKU için mevcut farmakolojik tedaviler, BH4'ün sentetik formu olan sapropterin dihidroklorür takviyesi ve pegvaliaz ile enzim replasman tedavisidir. Ancak, sapropterin dihidroklorürün yalnızca yüksek PAH rezidüel aktivitesi olan hastalarda etkili olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle, rezidüel enzimatik aktivitesi sıfır olan ve sıkı diyet yönetimi uygulanan klasik FKU hastalarında etkili sonuç vermeyebileceği bildirilmektedir (Van Wegberg et al., 2017; Vockley et al., 2014). Öte yandan pegvaliaz, *Anabaena variabilis*'ten türetilen rekombinant enzim fenilalanin amonyak liyazının (PAL) PEG'lenmiş bir formudur. Bu yeni ve benzersiz enzim replasman tedavisi, deri altına uygulanmakta ve rezidüel enzimatik aktiviteden bağımsız olarak fenilalanini amonyoğa ve trans-sinamik aside dönüştürmektedir (Thomas et al., 2018). Mayıs 2018'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kan Phe'si $>600 \mu\text{mol/l}$ olan yetişkin FKU hastalarında kullanım için onaylanmıştır (FDA, 2025) ve Mayıs 2019'da Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından kan Phe'si $>600 \mu\text{mol/l}$ olan ≥ 16 yaşındaki FKU hastalarında kullanım için onaylanmıştır (EMA, 2025). Bunun yanında enjekte edilebilir pegvaliazın ABD ve Avrupa otoriteleri tarafından FKU tedavisi için onaylanmasının ardından, aynı enzimi kullanmaya çalışan başka yaklaşımlar da bulunmaktadır. Pegvaliazın aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabileceği bildirilmiştir (Gupta et al., 2018). Bu olumsuz etkinin sıklığını ve şiddetini azaltmak amacıyla enzim, evrensel kan vericisi olan bireylerin kırmızı kan hücreleri tarafından üretilmektedir (Rossi et al., 2014). PAL yüklü olgun kırmızı kan hücreleri, fenilalanin (Phe) konsantrasyonlarını azaltmak amacıyla FKU hastalarına transfüze edilmektedir. Bu kırmızı kan hücreleri, ekzojen PAL enzimini bağışıklık sisteminden korurken Phe'nin hücre içine alınmasına ve burada trans-sinamik asit ile amonyoğa metabolize edilmesine olanak sağlamaktadır. İnsanlarda henüz herhangi bir klinik veri bulunmamakla birlikte, otolog eritrositlere yüklenmiş PAL'ın haftalık

uygulamaları, *Pahenu2* farelerinde Phe düzeylerini düşürmede ve zihinsel geriliği önlemede etkili bulunmuştur. Bu yenilikçi yaklaşımı test etmeye yönelik klinik çalışmaların insanlarda başlatılması planlanmaktadır (Weglage et al., 2013).

6. Sonuç ve Öneriler

FKU, erken tanı ve uygun tedavi ile yönetilebilen kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Bu derlemede ele alınan bulgular, özellikle enzim temelli tanı yöntemlerinin FKU'nun patofizyolojisinin anlaşılmasında ve klinik yönetiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Enzim aktivite ölçümleri, metabolit profil analizleri, BH4 duyarlılık testleri ve biyosensör uygulamaları, FKU'nun tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlayarak klasik yöntemlere önemli bir katkı sunmaktadır. Bu yaklaşımlar hem erken tanının doğruluğunu artırmakta hem de hastaların bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına olanak sağlamaktadır. Öte yandan, FKU'nun yönetiminde beslenme tedavisi temel taş olmaya devam etmektedir. Diyetten fenilalaninin kısıtlanması, düşük proteinli özel ürünlerin ve tıbbi formüllerin kullanılması, vitamin, mineral ve uzun zincirli yağ asitleri takviyesi ile desteklenmelidir. Ayrıca, gebelik ve emzirme dönemlerinde özel beslenme yaklaşımlarının uygulanması hem anne hem de bebeğin sağlığı açısından kritik önem taşımaktadır. Sonuç olarak, FKU'nun etkin yönetimi enzim temelli tanı yöntemleri ile kişiselleştirilmiş beslenme tedavisinin entegrasyonunu gerektirmektedir. Gelecekte, biyosensör teknolojileri ve hedefe yönelik enzim temelli testlerin daha yaygın kullanıma girmesi, tanı süreçlerini hızlandıracak ve beslenme tedavisinin etkinliğini artıracaktır. Bu nedenle, multidisipliner yaklaşımların benimsenmesi, yeni tanı teknolojilerinin geliştirilmesi ve beslenme tedavisinde erişilebilirliğin artırılması, FKU yönetiminde öncelikli hedefler olarak öne çıkmaktadır.

Kaynaklar

- Acosta, P. B., & Yanniccelli, S. (2001). The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols. Columbus: Ross Laboratories. Library of congress.
- Al-Bari, A. A. (2022). Current scenario and future direction of newborn screening and management program for Phenylketonuria in Bangladesh. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 10, e20210024. <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2021-0024>.
- Anton-Păduraru, D.-T., Trofin, E., Chis, A., Sur, L. M., Streangă, V., Mîndru, D. E., Dorneanu, O. S., Păduraru, D., Nastase, E. V., & Vulturar, R. (2025). Current Insights into Nutritional Management of Phenylketonuria: An Update for Children and Adolescents. *Children*, 12(2), 199. <https://doi.org/10.3390/children12020199>.
- Bailey, N. A., & Mackay, L. (2024). Phenylketonuria—Past, Present, and Future Directions. *OBM Genetics*, 8(3), 1-21. <https://doi.org/10.21926/obm.genet.2403256>.
- Blau, N., Van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The lancet*, 376(9750), 1417-1427.
- Borrajó, G. J. (2016). Newborn screening for phenylketonuria: Latin American consensus guidelines. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 4, 2326409816682764. <https://doi.org/10.1177/2326409816682764>.
- Boyer, S. W., Barclay, L. J., & Burrage, L. C. (2015). Inherited metabolic disorders: Aspects of chronic nutrition management. *Nutrition in Clinical Practice*, 30(4), 502-510. <https://doi.org/10.1177/0884533615586201>.
- Braulke, T., Raas-Rothschild, A., & Kornfeld, S. (2013). The online metabolic and molecular bases of inherited disease. *I-cell Disease and Pseudo-Hurler Polydystrophy: Disorders of lysosomal Enzyme Phosphorylation and Localization*.
- Chiang, K. V. (2020). Timing of introduction of complementary foods—United States, 2016–2018. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6947a4>.
- CR, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 1667-1724.
- Elhawary, N. A., AlJahdali, I. A., Abumansour, I. S., Elhawary, E. N., Gaboon, N., Dandini, M., Madkhali, A., Alosaimi, W., Alzahrani, A., & Aljohani, F. (2022). Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Human genomics*, 16(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00398-9>.
- EMA. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/palynziq>. Erişim tarihi: 26 Eylül 2025.
- FDA. (2025). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailIndex.cfm?cfgridkey=88195>. Erişim tarihi: 26 Eylül 2025.

- Ferreira, C. R., van Karnebeek, C. D., Vockley, J., & Blau, N. (2019). A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genetics in medicine*, 21(1), 102-106. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0022-8>.
- Gregory, C. O., Yu, C., & Singh, R. H. (2007). Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genetics in medicine*, 9(11), 761-765. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e318159a355>.
- Greve, L. C., Wheeler, M. D., Green-Burgeson, D. K., & Zorn, E. M. (1994). Breast-feeding in the management of the newborn with phenylketonuria: a practical approach to dietary therapy. *Journal of the American Dietetic Association*, 94(3), 305-309. [https://doi.org/10.1016/0002-8223\(94\)90373-5](https://doi.org/10.1016/0002-8223(94)90373-5).
- Gupta, S., Lau, K., Harding, C. O., Shepherd, G., Boyer, R., Atkinson, J. P., Knight, V., Olbertz, J., Larimore, K., & Gu, Z. (2018). Association of immune response with efficacy and safety outcomes in adults with phenylketonuria administered pegvaliase in phase 3 clinical trials. *EBioMedicine*, 37, 366-373.
- Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., Chiesa, A. E., Christodoulou, J., Đorđević, M., & Desviat, L. R. (2020). The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*, 107(2), 234-250.
- Ho, G., & Christodoulou, J. (2014). Phenylketonuria: translating research into novel therapies. *Translational pediatrics*, 3(2), 49. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.01>.
- Karastogianni, S., & Girusi, S. (2020). Electrochemical (bio) sensing of maple syrup urine disease biomarkers pointing to early diagnosis: A review. *Applied Sciences*, 10(20), 7023. <https://doi.org/10.3390/app10207023>.
- Köksal, G., & Gökmen, H. (2016). Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi, Fenilketonüri. *Ankara: Hatiboğlu Yayınları*. Retrieved Ekim Cuma.
- Kreile, M., Lubina, O., Ozola-Zalite, I., Lugovska, R., Pronina, N., Sterna, O., Vevere, P., Konika, M., Malniece, I., & Gailite, L. (2020). Phenylketonuria in the Latvian population: molecular basis, phenylalanine levels, and patient compliance. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 25, 100671. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100671>.
- Li, H., Kim, D., Yao, Q., Ge, H., Chung, J., Fan, J., Wang, J., Peng, X., & Yoon, J. (2021). Activity-based NIR enzyme fluorescent probes for the diagnosis of tumors and image-guided surgery. *Angewandte Chemie*, 133(32), 17408-17429. <https://doi.org/10.1002/ange.202009796>.
- Lopes, M. E. M. (2011). The successful" Guthrie test" celebrates its 10th birthday in Brazil! In (Vol. 16, pp. 716-716): SciELO Brasil. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000700001>.

- MacDonald, A., Van Wegberg, A., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., Campistol, J., Coşkun, T., Feillet, F., & Giżewska, M. (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet journal of rare diseases*, 15(1), 171. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>.
- Millington, D. S. (2024). How mass spectrometry revolutionized newborn screening. *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical lab*, 32, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2024.01.006>
- Mojibi, N., Ghazanfari-Sarabi, S., & Hashemi-Soteh, S. M. B. (2021). The Prevalence and incidence of congenital phenylketonuria in 59 countries: A systematic review. *Journal of pediatrics review*, 9(2), 83-96. <http://dx.doi.org/10.32598/jpr.9.2.826.2>.
- Organization, W. H., & University, U. N. (2007). *Protein and amino acid requirements in human nutrition* (Vol. 935). World Health Organization.
- Rossi, L., Pierigè, F., Carducci, C., Gabucci, C., Pascucci, T., Canonico, B., Bell, S. M., Fitzpatrick, P. A., Leuzzi, V., & Magnani, M. (2014). Erythrocyte-mediated delivery of phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria in BTBR-Pahenu2 mice. *Journal of Controlled Release*, 194, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.08.012>.
- Sara, G.-L., Alejandra, L.-M. L., Isabel, I.-G., & Marcela, V.-A. (2019). Conventional phenylketonuria treatment. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 4, e160035. <https://doi.org/10.1177/2326409816685733>.
- Sharman, R., Sullivan, K. A., Young, R. M., & McGill, J. J. (2010). Tyrosine monitoring in children with early and continuously treated phenylketonuria: results of an international practice survey. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(Suppl 3), 417-420. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9211-6>.
- Shyam, R., Panda, H. S., Mishra, J., Panda, J. J., & Kour, A. (2024). Emerging biosensors in Phenylketonuria. *Clinica Chimica Acta*, 559, 119725. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119725>.
- Singh, R. H., Rohr, F., Frazier, D., Cunningham, A., Mofidi, S., Ogata, B., Splett, P. L., Moseley, K., Huntington, K., & Acosta, P. B. (2014). Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in medicine*, 16(2), 121-131. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.179>.
- Sreedhar, A., & Zhao, Y. (2018). Dysregulated metabolic enzymes and metabolic reprogramming in cancer cells. *Biomedical reports*, 8(1), 3-10. <https://doi.org/10.3892/br.2017.1022>.
- Stone, W. L., Basit, H., & Los, E. (2023). Phenylketonuria. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

- Talebi, S., & Eshraghi, P. (2024). Nutrition in phenylketonuria. *Clinical Nutrition ESPEN*, 64, 307-313. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.09.032>.
- Thomas, J., Levy, H., Amato, S., Vockley, J., Zori, R., Dimmock, D., Harding, C. O., Bilder, D. A., Weng, H. H., & Olbertz, J. (2018). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Molecular genetics and metabolism*, 124(1), 27-38. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.006>.
- Trampuž, D., Schielen, P. C., Zetterström, R. H., Scarpa, M., Feillet, F., Kožich, V., Tangeraas, T., Drole Torkar, A., Mlinarič, M., & Perko, D. (2025). International Survey on Phenylketonuria Newborn Screening. *International journal of neonatal screening*, 11(1), 18. <https://doi.org/10.3390/ijns11010018>.
- Van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature reviews Disease primers*, 7(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>.
- Van Wegberg, A., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., & Gizewska, M. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>.
- Vinueza, A. M. Z. (2023). Recent advances in phenylketonuria: a review. *Cureus*, 15(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.40459>.
- Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., Mitchell, J., Smith, W. E., Thompson, B. H., & Berry, S. A. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in medicine*, 16(2), 188-200. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>.
- Weglage, J., Fromm, J., van Teeffelen-Heithoff, A., Möller, H. E., Koletzko, B., Marquardt, T., Rutsch, F., & Feldmann, R. (2013). Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Molecular genetics and metabolism*, 110, S44-S48. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.013>.
- Woerner, A. C., Gallagher, R. C., Vockley, J., & Adhikari, A. N. (2021). The use of whole genome and exome sequencing for newborn screening: challenges and opportunities for population health. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 663752. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.663752>.
- Woolf, L. I., & Adams, J. (2020). The early history of PKU. *International journal of neonatal screening*, 6(3), 59. <https://doi.org/10.3390/ijns6030059>.
- Zeng, Z., Liew, S. S., Wei, X., & Pu, K. (2021). Hemicyanine-based near-infrared activatable probes for imaging and diagnosis of diseases. *An-*

gewandte Chemie International Edition, 60(51), 26454-26475. <https://doi.org/10.1002/anie.202107877>.

Zschocke, J. (2014). SSIEM classification of inborn errors of metabolism. In *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases* (pp. 817-830). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-40337-8_55.

Anti-Nöbet İlaçlar ve Karaciğer Enzimleri: Klinik önemi ve Etkileşimleri 8

Berna Alkan¹

Özet

Anti-nöbet ilaçlar (ANİ'ler), epilepsi tedavisinin temelini oluşturmakla birlikte, yaygın olarak karaciğerde metabolize edilmeleri nedeniyle klinik açıdan önemli ilaç etkileşimlerine ve hepatotoksisiteye yatkındırlar. Bu bölümde, ANİ'lerin karaciğer enzim sistemleri üzerindeki etkilerini, özellikle sitokrom P450 (CYP) ve üridin difosfat glukuroniltransferaz (UGT) yollarını kapsamlı biçimde ele almakta; enzim indüksiyonu ve inhibisyonunun klinik sonuçlarını tartışmaktadır. Karaciğer, ANİ'lerin biyotransformasyonunda merkezi rol oynar. Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi birinci kuşak ilaçlar güçlü enzim indükleyicileridir; hem kendi metabolizmalarını hem de birlikte kullanılan ilaçların yıkımını hızlandırarak plazma düzeylerinde azalmaya neden olurlar. Buna karşın, valproik asit CYP2C9 ve UGT enzimlerini inhibe ederek plazma düzeylerinde artış ve toksisite riski oluşturur. Yeni nesil ilaçlar olan levetirasetam, lakozamid ve pregabalin ise minimal karaciğer metabolizmasına uğrar ve ilaç-ilac etkileşimi açısından daha güvenli seçenekler sunar. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin düzeylerindeki artışlar ilaç ilişkili karaciğer hasarının biyokimyasal göstergeleridir. Bu nedenle ANİ tedavisi gören hastalarda karaciğer fonksiyonlarının düzenli izlenmesi, tedavi güvenliği açısından kritik önem taşır. Tedavi planlamasında hastanın karaciğer fonksiyonu, yaşı, cinsiyeti ve eşlik eden ilaç kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak, ANİ'lerin farmakokinetik özelliklerinin ve karaciğer enzimleriyle etkileşimlerinin anlaşılması, etkili ve güvenli nöbet kontrolü için temeldir. Yeni nesil ilaçların tercih edilmesi ve düzenli biyokimyasal takip, hepatotoksisite riskini azaltarak epilepsi tedavisinde klinik başarıyı artırmaktadır.

1 Öğr. Gör., Dr., Başkent Üniversitesi Nöroloji Anabilimdalı, e-mail: bernaalkan77@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2894-804X

1.Giriş

Epilepsi hastalığı tüm dünyada ve ülkemizde sık görülen toplumun yaklaşık olarak %1'ini etkileyen kronik bir hastalıktır. Anti-nöbet ilaçlar (ANİ), epilepsi tedavisinin temel taşıını oluşturan farmakolojik ajanlardır. Epileptik nöbetlerin oluşumunu, yayılmasını ve şiddetini baskılar veya önler. Genellikle uzun süreli kullanılan bu ilaçların çoğu karaciğerde metabolize edilir.

Karaciğer, ilaç metabolizmasının merkezi olduğundan ANİlerin birçoğu hepatik enzimlerle etkileşime girer ve bu etkileşimler ilaç düzeylerini, tedavi etkinliğini ve toksisite riskini belirler. Bazı ANİler doğrudan karaciğere zarar vererek veya doz-bağımlı ilaç kaynaklı karaciğer hasarına yol açabilir. Bu nedenle ANİ kullanan hastalarda karaciğer enzimlerinin yorumlanması, tedavi planlamasında kritik bir rol oynar (Yüksel,2001;Aslan Kara ve Bozdemir,2021).

Bu bölümde anti-nöbet ilaçların karaciğer enzimleri üzerindeki etkileri, enzim indüksiyonu ve inhibisyonu yoluyla farmakokinetik değişiklikleri, hepatotoksisite riski, klinik açıdan kritik öneme sahip ilaç-ilaç etkileşimleri ve klinik izlem gereklilikleri tartışılacaktır.

2.Karaciğer Enzimlerinin İlaç Metabolizmasındaki Rolü

Karaciğer, ilaç biyotransformasyonunun merkezinde yer almaktadır. İlaç metabolizmasında rol oynayan enzimler hücrenin endoplazmik retikulumunda bulunur ve mikrozomal enzimler olarak tanımlanırlar. Özellikle sitozolik P450 enzim sistemi anahtar rol oynar. Bu enzimler, ilaçların aktif ya da inaktif metabolitlere dönüşümünü sağlar (Yüksel,2001;Diaz, Sancho ve Serratos,2008).

İki tip ilaç metabolize eden enzim grubu vardır.

1. Faz I enzimleri: Öncelikli olarak oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon ve demetilasyon işlemlerini yaparlar. Bu işlemlerle yabancı maddeler metabolizma yolunda faz II'ye de hazırlanmış olurlar.

2. Faz II enzimleri: Glukronat veya sulfat ile konjugasyon ve asetilasyon işlemlerini yaparlar (Yüksel,2001;Diaz, Sancho ve Serratos,2008).

Faz I metabolizması büyük ölçüde yaklaşık 100 izoenzimden oluşan sitokrom P450 sistemi ile gerçekleşir. P450 enzim sistemi birincil olarak karaciğerde bulunan "heme"içeren proteinlerdir ve üç tanesi ilaçların metabolizmasından sorumludur. Bunlar P450 1 (CYP 1), P450 2 (CYP 2), P450 3 (CYP 3) dür. Bu izoenzimler arasında CYP 2C9, 2C19 ve 3A4

anti-nöbet ilaçların oksidasyonunda en çok rol oynayanlardır. Bir enzim birden fazla ilacı metabolize edebileceği gibi, bir ilaç birden fazla enzimle de metabolize olabilir. İlaçların biyotransformasyonu metabolizmadan sorumlu enzimlerinin indüksiyonu ve inhibisyonu ile değişir. İndüksiyon sonucu ilacın metabolizması artarken kan düzeyi düşer. İnhibisyon sonucu ise bunun tersine metabolizma azalır ve ilaç kan düzeyi yükselir. Yanı sıra alınan gıdalarla da inhibisyon ve indüksiyon olabileceği unutulmamalıdır (Yüksel,2001;Diaz, Sancho ve Serratos,2008).

FazII metabolizmasında rol alan üridin difosfat glukuronil transferaz (UGT) yoluyla glukuronik asit konjugasyonu da bazı anti-nöbet ilaçların metabolizmasında bir diğer kritik öneme sahip yoldur (Diaz, Sancho ve Serratos,2008; Zaccara ve Perucca, 2014).

Genel olarak CYP veya UGT sistemleri tarafından metabolize edilen herhangi bir ilaç, diğer ilaçların enzim indüksiyonu veya inhibisyonundan etkilenebilir. Kısmi hepatik klirensi olan ilaçlar yalnızca hepatik metabolizması olan ilaçların aksine neredeyse hiç etkilenebilir (Diaz, Sancho ve Serratos,2008; Zaccara ve Perucca, 2014).

3. Anti-Nöbet İlaçlar ve Metabolizması

Epilepsi tedavisinde kullanılan anti-nöbet ilaçlara (ANİ) tarihsel olarak baktığımızda 3 jenerasyonda inceleyebiliriz.

1.jenerasyon ilaçlar 1857-1958 yılları arasında kullanılmaya başlanmış olan ilaçlardır. Bunların arasında fenobarbital (PB) ve barbitürattan türetilmiş ilaçlar ile fenitoin (PHT), pirimidon, etosüksimid, asetazolamid isimli ilaçlar yer almaktadır.

2. Jenerasyon ilaçlar 1950-1975 yılları arasında kullanılmaya başlanmış olan ilaçlardır. Bunların arasında diazepam, karbamazepin, valproat, klonazepam yer almaktadır.

3. Jenerasyon ilaçlar ise 1990 lı yıllardan itibaren kullanıma geçmiştir. Bunların arasında ise lamotrigin, okskarbazepin, levetirasetam, zonisamid, gabapentin, topiramet, pregabalin, lakozamid yer almaktadır (Aslan Kara ve Bozdemir, 2021).

Faz I oksidasyon reaksiyonlarında görev alan sitokrom P450 (CYP450) enzim ailesi ANİlerin metabolizmasında kilit rol oynar. İndüksiyon veya inhibisyon yoluyla bu enzimlerin aktivitesini değiştiren ilaçlar ilaç etkileşimi ve advers olayların kaynağını oluşturur (Yüksel, 2001; Díaz, Sancho ve Serratos,2008; Brodie vd., 2012).

Faz I reaksiyonunda rol alan CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 ve CYP2C19 özellikle fenitoin, karbamazepin ve valproat metabolizmasında öne çıkar. Faz II reaksiyonunda glukorinidasyon ile lamotrigin ve valproat metabolize edilir (Yüksel, 2001; Díaz, Sancho ve Serratos,2008).

1.ve 2. jenerasyon ANİ'ler güçlü enzim düzenleyicileri olup hepatotoksisite riski taşıırken yeni nesil 3. kuşak ANİ'ler daha yüksek güvenlik profiline sahiptir (Yüksel, 2001; Díaz, Sancho ve Serratos,2008).

3.1 Enzim İndüksiyonu

Enzim indüksiyonu enzim sentezinin stimülasyonundan dolayı izlenir. İndüksiyon etkilenen ilacın plazma konsantrasyonunu azaltarak terapötik etkinlikte azalmaya neden olur (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd., 2012). Eğer etkilenen ilaç aktif bir metabolite sahip ise indüksiyon ile metabolit konsantrasyonda bir artma ile sonuçlanır ve potansiyel olarak ilacın terapötik etkinliğinde bir artma hatta toksisite görülebilir (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd., 2012).

Aktif veya toksik metabolitlere dönüşen bazı ilaçlar için enzim indüksiyonu, aktif metabolit konsantrasyonunun artmasına ve dolayısıyla klinik etkilerin artmasına yol açabilir (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016).

Enzim indüksiyonunun neden olduğu ANİ'lerin etkileşimleri, hangi izoenzimlerin ilacı metabolize ettiğini ve ANİ'lerin bu enzimler üzerindeki etkilerini bilerek tahmin edilebilir (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016).

3.1.1 Enzim İndükleyici Anti-Nöbet İlaçlar

Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon birçok sitokrom P450 (CYP) enziminin yanı sıra üridin glukuronil transferazların (UGT) ve epoksit hidrolazların aktivitesini uyardıkları için geniş spektrumlu enzim indükleyicilerdir. Hem kendi metabolizmalarını hem de diğer ilaçların yıkımını hızlandırırlar (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd. ,2012; Perucca,2006).

Karbamazepin CYP3A4 dahil çeşitli P450 izoenzimlerini indükleyerek hem kendi metabolizmasını-otoindüksiyon- hem de eş zamanlı ilaçların metabolizmasını etkiler. Ve karaciğer enzimlerinde genellikle hafif-orta düzeyde yükselmelere neden olur. Fenitoin de güçlü enzim indüksiyonu ile transaminazlarda yükselmeye neden olur. Fenobarbitalin uzun süreli kullanımında alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) artışları izlenir (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd. ,2012; Perucca,2006).

3.2 Enzim İnhibisyonu

Enzim inhibisyonu enzim sentezinin inhibisyonundan dolayı izlenir. İnhibisyon etkilenen ilacın plazma konsantrasyonunda artma ile sonuçlanır ve bu da terapötik etkinlikte ve toksikasyon bulgularında artma ile sonuçlanır. Bununla birlikte eğer aktif metabolitin oluşumundan sorumlu yollar inhibe edilirse metabolitin plazma konsantrasyonu azalır. Eğer inhibe edilen yollar ilacın total klirensinin küçük bir bölümünü içerirse plazma konsantrasyonu üzerine etkileşimin etkisi minimal olur (Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016; Patsalos ve Perucca,2003).

Enzim indüksiyonu gibi, enzim inhibisyonu da hangi izoenzimlerin ilacı metabolize ettiği ve diğer ilaçların bu enzimler üzerindeki etkileri bilinerek tahmin edilebilir (Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016; Patsalos ve Perucca,2003).

3.2.1 Enzim İnhibisyonu Yapan Anti-Nöbet İlaçlar

Yaygın olarak kullanılan anti-nöbet ilaçlar arasında yer alan valproik asit UGT enzimlerinin yanı sıra CYP2C9 ve zayıf bir şekilde CYP2C19 ve CYP3A4 ün aktivitesini inhibe ettiği için geniş spektrumlu bir enzim inhibitörü olarak kabul edilir (Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016; Zhou, Xue, Yu, Li ve Wang,2007).

Daha az yaygın kullanılan anti-nöbet ilaçlardan felbamat CYP2C19 u inhibe ederek eş zamanlı uygulanan birçok anti -nöbet ilaçların konsantrasyonlarında klinik açıdan kritik öneme sahip artışlara yol açar. Bir başka antinöbet ilaç olan topiramat da yüksek dozlarda hafif CYP2C19 inhibisyonu yapabilir (Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016; Zhou, Xue, Yu, Li ve Wang,2007).

Tablo-1 de başlıca anti-nöbet ilaçların metabolizma özellikleri özetlenmiştir.

İlaç	Metabolizma Yolu	Enzim İndüksiyonu	Enzim inhibisyonu
Fenitoin	CYP2C9, CYP2C19	+	-
Karbamazepin	CYP3A4	+	-
Fenobarbital	CYP2C9, glukozidaz	+	-
Valproik Asit	CYP2C9, B-glukorinidasyon	-	+
Lamotrijin	UGT1A4	+	-
Klobazam	CYP2C19, CYP3A4	-	-
Lacosamide	belirlenmemiş	-	-
Levetirasetam	amidase	-	-
Topiramat	belirlenmemiş	+	+
Zonisamid	CYP3A4	-	-

Tablo-1: Anti-nöbet ilaçların metabolizma özellikleri

3.3 Yeni Nesil Anti-Nöbet İlaçlar

Levetirasetam, Lacosamid, Gabapentin, Pregabalin gibi yeni nesil anti-nöbet ilaçlar karaciğer metabolizmasına uğramadan renal atılım ile temizlenirler. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlandıkları için diğer ilaçlarla da düşük oranda etkileşirler (Cawello, 2015; Patsalos, 2000; Ben-Menachem, 2004; Anderson, 2004).

Lamotrigin glukuronidasyon ile karaciğerde metabolize olur ve %80-90 ı idrarla atılır. Mikrozomal enzim indüksiyonu veya otoindüksiyon yapmaz (Rambeck ve Wolf,1993; Anderson, 2004). Okskarbazepin ise karbamazepine göre daha az indükleyicidir (Patsalos, 2000; Schmidt ve Elger, 2004; Anderson, 2004).

Yeni nesil anti-nöbet ilaçların karaciğer güvenlik profilleri genel olarak iyidir. Fakat nadiren transaminaz yüksekliğine ve toksisiteye neden oldukları da bildirilmiştir (Lens, Crespo, Carrión, Miquel ve Navasa, 2010; Moeller, Wei, Jewell ve Carver, 2008).

4.İlaç-İlaç Etkileşimleri ve Klinik Önemi

Anti-nöbet ilaçların hem kendi aralarında etkileşimleri hem de diğer kullanılan ilaçlarla etkileşimleri çoğunlukla karaciğer enzim indüksiyonu veya inhibisyonuna bağlıdır. Bu durum tedavi etkinliğini ve toksisite riskini ciddi bir şekilde etkiler. Bu nedenlerden dolayı ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Örneğin; enzim indüksiyonu yapan karbamazepin ile birlikte oral kontraseptif kullanımı steroid metabolizması üzerinde etkili olarak kontraseptiflerin etkinliğini düşürebilir. Yine enzim indüksiyonu yapan fenitoin ile birlikte oral antikoagülanların kullanımı antikoagülan etkinlikte azalmaya neden olur. Enzim inhibisyonu yapan valproik asit ile lamotrigin birlikte kullanımı lamotrigin metabolizmasını inhibe ederek plazma düzeylerinde ciddi artışlara neden olması muhtemeldir (Diaz, Sancho ve Serratos,2008; Brodie vd. ,2012; Perucca,2006; Patsalos, Perucca,2003; Anderson, 2004).

Tüm bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda kişiselleştirilmiş tedavi yöntemleri dikkat çekmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç seçimleri özenli bir şekilde planlanmalıdır. Yeni nesil-3. Jenerasyon-anti-nöbet ilaçlar bu grup hastalarda daha güvenli olarak tercih edilebilir.

Anti-nöbet ilaçların kullanımı sırasında karaciğer enzimlerinin düzeylerinin yakın takibi tedavi güvenliği ve etkinliği açısından kritik öneme

sahiptir. Tedavi planlaması hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden ilaç kullanımı ve komorbiditeleri dikkate alınarak yapılmalıdır.

5.Karaciğer Enzimleri

Alanin Aminotransferaz (ALT); başta karaciğer olmak üzere vücudun çeşitli dokularında bulunan bir enzimdir. Karaciğerde protein metabolizmasında görev alır ve parankim hücre hasarının en belirgin biyokimyasal göstergesidir. Aspartat aminotransferaz (AST); karaciğer, kalp ve kas dokularında bulunan bir enzim olup ALT kadar karaciğer spesifik değildir. Alkalen Fosfataz (ALP); fosfat gruplarını organik moleküllerden ayıran bir enzimdir. Bu enzim karaciğer, kemikler, böbrekler ve bağırsaklarda yüksek miktarda bulunur. Alkalen fosfataz değerlerinin yüksekliği karaciğer hastalığı, kemik hastalıkları, safra kanalı tıkanıklığı veya bazı kanser türleri gibi durumları işaret edebilir. Gama Glutamil Transferaz (GGT); özellikle karaciğer fonksiyonu ve safra yollarının durumunu göstererek kullanılan ilaçların karaciğer üzerindeki etkisini yansıtır. Bilirubin ise kırmızı kan hücrelerinin parçalanması sonucu oluşan, karaciğer tarafından işlenen ve safra yoluyla vücuttan atılan maddedir. Kandaki bilirubin seviyeleri, karaciğer ve safra yolları hakkında önemli ipuçları verir. Bilirubin yüksekliği genellikle sarılık ile kendini gösterir ve karaciğer hastalıkları, safra yolu tıkanıklıkları veya kırmızı kan hücrelerinin hızla yıkıldığı durumlarda ortaya çıkabilir.

6.Klinik İzlem

Uygun anti-nöbet ilaç tedavisi başlanan hastaların başlangıç değerlendirmesinde öncelikli olarak ALT, AST, ALP, GGT ve bilirubin düzeylerinin bilinmesi kritik öneme sahiptir. Rutin klinik takiplerde aralıklı olarak bu değerlere bakılması, semptomatik bulgular yönünden dikkatli olunması önerilir. ALT ve AST değerlerinin 3-5 kat artışı, bilirubin yüksekliğinin saptanması ilaç ilişkili karaciğer hasarının bir göstergesi olabileceği unutulmamalıdır (Meseguer, Elizalde, Borobia ve Ramírez, 2021; Schmid vd., 2013; Chalasian vd., 2022).

7.Sonuç

Anti-nöbet ilaçların karaciğer enzimleri üzerindeki etkileri, klinik tedavi sürecinde hem etkinlik hem de güvenlik açısından büyük önem taşımaktadır. Klasik ANİ'ler güçlü enzim indükleyici veya inhibitör özellikleri nedeniyle ilaç-ilaç etkileşimlerine ve hepatotoksisiteye yol açabilirken, yeni nesil ANİ'ler daha daha nötr özellikleri sayesinde güvenli profiller sunmaktadır. Düzenli karaciğer fonksiyon testleri ve kişiselleştirilmiş ilaç seçimi, tedavi başarısını artırmakta ve yan etki riskini azaltmaktadır.

Referanslar:

- Anderson, G.D. (2004). Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10 Suppl 4):S3-8. doi: 10.1212/wnl.63.10_suppl_4.s3. PMID: 15557548.
- Aslan Kara, K. ve Bozdemir, H. (2021). Anti-Nöbet İlaçlar-Etkinlik, Yan Etki ve İlaç-İlaç Etkileşimleri. *Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi*. Türk Nöroloji Derneği Yayınları-1. Kasım 2021;syf:57-69
- Ben-Menachem E.(2004). Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 6:13-8. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.455003.x. PMID: 15315511.
- Brodie M. J., Mintzer S., Pack A.M., Gidal B.E., Vecht C.J. ve Schmidt D.(2013). Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):11-27. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23016553.
- Cawello, W. (2015). Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clinical pharmacokinetics*, 54(9), 901-914.
- Chalasani N., Bonkovsky H.L., Stine J.G., Gu J., Barnhart H., Jacobsen E.,... Hoofnagle J.H.(2022). Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Study Investigators. Clinical characteristics of antiepileptic-induced liver injury in patients from the DILIN prospective study. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):832-840. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.013. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34953957; PMCID: PMC8944173.
- Díaz R.A., Sancho J. ve Serratosa J.(2008). Antiepileptic drug interactions. *Neurologist*. 2008 Nov;14(6 Suppl 1): S55-65. doi: 10.1097/01.nrl.0000340792.61037.40. PMID: 19225371.
- Lens, S., Crespo, G., Carrión, J. A., Miquel, R. ve Navasa, M. (2010). Severe acute hepatitis in the DRESS syndrome: report of two cases. *Annals of hepatology*, 9(2), 198-201.
- Marvanova M.(2016). Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs). *Ment Health Clin*. 2016 Mar 8;6(1):8-20. doi: 10.9740/mhc.2015.01.008. PMID: 29955442; PMCID: PMC6009244.
- Meseguer E.S., Elizalde M.U., Borobia A.M. ve Ramírez E.(2021). Valproic Acid-Induced Liver Injury: A Case-Control Study from a Prospective Pharmacovigilance Program in a Tertiary Hospital. *J Clin Med*. 2021 Mar 10;10(6):1153. doi: 10.3390/jcm10061153. PMID: 33801850; PMCID: PMC7999396.
- Moeller, K. E., Wei, L., Jewell, A. D. ve Carver, L. A. (2008). Acute hepatotoxicity associated with lamotrigine. *American Journal of Psychiatry*, 165(4), 539-540.

- Patsalos P. N. (2000). Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000 Feb;85(2):77-85. doi: 10.1016/s0163-7258(99)00052-2. PMID: 10722121.
- Patsalos P. N. ve Perucca E.(2003). Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2003 Jun;2(6):347-56. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00409-5. PMID: 12849151.
- Perucca E.(2006). Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Mar;61(3):246-55. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x. PMID: 16487217; PMCID: PMC1885026.
- Rambeck B. ve Wolf P. (1993). Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993 Dec;25(6):433-43. doi: 10.2165/00003088-199325060-00003. PMID: 8119045.
- Schmidt D. ve Elger C. E.(2004). What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav.* 2004 Oct;5(5):627-35. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.07.004. PMID: 15380112.
- Schmid M.M., Freudenmann R.W., Keller F, Connemann B.J., Hiemke C., Gahr M.,... Schönfeldt-Lecuona C.(2013). Non-fatal and fatal liver failure associated with valproic acid. *Pharmacopsychiatry.* 2013 Mar;46(2):63-8. doi: 10.1055/s-0032-1323671. Epub 2012 Aug 22. PMID: 22915484.
- Sunwoo, J. S., Byun, J. I. ve Lee, S. K. (2015). A case of lacosamide-induced hepatotoxicity. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 53(6), 471-473.
- Yüksel, N. (2001). Sitokrom P450 Enzim sistemi ve ilaç etkileşimleri. *Klinik Psikiyatri*, 1, 5-16.
- Zaccara G. ve Perucca E.(2014). Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 2014 Dec;16(4):409-31. doi: 10.1684/epd.2014.0714. PMID: 25515681.
- Zhou S.F, Xue C.C., Yu X.Q., Li C. ve Wang G.(2007). Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2007 Dec;29(6):687-710. doi: 10.1097/FTD.0b013e-31815c16f5. PMID: 18043468.

İlaç araştırmada Enzimler: Klinik Açıdan Önemli Kinaz İnhibitörleri

Yasemin Gülgün İşgör¹

Belgin Sultan İşgör²

Özet

Kinaz enzimleri, metabolizmada önemli birçok işlevi olan, bu nedenle de hastalık oluşum ve gelişiminde rolü olduğu tespit edilen yaklaşık 540 üyeden oluşan bir ailedir. Bu enzimlerin ilaç hedefi olarak tespit edildikleri günden bugüne dek yapılmış çalışmalar hedef odaklı ilaç geliştirmenin güçlüklerine rağmen başarılı bir terapötik üretilebileceğini de göstermektedir. Güncel ilaç araştırmaları irdelendiğinde, yaşam kalitesi ve süresinin artırılması, bazı durumlarda hastalığın tekrarı veya başka yan hastalıkların ortaya çıkmamasını sağlayabilen mono veya kombine terapi ajanlarının özellikle küçük molekül inhibitörleri olduğu görülmektedir. Kinazların genetik haritasının netleşmesine karşın sinyal iletiminden metabolik görevlere dek yer aldıkları mekanizmaların biyokimyasal açıdan çok net açıklanamamış olması, halen ilaç araştırmalarının en bilinen zorluklarından birisi olarak görülmektedir. Teknolojinin gelişmesiyle modelleme ve diğer birçok deneysel yöntemin hızlı ve etkin gerçekleşebilmesi, yakın zamanda daha hedefe özgü kinaz inhibitörleri ve dolayısıyla da kliniğe daha etkin terapötik sağlanabileceği öngörülmektedir.

1. GİRİŞ

İnsan gen atlası çalışmaları ile insan gen sekansı 2000li yılların başında tanımlandığından günümüze dek süreçte bu genlerin ne kadarının insan proteini kodladığı çalışmaları hemen hemen tamamlanmıştır. İnsan ve referans hayvan genomu kıyaslamasında ise protein kodlanan genlerin

1 Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, isgor@ankara.edu.tr, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, e-mail: isgor@ankara.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6021-257X

2 Prof. Dr., Atılım Üniversitesi, belgin.isgor@atilim.edu.tr, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, e-mail: belginisgor@ankara.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5716-3159

çok iyi korunduğu ve bunun sadece tüm genomun %2 kadarı olduğu bulunmuştur (Green, 2025). Tüm insan metabolizması düşünüldüğünde, vücut kütlelerinin %42'sinin proteinlerden oluştuğu belirlenmiş, her bir insan hücresinde ise yaklaşık 10 trilyon protein olduğu araştırmacılarca tahmin edilmiştir (Crowley 2025). UniProt Protein veritabanı bilgilerine göre insanlarda tanımlanmış proteinlerin %22'sinin katalitik aktivitesi gösterilmiş, yani enzim olarak tanımlanmıştır (UniProt Consortium, 2023). Enzimlerin günlük olarak trilyonlarca kimyasal tepkimeleri trilyonlarca defa katalizlediği tahmin edilmektedir. Bu metabolik süreçlerin her aşamasını içerdiğinden canlılığın “sağlıklı” şekilde sürmesi için hayati bir katalitik işlevdir. Bu işlev, tepkimede ihtiyaç duyulan ve doğrudan sağlanması halinde canlıya ölümcül zarar verebilen enerjinin düşürülmesi şeklinde, ya da ihtiyacı karşılamadan uzak olacak şekilde çok uzun sürecek tepkimeyi hızlandırmak şeklindedir. Yani biyokatalizle hem gereken enerji ihtiyacını azaltılır hem de tepkime optimum hızda seyretmesi sağlanır. Enzimler, basit ifadeyle, etkiyecekleri moleküllerin (substrat) ürün oluşturmak üzere kararlı kompleks oluşturması (geçiş durumu) sırasında, bu kompleksin oluşması için gerekli tüm tepkenlere bağlanarak geçiş durumu için gerekli enerji miktarını (aktivasyon enerjisi) azaltır. Enzim, ürün oluşumuyla beraber, bu kompleksten ayrılır ve başka substratları işlemek üzere tepkime ortamına döner. Aktif bölge olarak bilinen, substratın enzim üzerinde bağlandığı bölgenin substrata özgü olması, enzimin özgünlüğünü sağlar. Ortamdaki gerekli şartlar ve uyarılar olmadığı sürece de enzim substratına bağlanmaz, yani tepkime oluşmaz. Enzimlerin hangi substratı işleyeceğiyle ilgili bilgilerden yola çıkılarak enzimler sınıflandırılmıştır (IUBMB Enzymes, 2025). Hala pek çok kaynakta 6 sınıf olarak belirtilmiş olsa da, 2018'deki güncellemelerle, IUBMB (Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği) tarafından hazırlanan ve güncellenen adlandırma ve sınıflandırma bilgilerine göre 7 ana sınıf oluşturulmuştur. IUPAC (Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği) tavsiyesi ve IUBMB Enzim Komisyonu (EC) tarafından oluşturulan prensiplere göre bu sınıflar: Oksidoredüktazlar (EC 1), Transferazlar (EC 2), Hidrolazlar (EC 3), Liyazlar (EC 4), İzomerazlar (EC 5), Ligazlar (EC 6), ve Translokazlar (EC 7) olarak belirlenmiştir.

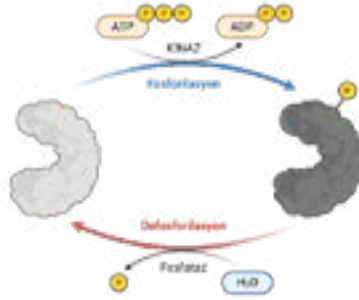
Enzimlerin Transferaz ailesi, EC 2, kendi içerisinde 10 farklı substrat işleme özelliğine göre sınıflandırılmıştır ve bu sınıflardan en büyük olanı fosfat içeren grup transferi yapan fosfotransferaz (kinaz) ailesidir. Kinazlar kesin olarak substrat ve metabolik olaya özgü adlandırılmış enzimlerden oluşan 14 alt grupta (EC 2.7.1-EC 2.7.14) ve sınıflandırmaya henüz girememiş enzimlerin oluşturduğu bir alt grupta (EC 2.7.99) toplanarak sınıflandırılmıştır.

Protein kinazlar ilk araştırıldığında metabolik yollarda çok kritik roller olduğu bulunmuştur. Özellikle 1950-2000 yılları arasındaki araştırmalar bu enzimlerin sadece metabolik regülasyonda değil, hücresel işlevin neredeyse her alanında görev aldığını göstermiştir. Metabolik yollarda doğrudan görev almakla kalmayıp bu yolları düzenlediği, hücre bölünmesi, hücre hareketi, transkripsiyon, ve programlanmış hücre ölümünü kontrol ettiği, bunların dışında ise bağışıklık ve sinir sistemi dahil birçok mekanizmada da katkı sunduğu bulunmuştur. Protein kinazların bu kadar çok metabolik olayda rol almasının tek yönlü ve kontrolsüz olduğu anlamına gelmediği de protein fosfataz (fosfoprotein fosfataz) enzimlerinin varlığıyla gösterilmiştir (Copeland, 2023; Taylor, 2012).

1.1 Kinazların Keşfinin Kısa Tarihçesi:

Enzimlerin tanımlanmasıyla beraber, 1940-1990 yılları arasındaki dönem, kinaz keşfi açısından önemli bir dönüşüm süreci olmuş, geri dönüşümlü protein fosforilasyonunun hücre biyolojisinde önemli bir düzenleyici mekanizma olarak temel rolünü ortaya koymuştur.

Kinaz terimi Grekçe harekete geçiren veya hareket anlamına gelen “kinein” kelimesine enzim anlamı veren “az” son eki eklenerek oluşturulmuştur. Aslında ilk kullanımı birşeyi aktive eden enzim anlamındayken bu “aktivasyonun” fosforilasyonla ilgili olduğunun bulunmasıyla fosfat grup transferi yapan enzimlerin hepsine kinaz denmiştir. İlk fosfoprotein yapıları kazein (süt proteini) ve fosvitin (vitelin veya vitelinik asit, yumurta sarısı proteini) 1930larda bulunmuş, özellikle fosvitin’in yapısında fosfoserin kalıntısı olması nedeniyle yeni bir esansiyel amino asit olduğu düşünülmüştür. (Lipmann, 1932; McCoy, 1935). Daha sonra vitteinde fosfotreonin kalıntıları da bulunmuştur (de Verdier, 1953). Bu süreçte fosfoproteinlerin bulunması bu yapıların nasıl oluştuğu glikoz metabolizmasında protein ve protein dışı moleküllerin de fosforilasyona uğramış olmasının aydınlanmasıyla anlaşılabilmiştir. Fosforilasyonun (Şekil 1) sadece proteinlere özgü bir mekanizma olmadığına anlaşılmasıyla, zaman içerisinde bulunan kinaz enzimleri de göz önüne alınarak, fosforilaz enzimlerini pratik bir ayrımla ifade edebilmek için protein kinazlar, nonptotein kinazlar ve reseptör protein kinazlar şeklinde isimlendirme yoluna gidilmiştir ve bu isimler ufak değişikliklerle(reseptör tirozin kinaz gibi) halen kullanılmaktadır. İlk protein kinaz aktivitesi 1955’de iki bağımsız grup tarafından kas dokusunda (Krebs, 1955) ve karaciğer dokusunda (Wosilat, 1955) gösterilmiştir. ATP bağımlı, özgün bir kinaz olarak ilk defa fosforilaz kinaz enzimi bu dönemde tanımlanmıştır.

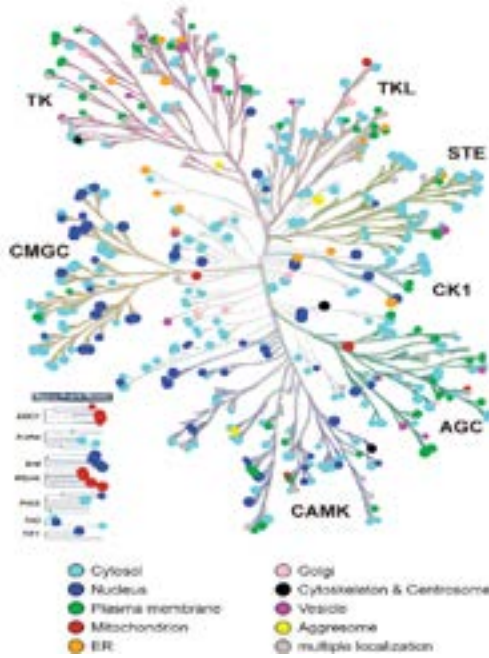


Şekil 1: Kinaz katalizliğinde protein yapısına fosfo- grup transferi (Created in BioRender. Işgor, Y., 2025; <https://BioRender.com/wigaxpi>)

Krebs'in glikojen metabolizmasında ilk defa fosforilaz enziminin fosforillenme ile aktive olduğunu göstermesinin, ilk defa fosforilaz kinazı saflaştırmasının (1958) ardından bu mekanizmanın sadece glikojen metabolizmasında değil başka mekanizmalarda geçerli olduğu ancak piruvat dehidrogenaz enzimiyle yapılan detaylı çalışmayla anlaşılabilmektedir (Reed, 1969). Bu süreçte epidermal büyüme faktörü (EGF) ve onun hücrede yer alan reseptörü (EGFR) bulunmuş, detaylı çalışmalar sonucunda bu reseptörün bir kinaz olduğu, özellikle tirozin kalıntısını fosfatladığı gösterilmiştir. Bu reseptör, daha sonra reseptör protein tirozin kinaz ailesi adlandırılacak enzim ailesinin bulunan ilk enzimi olarak bilinmektedir. 1980li yıllarda klonlama tekniğindeki gelişmeler sebebiyle klasik enzim saflaştırma yönteminden daha çok protein kinaz gen klonlarıyla çalışmalar yürütülmüş olması, kısa dönem içerisinde 98 protein kinaz tam olarak tanımlanmıştır. Bu durumdan yola çıkarak, Hunter (Hunter, 1987) tüm genom çözümlendiğinde en az bin protein kinaz enzimi bulunacağını ileri sürmüştür.

Günümüzde insan gen haritasının yanı sıra farklı organizmalarda da gen haritalarının oluşturulmasıyla, kinaz enzimlerini kodlayan genlerin (Kinom) detayları daha net anlaşılmış, enzimlerin birbiriyle yakınlıklarından hangi hücre içi organel veya kompartmanda bulunduğu dek bir harita (Şekil 2) oluşturulmuştur.

Bugün elde edilen veriler ışığında insan genomunda tanımlı tüm kinaz enzimlerinin şu an için 538 olduğu, insan gen haritasından yola çıkarak bu sayının 550 yi geçemeyeceği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2021).



Şekil 2: Kinom Atlası (https://www.cellimagelibrary.org/pages/kinome_atlas)

1.2 Kinazların sınıflandırılması:

İnsan kinomundaki protein kinazların sınıflandırılması, öncelikle katalitik alanlarının dizi benzerliğine dayanmaktadır. Bunlar, Ökaryotik Protein Kinaz (ePK) grupları ve ePK alanıyla dizi benzerliği olmayan ancak kinaz aktivitesine sahip küçük bir Atipik Protein Kinaz (aPK) grubu olarak gruplandırılmıştır. ePK'ların ana grupları (veya alt sınıfları), standart kinom isimlendirmesine göre tanımlanmıştır:

1. AGC: bu grupta ilk olarak bulunmuş olan Protein kinaz A (siklik AMP'ye bağımlı protein kinaz), Protein kinaz G (cGMP ile active olan kinaz) ve Protein kinaz C (Ca bağımlı serin/treonin (Ser/Thr) kinaz) üyelerine atfen adlandırılmıştır. Bunlar, metabolizma, büyüme ve hayatta kalma da dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel işlevlerde rol oynayan serin/treonin kinazlarıdır. Başlıca üyeleri arasında PKA, PKG, PKC, Akt/PKB, PDK1, RSK, SGK ve PDK1 bulunur.

2. CAMK: Ca²⁺/Kalmodulin Bağımlı serin/treonin kinazlardır. Bu enzimlerin aktiviteleri, kalsiyum algılayan protein olan kalmodulin'e bağlanarak düzenlenir. Öncelikle hedef proteinde serin veya treonin

kalıntılarını fosforile ederler. CAM I ve CAM II özellikle aktivasyonda farklılık gösteren iki alt üyedir. CAM I Ca/Kalmodulin ile aktifleşirken CAMK II ise bu aşamadan sonra otofosforilasyonu başlatır ve artık aktifleşmek için Ca/Kalmoduline ihtiyaç duymaz. Kas kasılması, sinir iletimi ve hücre döngüsü kontrolünde önemli bir mekanizma olan kalsiyum sinyalizasyonu için kritik öneme sahiptirler. TRanskripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu sağlayarak hedef genden gen ifadesi düzenlenmesinde de rol oynarlar. CAMK II dışında AMPK da grubun en önemli enzimidir.

3. CK1: Kazein Kinaz I enzimleri yapısal olarak aktif (Ser/Thr) kinazlardan oluşan küçük bir gruptur. İlk bulunduğu süt proteini kazeini fosforile etme yetenekleri nedeniyle bu ad verilmiştir. CK1 enzimlerinin transkripsiyonu, DNA onarımını ve hücre iskeletini düzenlemede rol oynadığı bulunmuştur. Üye enzimler CK1 (CSNK1 α , β , γ , δ , ϵ), VRK, TTBK olarak bilinirler.

4. CMGC Açıklama: Bu kinazlar da Ser/Thr kinazlardan oluşmuştur ve bu aileyi oluşturan 4 enzim grup adlarının ilk harfi alınarak adlandırılmıştır. Cdk (Siklin bağımlı kinaz), MAPK (Mitojenle aktive olan protein kinaz), GSK3 (Glikojen sentaz kinaz 3) ve CLK (Cdk benzeri kinaz). Bunlar çoğunlukla hücre bölünmesinde, hücre döngüsü ilerlemesinde ve strese karşı hücresel tepkilerde (MAPK yolları) merkezi rol oynayan kinazlardır.

5. STE Açıklama: Mayadaki Steril gen ürünlerine (Ste7, Ste11, Ste20) olan homologlukları nedeniyle bu adı almışlardır. Bu kinazlar tipik olarak MAPK kaskadlarının bileşenleri olarak işlev görür ve sinyal iletim yollarında düzenleyici kinazlar (MAPKKK, MAPKK ve MAPK) olarak görev yaparlar. Bunlar serin/treonin kinazlardır.

6. TK Açıklama: Tirozin Kinazları anlamına gelir. Bunlar, tirozin kalıntılarını spesifik olarak fosforile ettikleri için benzersizdir. Bu grup, büyüme faktörlerine bağlanan transmembran reseptörler (EGFR ve InsR gibi) olan Reseptör Tirozin Kinazlar (RTK'ler) ve sitoplazmada çalışan Reseptör Olmayan Tirozin Kinazlar (Src ve JAK gibi) içerir. Hücre büyümesi ve iletişimde merkezi bir rol oynarlar.

7. TKL: Tirozin Kinaz (TK) Benzeri (like) anlamına gelen TKL adı aslında Tirozin Kinazlara domainsel benzerlik gösterecekler de bu ailedeki enzimlerin çoğu serin/treonin kinazlardır. Temel üyeleri arasında RAF kinazları ve TGF β reseptörleri bulunur.

8. RGC: Çift domainli proteinler olan küçük enzim grubudur ve Reseptör Guanilil Siklazlar olarak adlandırılmışlardır. ePK'lerin en küçük grubu olarak bilinir.

1.3 Kinazların Metabolik Bozukluklarla ilişkisi :

Kinazların hücrenin enerji durumunu düzenleme, sinyal iletimi, gen ifadesi düzenlenmesi gibi çok farklı mekanizmalarda etkin olma, bu yollardaki birçok uyarıcı algılama ve buna yanıt vermede rol oynadığı için metabolik bozuklukların gelişiminde de kritik önemleri vardır.

Enerji Homeostazı ve Metabolik Sendrom açısından Adenozin Monofosfatla Aktifleştirilen Protein Kinaz (AMPK)ların işlev bozukluğu veya kronik inhibisyonu, obezite, tip 2 diyabet (T2D), insülin direnci, metabolik sendrom ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere çok sayıda rahatsızlığın patogenezinde rol oynadığı bulunmuştur. Bu enzim, açlık ve yüksek enerji harcatan fiziksel aktivite ile gözlenen AMP/ATP oran artışıyla aktive olur. Aktif AMPK, ATP üreten katabolik yolları uyarıp, ATP tüketen anabolik yolları inhibe ederek enerji dengesinin yeniden sağlanması için yanıt oluşturur.

Glikojen Sentaz Kinaz-3 (GSK-3) enzimi ilk olarak glikojen metabolizmasında önemli bir enzim olarak tanımlanmıştır. Glikojen sentazın fosforilasyonunu sağlar ve böylece bu enzimi inhibe ederek glikojen sentezini engeller. Bununla birlikte, WNT sinyal yolu da dahil olmak üzere çok çeşitli diğer işlevleri düzenlediği bulunmuştur. GSK-3 enziminin tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi obeziteyle ilişkili metabolik patolojilerde kritik rolü olduğu bulunmuştur. Hiperglisemi ve hiperlipidemi, oksidatif stres ve inflamasyonu arttırarak diyabetik böbrek hastalığı (DKD) gibi diyabetik komplikasyonları şiddetlendiren sinyal dengesizliklerine neden olduğu bulunmuştur.

Lipid Kinazlar, örneğin Diasilgliserol Kinazlar (DGK), kinomun küçük ama önemli bir alt grubudur. Lipid metabolizmasında ve sinyal moleküllerinde önemli ara maddeler olan fosfatidik asit (PA) üretmek için diasilgliserolü (DAG) fosforilasyonu yapar. DGK aktivitesinin düzensizliği ve bunun sonucunda DAG/PA homeostazında meydana gelen bozulma, kanser ve diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluklar (DGKδ) dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili bulunmuştur.

Tirozin Kinazlar: İnsülin Reseptörü (INSR) ve Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) gibi reseptör tirozin kinazlar (RTK'ler) bu grubun üyeleridir. Aktive olduklarında hücre büyümesi, hayatta kalması ve hücrenin besinleri alıp kullanmasını düzenleyen PI3K/AKT/mTOR yolu gibi tepkime akışlarını tetikleyen hücre yüzeyi reseptörleridir. Anormal aktiviteleri, malignitenin başlangıcında ve ilerlemesinde etiyolojik bir faktör olabildiği ve kontrolsüz hücre proliferasyonunu ve tümör ilerlemesini

tetikleyebildiği gösterilmiştir. Bu durum özellikle lösemilerde BCR-ABL ve akciğer kanserinde EGFR gibi onkogenlerin aktivasyonu net gözlenmiştir. Kanser tedavisinde hedeflenen birçok kinaz, aynı zamanda hücrel metabolizmanın düzenleyicileridir ve kanser hücrelerinin yeniden programlanmış metabolizmasını (Warburg etkisi) yansıtır.

Metabolik Kinazlar olarak da adlandırılan tirozin kinazlardan bir kısmı enerji üretiminde önemli metabolik yollarda görev yapar. Glikolizde Pirüvat Kinaz M2 (PKM2), fruktoz metabolizmasında Ketoheksokinaz-A (KHK-A) bu enzimlerdendir. Kanserde, bu metabolik enzimler tümör gelişimine katkıda bulunan bir protein kinaz aktivitesi kazanır. Örneğin, hepatosellüler karsinomda (HCC), KHK-A izoformu, nükleik asit biyosentez yolundaki PRPS1'in fosforilasyonu için bir protein kinaz görevi görür ve bu da HCC büyümesini destekleyen yeni nükleik asit sentez yolunun aktivasyonuna yol açar.

Mitogenle Aktifleşen Protein Kinazlar (MAPK) proliferasyon, stres tepkileri ve inflamasyon gibi temel hücrel tepkileri düzenleyen temel sinyal dönüştürücü görevi görürler. Bu gruptaki enzimler, JNK, ERK ve p38 enzimleri, ve bu enzimlerin özelleşmiş aktivasyon yolları birçok metabolik olayların yürütmesi için gereklidir. Kontrolsüz MAPK sinyali, obezite, tip 2 diyabet ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) dahil olmak üzere birçok metabolik hastalıkların oluşum ve gelişimine katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Örneğin, JNK kinazları, proinflamatuvar sitokinler tarafından aktive edildiğinde, insülin sinyal iletim akışına müdahale ederek insülin direncine neden olabilmektedirler.

2. İlaç olarak tasarlanmış Kinaz İnhibitörleri :RTK İnhibitörleri

Kinazlar, kritik metabolik rolleri sebebiyle, oldukça sıkı kontrol mekanizmasıyla düzenlenen enzimler olsa da onkojenik bir aktivasyon veya transformasyon ile enzimin aktif-inaktif denge düzenlemesi bozularak süregelen aktivite kazandıkları gösterilmiştir. Özellikle bu durum reseptör tirozin kinazlar (RTK) açısından bu çok net bilinen bir tablodur. Akciğer veya meme kanserinde HER2 reseptörünün gen ifadesinin çok fazla olması ya da genomik amplifikasyonunun artması, ErbB ailesi ve diğer birçok kinaz ailesi üyelerinde görüldüğü gibi, gen ifadesi sırasında kromozomal düzenlenme veya translokasyon hatası ile BCR-ABL gibi füzyon yapıların oluşması, kinaz domain duplikasyonunun oluşması, ya da akciğer kanserlerinde görüldüğü gibi kinazın sinerjik bir bağlanma ile TGFa'nın EGFRyi aktive etmesi, yani enzimin otokrin aktivasyonu uğraması enzim regülasyonu veya özelliğindeki değişim ile kanser arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.

Protein Tirozin Kinaz enzimleri hücrel konumlarına göre reseptör olmayan (nRTK) ve Reseptör olan TK enzimleri olarak 2 ana grupta incelenirler (Miranda-Saavedra ve Barton, 2007). nRTKlar sitoplazmik kinazlardır ve hücre içi sinyalleri (fosforilasyon yoluyla) yine hücre içinde taşır (Neet ve Hunter T, 1996). Hücre zarında bulunan RTK'ler ise hücre dışı bölgeden hücre içi bölgeye sinyallerin iletimini aşağı akış sinyal iletim yollarını aktive ederek sağlar. Farklı 58 RTK protein türünü kodlayan 90'dan fazla farklı RTK ile ilişkili gen tanımlanmıştır ve bunlar kinaz domain dizisine göre 20 alt aileye ayrılmışsa da hemen hemen tüm RTKlar yapısal olarak sırasıyla: 1) ligand bağlanmasını kolaylaştıran glikozile edilmiş bir hücre dışı alan (ECD), 2) bir transmembran domain, 3) hücre içi tirozin kinaz domain ,4) juxta membran düzenleyici bölge, 5) tirozin kinaz domain (TKD) ve 6) karboksil (C-) terminal kuyruğu içeren bir hücre içi bölge içerdiği bulunmuştur. Bu kadar korunmuş bir yapının olması ve bu gruptaki enzimlerin hücre canlılığı , farklılaşması, çoğalması, apoptoz ve anjiyogenez dahil olmak üzere çeşitli hücrel süreçleri düzenlemesi bu enzimlerin onkojenik uyarımla kanser oluşumundaki rollerini de anlaşılır hale getirmiş, diğer taraftan da iyi bir terapötik hedef olmalarını sağlamıştır.

RTKlar için tasarlanmış olan küçük moleküllü kinaz inhibitörleri (SMKI veya KMKI) ile yapılan çalışmalardan kliniğe aktarılanların sayısı ve etkinlikleri göz önüne alındığında oldukça etkili terapötik ajanlar oldukları söylenebilir. Bu moleküller etki mekanizmalarına göre beş ana tipe (I-V) sınıflandırılmıştır:

1) Tip I inhibitörler: heterosiklik purin halkasını taklit eder ve ATP bağlanma bölgesi için geri dönüşümlü olarak ATP ile rekabet eder, ATP'den fosfat gruplarının transferini engelleyerek inhibisyon oluşturur. Ancak bu inhibitörler hedef dışı kinazları etkileyebilen düşük seçicilikte olduklarından potansiyel olarak kardiyak fonksiyonlarda önemli kinazları da inhibe ederler.

2) Tip II inhibitörler: Doğal olarak seçici inhibitörlerdir ve inaktif haldeyken gözetçi (gatekeeper : koruyucu) kalıntıları bulunan hedef kinazlarına bağlanırlar.

3) Tip III inhibitörler: Bu inhibitörler,

ATP bağlanma yarıklarından başka yerlere allosterik olarak bağlanarak, kinaz aktivitesini negatif olarak modüle ederler. Allosterik bağlanma bölgesindeki varyasyonlar nedeniyle en yüksek derecede seçicilik gösterirler, bu da onları belirli kinazlara karşı seçici kılar.

4) Tip IV inhibitörler: Substrat yönelimli kinaz inhibitörleri olarak da bilinen bu moleküller, substrat bağlanma alanında geri dönüşümlü olarak

etkileşirler. ATP ile rekabetsizdirler ancak spesifik substratlarla rekabet ederek kinaza karşı özgünlük sağlarlar

5) Tip IV inhibitörler: Substrat yönelimli kinaz inhibitörleri olarak da bilinen bu moleküller, substrat bağlanma alanında tersinir bir şekilde etkileşime girerler. ATP ile rekabet etmezler, ancak belirli substratlarla rekabet ederler ve kinaza karşı özgünlük sağlarlar.

5) Tip V kinaz inhibitörleri: Protein kinaz alanının iki farklı bölgesine bağlanan ve bu nedenle

bivalent olan tersinir inhibitörlerdir.

2.1. Kanser Tedavisi İçin Klinik Kullanımı Onaylanmış İnhibitörler:

Kinaz enzimlerine karşı bir inhibitör geliştirmek ve bunu kliniğe taşımak yönündeki çalışmalar 1980lerde başlamış, izokinolin sülfonamidler ilk protein kinaz inhibitörü olarak bulunmuştur. Birden çok kinazı inhibe ettiği için Japonya'da serebral vazospazm onayı (fasudil, 1995) dışında başka bir ülkede onay almamıştır. 1986 da antifungal bir ajan olan staurosporin'in (bisindolil maleimid) nanomolar dozlarının PKC inhibisyonu yaptığının gösterilmesiyle bu ilacın etken maddesinden türevler üretilmiş, çalışmalar bu yönde ilerletilmiştir. Bu bileşiklerden staurosporin analogu olan UCN-01 (7-hidroksistaurosorin) ile çalışmalar devam etmiştir.

Özellikle onkoloji alanında, kinaz inhibitörlerinden in vitro etkinliği göz önüne alınarak küçük molekül kinaz inhibitörleri sınıfını oluşturacak ilaç tasarımlarına başlanması Imatinib'in 2001 yılında FDA (Amerikan ilaç ve eczacılık dairesi) tarafından klinik kullanıma onay verilmesiyle hızlanmıştır. Bu sınıfta sayılan Gefitinib, erlotinib ilaçlarını sorafenib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib ve diğerleri (Huang, 2020; FDA'den onay alarak klinikte uygulanmaya başlanmıştır (Tablo 1). Onay almış ilaçların sonundaki -inib eki molekül inhibitör olduklarını göstermek üzere kullanılmaktadır. Son yıllarda immunsupresant (Bağışıklık baskılayıcı) ilaçların mTOR inhibitörü olması sebebiyle farklı kanser türlerinde kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımında kullanıldığı bilinmektedir. Özellikle immunsupresan etkili ilaçların bir kısmı -imus son ekiyle belirtilmektedir.

2024 yılı başından itibaren FDA onayı almış ilaçlar arasında ilk defa 6 aylık ve üzeri pediatrik hastalardan, tekrarlayan veya dirençli düşük dereceli gliyoma (LGG) türü için bir ilaç yer almıştır. Tovorafenib etken maddeli (Ojemda) ve RAF Kinaza özgü, küçük moleküllu kinaz inhibitörü sınıfından ve hem pediatrik hastalar için hem de bu hastalığa özgü ilk onay almış ilaç olmuştur (FDA, 2024a).

2025 yılında onay alan ilaçlardan onkolojiye yönelik olanlar arasında endokrin veya temel tedavi protokolüne dahil olmuş ve bundan fayda görmemiş hastalara yönelik ilaçların öne çıktığı görülmektedir (Tablo 2). Bu tedavilerin uygulanması için onay veren otoritenin (FDA) onayladığı testlerle hastanın belirli mutasyonu taşıdığından emin olunması gerektiği uyarısı da yer alıyor. Tablo 2 de belirtilen ilaçlar FDA'nın onayladığı ilaçlardan, onkoloji odaklı, hedefe özgü ve kombinasyon protokolü içermeyen (monoterapi) ilaçlar seçilmiştir (FDA,2025).

Tablo 1: FDA onayı almış, kanser tedavisinde kullanılan Küçük Molekül Kinaz İnhibitörleri örnekleri (Bölünmüş Tablo-1)

Kinaz İnhibitörü	Hedef Enzim	Onay	Terapötik Alan
Imatinib	BCR-Abl	1999	CML, ALL
Gefitinib	EGFR	2001	NSCLC
Erlotinib	EGFR	2003	NSCLC, Pankreas CA
Sorafenib	VEGFR1/2/3	2004	HCC, RCC
Dasatinib	BCR-Abl	2005	CML, ALL
Sunitinib	VEGFR2	2006	GIST, RCC, Pankreatik nöroendokrin CA
Lapatinib	EGFR, ErbB2/HER2	2006	HER2-+ BrCA
Nilotinib	BCR-Abl	2007	CML
Temsirolimus	FKBP12/mTOR	2007	ileri RCC
Everolimus	FKBP12/mTOR	2007	HER2- BRCA, Pankreatik nöroendokrin CA, RCC, Astrositoma
Pazopanib	VEGFR1/2/3	2009	RCC, Yumşak Doku Sarkomu
Crizotinib	ALK, ROS1	2009	ALK veya ROS1 + NSCLC
Vandetanib	VEGFR2	2011	Medullar tiroid CA
Vemurafenib	BRAF	2011	BRAF V600E veya V600K mut + Melanoma
Axitinib	VEGFR1/2/3	2011	İleri RCC
Bosutinib	BCR-Abl	2012	CML
Cabozantinib	RET, VEGFR2	2012	İleri Muedullar Tiroid CA, RCC, HCC
Ponatinib	BCR-Abl	2012	CML, ALL
Regorafenib	VEGFR1/2/3	2012	Kolorektal CA, , HCC, GIST
Afatinib	ErbB1/2/4	2012	NSCLC ve sukamöz NSCLC
Dabrafenib	BRAF	2013	BRAF mut+ melanom, BRAF V600E mut ile NSCLC, BRAF V600E mut ile Anaplastik tiroid CA
Ibrutinib	BTk	2013	CML, MCL, MZL
Trametinib	MEK1/2	2013	BRAF V600E veya V600K mut+ Melanoma BRAF V600E mut+ NSCLC
Ceritinib	ALK	2013	ALK+ NSCLC (crizotinib dirençli)
Alectinib	ALK, RET	2014	CML, T315I mut + CML

Cobimetinib	MEK1/2	2015	BRAF V600E or V600K mut + melanom (vemurafenib Kombine ilaç)
Lenvatinib	VEGFR, RET	2015	Diferansiye Tiroid CA, HCC, RCC, endometriyal CA
Osimertinib	EGFR	2015	NSCLC
Palbociclib	CDK4/6	2015	BRCA (HER2+/-)
Abemaciclib	CDK4/6	2015	BRCA (HER2+)
Acalabrutinib	BTk	2017	Mantle cell lenfoma, CLL, SLL
Brigatinib	ALK	2017	ALK-positive NSCLC
Midostaurin	Flt3	2017	FLT3 mut+ AML, MLL
Neratinib	ErbB2/HER2	2017	HER2+ BRCA
Ribociclib	CDK4/6	2017	BRCA (HER2+/-)

Tablo 1: FDA onayı almış, kanser tedavisinde kullanılan Küçük Molekül Kınaz İnhibitörleri örnekleri (Bölünmüş Tablo-1)

Etken Madde (inhibitör)	Hedef Enzim	Onay	Terapötik Alan*
Binimetinib	MEK1/2	2018	Melanoma with BRAF V600E or V600K mutations with encorafenib
Dacomitinib	EGFR	2018	EGFR-mutant NSCLC
Encorafenib	BRAF	2018	BRAF V600E veya V600K mut+ melanom, BRAF V600E mut+ Kolorektal CA
Gilteritinib	Flt3	2018	FLT3-mut+ AML
Larotrectinib	TRKA/B/C	2018	NTRK füzyon proteinli solid tümör
Lorlatinib	ALK	2018	ALK+ NSCLC
Entrectinib	T R K A / B / C , ROS1	2018	NTRK füzyon proteinli solid tümör, ROS1+ NSCLC
Erdafitinib	FGFR1/2/3/4	2019	Urotheliyal mesane CA
Pexidartinib	CSF1R	2019	Tenosinovyal dev hücreli tümörler
Zanubrutinib	BTk	2019	MCL
Avapritinib	PDGFR α	2019	GIST
Capmatinib	MET (HGFR)	2020	NSCLC
Pemigatinib	FGFR2	2020	FGFR2 füzyonları veya yeniden düzenlemeleri olan ileri kolanjiyokarsinom
Pralsetinib	RET	2020	RET-füzyon proteini NSCLC, RET mutant medüller tiroid kanseri, RET füzyon tiroid kanseri
Ripretinib	Kit, PDGFR α	2020	Gastrointestinal stromal tümörlerde dördüncü basamak tedavi
Selpercatinib	RET	2020	RET füzyon NSCLC, RET füzyon solid tümörler, RET füzyon tiroid kanserleri ve RET mutant medüller tiroid kanseri
Tucatinib	ErbB2/HER2	2020	HER2+ BRCA ve Kolon CA
Asciminib	BCR-Abl	2020	Ph ⁺ CML
Infigratinib	FGFR2	2021	Kolangiokarsinom

Mobocertinib	EGFR	2021	NSCLC (EGFR +)
Tepotinib	MET (HGFR)	2021	MET-mutant NSCLC
Tivozanib	VEGFR2	2021	RCC-3.basamak tedavisi
Futibatinib	FGFR2	2022	Kolangiokarsinom
Capivasertib	AKT	2022	HR +, HER2- BRCA
Fruquintinib	VEGFR2	2023	Metastatik Kolon CA
Pirtobrutinib	BTK	2023	MCL, CLL, SLL
Quizatinib	Flt3	2023	AML(cytarabine ve daunorubicin kombine tedavi)
Repotrectinib	ROS1	2023	ROS1 + NSCLC

**CA: Kanser; Tümör; ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, AML: Akut Myeloblastik Lösemi, MCL: Mast Hücre Lösemisi, SLL: Küçük lenfositik Lösemi, BRCA: meme kanseri, GIST: Gastrointestinal Stromal Tümör; RCC: Renal Cel Karsinom,; kronik HCC: Hepatoselüler Karsinom, NSCLC: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, SCLC: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri*

Tablo 2: Güncel FDA Onayı Almış, Monoterapi Amaçlı RTK İnhibitörleri:

İlaç Adı	Etken Madde (inhibitör)	Onay	FDA onay tarihi itibarıyla kullanım onayı
Inluriyo	imlunestrant	9/25/2025	En az bir endokrin tedavi sonrası hastalık ilerlemesi görülen, östrojen reseptörü pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 negatif, östrojen reseptörü 1 mutasyonlu, ilerlemiş veya metastatik meme kanseri tedavisi için.
Hernexeos	zongertinib	8/8/2025	FDA onaylı bir testle tespit edilen, tümörlerinde HER2 tirozin kinaz domain aktive edici mutasyonlar bulunan ve daha önce sistemik tedavi görmüş, cerrahi olarak çıkartılamayan veya metastatik, skuamöz olmayan küçük hücre dışı akciğer kanseri olan yetişkin tedavisi için.
Modeyso	dordaviprone	8/6/2025	Önceki tedavinin ardından ilerleyen hastalığı olan H3 K27M mutasyonu taşıyan yaygın orta hat gliomunu tedavi etmek için.
Zegfrovy	sunvozertinib	7/2/2025	FDA onaylı bir testle tespit edilen, epidermal büyüme faktörü reseptörü ekson 20 insersiyon mutasyonları olan, platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında hastalığın ilerlemesi görülen lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserini tedavi etmek için.

3. Sonuç:

İlaç araştırması, özellikle kinaz ailesi özelinde, son yıllarda yenilikçi yaklaşımlarla daha farklı molekül tasarımlarını hedeflemektedir de uzun süredir bilinen ve etkinliğı kanıtlanmış küçük molekül inhibitörleri odaklı çalışmalardan vazgeçilmemektedir. Molekül tasarımlarının, gen atlasının çözümlenmiş ve kinaz genleri ile bu gen ifadelerinin olabildiğince anlaşılmış olması sebebiyle daha kinaz hedefine özgü geliştirilmesi işleri kolaylaştırmaktadır. Ancak kinaz ailesi enzimlerin, özellikle reseptör tirozin kinaz gibi çok farklı hücre içi mekanizmalar ve sinyal iletim yollarında görev alıyor olması, halen bu yollarda hangi şartlarda nasıl bir mekanizmayı tercih ederek çalıştıklarının çok netleşmemesi, tasarlanan ve üretilen inhibitörlerin hedef özgünlüğünden sapması olasılığını azaltmamaktadır. Yıllardır yürütölen çalışmalarda enzimlerin inhibisyonu sırasında olacak değışimlerin hücre içindeki mekanizmalardan hangisini aktive edebileceğı konusu bugün bile *in vitro* selöler ve aselöler deneysel çalışmalarda olmadan, güncel veri madenciliğı ve modelleme destekli olası mekanizmalar belirlenmeden, hayvan modellerinde doku dağılımları ve etki mekanizmaları çalışılmadan netleştirilememektedir. İlaç adayı moleköllerle yürütölen ve kliniğıe ulaşana dek yaklaşık 5-10 yıl süren araştırma süreçlerinin gelişen teknolojilerle azalacağı, yakın zamanda 100'e yakın onaylanmış ve birçoğı çok seçici olmayan kinaz enzim inhibitörlerinin, daha seçici ve hastanın genetik ve biyokimyasal tablosuna uygun, yani kişiselleştirilmiş, olarak üretililebileceğı mümkün görölmektedir.

Kaynaklar

- Burnett, G.; Kennedy, E.P. 1954. The enzymatic phosphorylation of proteins, *J. Biol. Chem.*, 211 (1954), pp. 969-980
- Copeland, Robert A. (ed) 2023. *Enzymes: A Practical Introduction to Structure, Mechanism, and Data Analysis*, 2023, Book, ISBN:9781119793250, | DOI:10.1002/9781119793304
- Crowley, Rachel. 2025. National Institute of General Medical Sciences, Bio-medical Beat Blog, URL: <https://nigms.nih.gov/biobeat/2025/01/proteins-by-the-numbers>, Erişim: 26 Eylül, 2025.
- FDA, 2024. FDA, Approved Drugs Resource Information, “tekrarlayan veya dirençli BRAF-değişimli pediatrik düşük dereceli gliyoma hastaları için tovorafenib’e hızlandırılmış onay verdi” URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tovorafenib-patients-relapsed-or-refractory-braf-altered-pediatric>, Erişim tarihi 20 Eylül 2025.
- FDA, 2025. Novel Drug Therapy Approvals for 2025. URL: <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2025>, Erişim tarihi 20 Eylül 2025.
- Green, Eric, (2025). NCBI Glossary, URL: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene>, Erişim: 26 Eylül, 2025.
- Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). *Journal of Hematology & Oncology*. 2020;13:1-23. doi: 10.1186/s13045-020-00977-0.
- Hunter, T. ; Sefton B.M. (1980). Transforming gene product of Rous sarcoma virus phosphorylates tyrosine *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 77 (1980), pp. 1311-1315
- Hunter, T. 1994. A thousand and one protein kinases. *Cell*. 1987 Sep 11;50(6):823-9. doi: 10.1016/0092-8674(87)90509-5. PMID: 3113737.
- Cohen, P. Protein kinases — the major drug targets of the twenty-first century? *Nat. Rev. Drug Discov*. 1, 309–315 (2002). Cohen, P., Alessi, D. R. (2017). Advances of small molecule targeting of kinases. *The FEBS Journal*, 284(23), 3753-3762.
- Krebs, E.G.; Fischer, E.H. (1955). Phosphorylase activity of skeletal muscle extracts, *J. Biol. Chem.*, 216 (1955), pp. 113-120
- Linn, C.; Pettit, F.H.; Reed, L.J. (1969). α -Keto acid dehydrogenase complexes. X. Regulation of the activity of the pyruvate dehydrogenase complex from beef kidney mitochondria by phosphorylation and dephosphorylation, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 62 (1969), pp. 234-241

- Lipmann, F.A. ; Levine P.A. (1932). Serinephosphoric acid obtained on hydrolysis of vitellinic acid
J. Biol. Chem., 98 (1932), pp. 109-114
- Manning, G.; Whyte, D.B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. 2002. The protein kinase complement of the human genome, *Science*, 298 (2002), pp. 1912-1934
- McCoy, R.H. ; Meyer, C.E.; Rose, W.C. Feeding experiments with highly purified amino acids: VIII. Isolation and identification of a new essential amino acid. *J. Biol. Chem.*, 112 (1935), pp. 283-302
- Miranda-Saavedra D, Barton GJ. Classification and functional annotation of eukaryotic protein kinases. *Proteins* 2007 Sep 1;68(4):893–914. DOI:10.1002/prot.21444. PMID: 17557329.
- Neet K, Hunter T. Vertebrate non-receptor protein-tyrosine kinase families. *Genes Cells* 1996 Feb;1(2):147–69. DOI:10.1046/j.1365-2443.1996.d01234.x. PMID: 9140060..
- Roskoski R Jr. A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors. *Pharmacol Res.* 2015 Oct;100:1-23. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.010. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26207888.
- Taylor, S.S.; Keshwani, M.M.; Steichen, J.M.; Kornev, A.P. 2012. Evolution of the eukaryotic protein kinases as dynamic molecular switches, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.*, 367 (2012), pp. 2517-2528
- UniProt Consortium, UniProt: the universal protein knowledgebase in 2023, *Nucleic Acids Res*, 51 (2023), pp. D523-D531, 10.1093/nar/gkac1052
- de Verdier, C.H. (1953) The isolation of phosphothreonine from bovine casein. *Acta Chem. Scand.*, 7 (1953), pp. 196-200
- Walsh, D.A.; Perkins, J.P.; Krebs, E.G. 1968. An adenosine 3',5'-monophosphate-dependant protein kinase from rabbit skeletal muscle, *J. Biol. Chem.*, 243 (1968), pp. 3763-3765
- Williams-Ashman, H.G.; Kennedy, E.P. 1952. Oxidative phosphorylation catalyzed by cytoplasmic particles isolated from malignant tissues, *Cancer Res.*, 12 (1952), pp. 415-421
- Zhang H, Cao X, Tang M, Zhong G, Si Y, Li H, Zhu F, Liao Q, Li L, Zhao J, Feng J, Li S, Wang C, Kaulich M, Wang F, Chen L, Li L, Xia Z, Liang T, Lu H, Feng XH, Zhao B. A subcellular map of the human kinome. *Elife*. 2021 May 14;10:e64943. doi: 10.7554/eLife.64943. PMID: 33988507; PMCID: PMC8175086.