



HACETTEPE
ÜNİVERSİTESİ

3. Lipit Araştırmaları Çalıştayı

Davetli Konuşma ve
Bildiri Özetleri

17 Mayıs 2019

Lipit araştırmaları ve özellikle ileri kütle spektrometrisi teknolojilerinin kullanıldığı lipidomik, günümüzde çok hızlı gelişen bir alandır. Bu yıl üçüncü kez düzenlediğimiz Tübitak destekli 'Lipit Araştırmaları alıştayı' ile ülkemizde bu alanda çalışan araştırmacıların Hacettepe' de bir araya getirilmesi ve davetli konuşmacılar ve genç araştırmacıların sözlü ve poster sunumları ile bilimsel tartışma ortamına olanak verilmesi, yeni araştırma ortaklıklarının kurulması hedeflenmiştir

Düzenleme Kurulu adına

Doç. Dr. Yeşim Er ztaş, Hacettepe Üniversitesi

Düzenleme Kurulu

Doç. Dr. Yeşim Er Öztaş, Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Mutay Aslan, Akdeniz Üniversitesi

Bilim Kurulu

Prof. Dr. Yasemin Balaban, Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Sreeparna Banerjee, Ortadoğu Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Hatice Mehtap Kutlu, Eskişehir Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. İncilay Lay, Hacettepe Üniversitesi

Doç. Dr. Güneş Özhan, Dokuz Eylül Üniversitesi

Doç. Dr. Suna Sabuncuoğlu, Hacettepe Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. İpek Boşgelmez, Erciyes Üniversitesi

*Toplantımız TÜBİTAK 2223-b Yurt İçi Bilimsel Etkinlik Düzenleme Desteği Kapsamında desteklenmiştir.

Tübitak Destekli

III. LİPİT ARAŞTIRMALARI ÇALIŞTAYI

'Hastalıkta ve Sağlıkta Lipitler'

Mayıs 2019, Hacettepe Üniversitesi Kültür Merkezi, Kırmızı Salon, Sıhhiye Ankara 17

8.30-9.00	Kayıt
9.00-9.30	Açılıő Konuőmaları
9.30-10.45	1. Oturum: Hastalıkta ve Sağlıkta Lipitler-I
Oturum Baőkanı: İncilay Lay	
9.30-9.55	Gastroenterolog Gözüyle Yağlı Karaciğer, Yasemin Balaban
9.55-10.20	Lipotoksisite ve Karaciğer, Selçuk Dağdelen
10.20-10.45	Dislipidemiye Laboratuvar Yaklaşımı, Mutay Aslan
10.45-11.15	<i>Kahve Arası</i>
11.15-12.30	2. Oturum: Hastalıkta ve Sağlıkta Lipitler-II
Oturum Baőkanı: Yeşim Öztaş	
11.15-11.40	Kanserde Lipitler, Hatice Mehtap Kutlu
11.40-12.05	Induction of Ferroptosis Through Enhanced Lipid Peroxidation as A Novel Mechanism of Programmed Cell Death, Sreeparna Banerjee
12.05-12.30	Wnt/beta-katenin Sinyal İletiminin Düzenlenmesinde Plazma Membranı Lipid İçeriğinin Rolü, Güneş Özhan
12.30-13.30	Öğlen Arası (Lunch Box)-Poster Sunumu
13.30-15.00	3. Oturum: Hastalıkta ve Sağlıkta Lipitler-III
Oturum Baőkanı: Mutay Aslan	
13.30-13.55	Zeytinyağı ve Fonksiyonel Bileşenleri, Dilek Sivri Özyay
13.55-14.20	Lipazların Endüstriyel Uygulamaları, Gülay Bayramoğlu
14.20-14.40	Farklı Maruziyet Gruplarında Nonenzimatik Olarak Oluşan Oksisterollerin Değerlendirilmesi, Suna Sabuncuoğlu
14.40-15.00	Orak Hücreli Anemide Lipit Metabolizmasındaki Değişimler, Yeşim Öztaş
15.00-15.10	<i>Grup Fotoğrafı çekilmesi</i>

İÇİNDEKİLER

Davetli Konuşma zetleri

Lipotoksisite ve Karaciğer <i>Selçuk Dağdelen</i>	6
Gastroenterolog Gözüyle Yağlı Karaciğer <i>H. Yasemin Balaban</i>	7
Fatty Liver Through Eye of Gastroenterologist <i>H. Yasemin Balaban</i>	8
Dislipidemiye Laboratuvar Yaklaşımı <i>Mutay Aslan</i>	9
Laboratory Approach to Dyslipidemia <i>Mutay Aslan</i>	10
Kanserde Lipitler <i>Hatice Mehtap Kutlu</i>	11
Lipids in Cancer <i>Hatice Mehtap Kutlu</i>	12
Programlanmış Hücre lmnn Yeni Bir Mekanizması Olarak Artan Lipit Peroksidasyon ile Ferroptosis İndklenmesi <i>Sreeparna Banerjee</i>	13
Induction of Ferroptosis Through Enhanced Lipid Peroxidation as a novel Mechanism of Programmed Cell Death <i>Sreeparna Banerjee</i>	14
Wnt/Beta-Katenin Sinyal İletiminin Düzenlenmesinde Plazma Membranı Lipid İeriğinin Rolü <i>Gneş zhan</i>	15
Understanding The Role Of Membrane Lipid Composition In Regulation Of Wnt/Beta-Catenin Signaling <i>Gneş zhan</i>	16
Natürel Sızma Zeytinyağının Nutrastik zellikleri <i>Dilek Sivri zay</i>	17
Nutraceutical Properties of Extra Virgin Olive Oil <i>Dilek Sivri zay</i>	18
Lipazların Endüstriyel Uygulamaları <i>Glay BAYRAMOğLU</i>	19
Industrial Applications of Lipases <i>Glay BAYRAMOğLU</i>	20
Farklı Maruziyet Gruplarında Nonenzimatik Olarak Oluşan Oksisterollerin Değerlendirilmesi <i>Suna Sabuncuoğlu</i>	21
Evaluation of Nonenzimatic Oxysterol Levels in Different Exposure Groups <i>Suna Sabuncuoğlu</i>	22
Orak Hücreli Anemide Lipit Metabolizmasındaki Değişimler <i>Yeşim Er ztaş</i>	23
Alterations of Lipid Metabolism in Sickle Cell Disease <i>Yeşim Er ztaş</i>	24

Poster Bildiri zetleri

Obezite Tanısıyla Takip Edilen Pediyatrik Hastalarda Dislipidemi Prevalansı <i>Dilara Bal Topçu, Yeşim ztaş</i>	26
Dyslipidemia Prevalance in Pediatric Patients Under Follow up with Obesity Diagnosis <i>Dilara Bal Topçu, Yeşim ztaş</i>	27
Hastalıkta ve Sağlıkta Wnt Sinyal İletimi <i>Yagmur Azbazdar, Günes zhan</i>	28
Wnt Signaling in Health and Disease <i>Yagmur Azbazdar, Günes zhan</i>	29
Öğrenci Poster Bildiri zetleri	
Egzersiz ve Lipit Metabolizması <i>, Bahadır Alikoç, Batuhan Metin, Furkan Bişkiner, Kahraman Kapanşahin</i>	31
Hacettepe Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Tıp Fakültesi ğrencilerinde Stres ve Vücut Kitle İndeksi Araştırması <i>Deniz ağla, Melikşah Demir, Buğra İter, Halil Mustafa Sert</i>	32
Nöropsikiyatrik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Lipit Biyobelirteçleri <i>, Afife Merve zcan, Melike Yılmaz, Zehra Betül iftci, Edanur Ayaroğlu</i>	33
Anne Sütü Lipitleri <i>Sezin Dilara Emral, Aylin Din, Sümeyye Fatma Bozteke</i>	34
Diyette Kullanılan Değişik Yağ Türlerinin Sağlığa Etkisi <i>Burak elik, Elif Karakütük, Sümeyra Küçük, Elif Deniz Yılmaz</i>	35
Glukokortikoidlerin Sebace Bezlere Etkisi <i>Ceren İşibol, Kamil ağan zdemir</i>	36
Yağ Yakımında Kullanılan L-Karnitin'in Etkileri <i>Burak Altinişik, Mert şahan, Muhammed Tayyib Yildiz</i>	37
Yaş ve Altı Hastalarda Kolesterol Taraması ve 21 Statin Kullanımı <i>Ceren Can Akyüz, Smeyranur Ardiç</i>	38
Palm Yağının İnsan Sağlığına Etkisi <i>, Zeynep mmğl Bilge Gülaçtı, Simay Yaşbay, Sinem Güneş Günay</i>	39
Tümör Tedavisinde Lipozomların Kullanımı <i>N. Doğa Pamuk, Kardelen Keskin</i>	40
Karaciğer Yağlanması <i>Tugay Arslan , Mehmet Emin Kaynak</i>	41
Obezite ve Leptin <i>Fatma şule Dayan, Ezgi Aydın, Burcu alık, Merve aral</i>	42
İnsan kanından elde edilen serum ve plazmanın nonpolar lipit içeriklerinin karşılaştırılması <i>İlem Karaca</i>	43

DAVETLİ KONUŞMA ÖZETLERİ

Lipotoksisite ve Karaciğer

Selçuk Dağdelen

Hace epe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji

Gastroenterolog Gözüyle Yağlı Karaciğer

H. Yasemin Balaban

Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji

ABSTRACT

Yeni milenyumla birlikte karaciğer yağlanması bir pandemiye dönüşmüştür ve tüm dünyada karaciğer hastalığının en sık nedenidir. Karaciğer yağlanması dünya nüfusunun %20-30'nu etkiler ve diyabet ya da obezlerde bu oran %70-90'a kadar yükselmektedir. Alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), karaciğerde aşırı miktarda (>%5) trigliserid formundaki yağın birikmesi olarak tanımlanır. NAFLD karaciğerde basit yağlanmadan kronik karaciğer hastalığı, siroz, hepatoselüler kansere kadar değişen bir hastalık spektrumu oluşturur. NAFLD hastalarında steatoza eşlik eden hücresel hasar ve in amasyonun saptanması ise alkol-dışı steatohepatit (NASH) olarak adlandırılır. Histopatolojik olarak NASH ve alkole bağlı steatohepatit birbirinden ayırt edilemez. Diğer yandan NASH sadece karaciğer hastalıkları için değil koroner arter, kanser, kronik böbrek hasarı gibi pek çok karaciğer dışı hastalıklar için de bir risk faktörüdür.

Bugün için NAFLD tedavisinin temeli, yaşam şekli değişiklikleri (diyet, egzersiz ve kilo verme) ve eşlik eden metabolik sorunların (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi) tedavisi üzerine kuruludur. Henüz NASH gelişimini önleyen, durduran veya geri çeviren, hastalığa özgün, kanıta dayalı ve ruhsatlanmış bir ilaç tedavisi mevcut değildir. Bunun nedeni NAFLD/NASH patogenezinde tek enzim veya reseptör bozukluğunun değil farklı kişilerde çok çeşitli metabolik yollardaki bozulmaların rol oynuyor olmasıdır. Bu nedendir ki NAFLD'in tek bir sihirli kuşun ile tedavisi pek mümkün görünmemektedir. Muhtemelen yakın bir gelecekte kşide hangi yolak(lar)ın bozulduğu tespit edilerek o kişiye özel geliş rilen ilaçların kullanıldığı kişileş rilm-iş tedaviler uygulamaya girecektir.

Fatty Liver Through Eye of Gastroenterologist

H. Yasemin Balaban

ABSTRACT

Fatty liver disease has turned into a pandemic in the new millennium, and became the most common cause of liver disease in the world. Fatty liver affects 20-30% of the world's population, and the rate increases up to 70-90% in diabetes or obesity. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as the accumulation of excessive fat (>5%) in the liver in form of triglycerides. NAFLD is an umbrella definition including the liver diseases ranging from simple hepatosteatosis to chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a subgroup of NAFLD in which steatosis is associated with cellular damage and inflammation. Histopathologically, NASH and alcohol-induced steatohepatitis cannot be distinguished from each other. Additionally, NASH is also a risk factor for many other extrahepatic diseases such as coronary artery disease, cancer, chronic kidney injury.

The current treatment of NAFLD is based on lifestyle changes (diet, exercise and weight loss) and the treatment of concomitant metabolic problems (diabetes, hypertension, dyslipidemia). There is no evidence-based and approved treatment regimen that prevents, slows down or reverses NASH associated liver disease. This is because a wide variety of enzyme or receptor play a role in NAFLD/ NASH pathogenesis, and the abnormalities in metabolic pathways differ in every individual. Therefore, the magic bullet treatment seems unlikely in NAFLD. NASH treatment is a strong candidate for precision medicine, in which personalized drug(s) may be possible to develop according to disrupted pathway(s) in near future.

Hacettepe University, Internal Medicine,
Gastroenterology

Dislipidemiye Laboratuvar Yaklaşımı

Mutay Aslan

ABSTRACT

Standart lipid analizi bir gecelik açlığı takiben serum veya plazma total kolesterol (TK), trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) ölçümünü kapsar. Non-HDL-K (TK – HDL-K), plazmadaki total aterosjenik lipoprotein parçıklarını yansıtır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından 2017 yılında yayınlanan Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Klavuzuna göre Non-HDL-K'nın, özellikle TG'nin yüksek olduğu Diyabet, Metabolik Sendrom ve Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olgularında, kardiyovasküler riski öngörme gücü LDL-K'dan daha iyidir. Non-HDL-K için tokluk ölçümü yapılabilmesi bir avantajdır. Tokluk non-HDL-K 220 mg/dL üzerindeyse ve/veya TG 500 mg/dL üzerindeyse ileri genetik araştırma gereklidir. Kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin belirlenmesi açısından standart lipid paneline ilave olarak küçük yoğun LDL-K (kyLDL-K), lipoprotein a [Lp(a)], lipoprotein-bağımlı fosfolipaz A2 (Lp-PLA2), LDL/HDL parçık büyüklüğü ve konsantrasyonu ölçülebilir. Prematür KVH ile ilişkili ailesel lipid bozukluklarında Lp(a) yüksekliği, kombine hiperlipidemi ve dislipidemi görülebilmektedir. Plazma yağ asidi analizi omega-3 yağ asidi alınımını değerlendirmek, saturé ve trans yağ asitlerinde yükseklik olup olmadığını anlamak yönünden fayda sağlar. Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) değerinin 50 mg/dL üzerinde ve/veya LDL-K değerinin 160 mg/dL üzerinde olduğu durumlarda plazma sterol analizi tanıda yardımcı olabilir. Ailesel Kombine Hiperlipidemide yüksek lathosterol, Sitosterolemide çok yüksek β -sitosterol ve Serebrotendinöz Ksantomatozide çok yüksek kolesterol düzeyleri ölçülebilir. Jel elektroforez yöntemiyle HDL parçıklarında apolipoprotein (apo) A-1 ölçümü KVH riskini, HDL fonksiyonunu, apo A-1 eksikliğine bağlı belirgin HDL düşüklüğünü (HDL-C < 20 mg/dL) ve Tangier hastalığını belirlemek için önemlidir. Apo B ölçümü abetalipoproteinemi ve hipobetalipoproteinemi tanısında değerlidir. Lesin kolesterol açıl transferaz (LCAT), hepatic lipaz ve kolesterol ester transfer protein (CETP) eksikliklerini belirlemek için ilgili proteinlerin miktar ve aktivite tayini yapılabilir. Genetik bozukluklardan kaynaklanan dislipidemilerin ve belirgin hipertrigliseridemilerin (> 1,000 mg/dL) kesin tanısı ilgili genlerin yeni nesil DNA dizilimi aracılığı ile analiz edilmesini gerektirir. Bu yöntemle moleküler tanı konabilir ve optimal tedavi stratejisi belirlenebilir.

Anahtar kelimeler: Dislipidemi, kolesterol, trigliserid

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı, Antalya

Laboratory Approach to Dyslipidemia

Mutay Aslan

ABSTRACT

Standard lipid analysis includes measurement of fasting plasma or serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Non-HDL-C (TC-HDL-C) reflects the amount of total atherogenic particles in plasma. The 2017 Turkish Endocrinology and Metabolism Association guidelines for diagnosis and treatment of metabolic lipid disorders indicate that non-HDL-C is a better predictor than LDL-C when determining cardiovascular risk in high TG patients with Diabetes, Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease. Measurement of nonfasting non-HDL-C is useful. When nonfasting non-HDL-C concentrations are greater than 220 mg/dL or triglyceride levels are higher than 500 mg/dL a possible underlying genetic disorder needs to be inquired. Measurement of small dense LDL-C (sdLDL-C), lipoprotein a [Lp(a)], lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), LDL/HDL particle number and concentration can add significant information to the standard lipid profile regarding cardiovascular disease (CVD) risk. Lp(a) increase, combined hyperlipidemia, and dyslipidemia can be seen in familial lipid disorders associated with premature CVD. Plasma fatty acid analysis is beneficial to assess adequacy of omega-3 fatty acid intake and gain information on excess levels of circulating saturated and trans fatty acids. Plasma sterol measurements can be helpful for the diagnosis of diseases associated with very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) levels over 50 mg/dL and/or LDL-C levels above 160 mg/dL. Elevated levels of lathosterol, β -sitosterol and cholesterol can be observed in Familial Combined Hyperlipidemia, Phytosterolemia and Cerebrotendinous Xanthomatosis, respectively. Assessment of apolipoprotein (apo) A-I in HDL particles by gel electrophoresis is important to determine CVD risk, HDL functionality, marked HDL deficiency (HDL-C < 20 mg/dL) due to apoA-I deficiency and Tangier disease. Measurement of apoB is valuable for the diagnosis of abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia. Lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT), hepatic lipase and cholesterol ester transfer protein (CETP) deficiency can be verified by evaluating associated protein levels and activity. Definitive diagnosis of dyslipidemias caused by genetic disorders and causes of markedly elevated triglycerides (> 1,000 mg/dL) requires next generation DNA sequencing of the appropriate and relevant genes. This can provide a molecular diagnosis to formulate optimal therapy strategies.

Keywords: Dyslipidemia, cholesterol, triglyceride.

Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Antalya

Kanserde Lipitler

Hatice Mehtap Kutlu

ABSTRACT

Sfngolipidler, hücre membranlarının, sıvı-mozaik özelliği ve bariyer fonksiyonu açısından yapısal molekülleridir. Bunun yanı sıra, hücre büyümesinde, hücre göçünde ve metastaz gibi prosesleri regüle ederler. Kanser hücrelerinin sinyal dönüştürücü networklerinde seramid ve s ngozin önemli yer tutmaktadır ve üremleri, kemoterapiyi, radyasyon ya da oksidatif stresi indüklemekte ve s ngolipid aracılı hücre ölümü, hücre döngüsünün tutulması gibi, hücreyel olayları gerçekleştirmektedir. Bununla birlikte seramidin metabolik olarak s ngozin-1-P (S1P), s ngomyelin ya da glukozil seramide dönüşümü, an - apoptotik ve prosurvival rolleri de üstlenmesini sağlamaktadır. Son yıllarda kanser tedavisinde neredeyse en önemli enzimler s ngolipid metabolizmasındaki enzimler olup, bu enzimler, klonlanmış ve kullanılmış r. Bu çalışmalar, hastaların klinik olarak tedavisini ve pek çok tümörü de içine alan, teröpa k strateji olarak seramidin katabolize edilmesi ya da s ngozin-1-fosfat (S1P)'in üremini hede emektedir. Çok bulunan s ngolipid olan s ngomyelinini oluşturmaktadır. Bunun yanında, glikolizasyon yoluyla yapısına glikoz, laktoz, galaktoz ve oligosakkaritleri katarak glikos ngolipidlere dönüşür. S ngomyelin ve glikozilseramidin her ikisi de, sırasıyla s ngomyelinaz (SMase) ve glikozidaz enzimleri aracılığıyla seramide degrade olabilir. Eğer seramid s ngomyelinsentezyolağına izlenmezse, seramid enzim aracılığıyla ngozine dönüştürülmektedir. S ngoid tabanlı lipit ailesinin üyeleri olan s ngolipidler kanserin çeşitli aşamalarında etkili olmaktadır. Seramidler, Seramidaz enzimi aracılığıyla da ngozin ve sonrasında S1P'a dönüşerek hücrede proliferasyon arşına neden olmaktadır. S ngomyelin yolu cAMP ve fosfoinositid yolları gibi evrimsel olarak korunmuş, yaygın bir sinyal ile yoludur. Bu yolda ikincil haberci olarak çalışan seramid, ya s ngomyelinaz etkisi ile s ngomyelinlerden üretilir, ya da seramid sentez enzimi tarafından de novo olarak sentezlenir. Seramid aracılı sinyal yolunun, iskemi, insülin direnci, diyabet, aterogenez, sep k şok ve over yetersizliği gibi hastalıklarda önemli bir role sahip olduğu biyokimyasal ve klinik araşrmalarla gösterilmiştir. Obeziteye ve besin fazlalığına bağılı olarak artan serbest yağ asidi, TNF-alfa ve glukokortikoid düzeylerinin, hücre içi lipit metabolitlerini yükselttiği ve bunun sonucunda insülin direncine yol açtığı da bilinmektedir. Seranib-2 ise hücreyel seramidaz akvitesini baskılayan yeni üretilmiş bir moleküldür. Formülü E)-3-(3-(4-methoksifenil)asirilol)-4-fenilguinolin-2(1H)-1'dir. Yapılan literatür taramasında Seranib-2 ile yapılan çok az çalışma görülmektedir. Bunlardan bir tanesinde, Seranib-2'nin insan ovaryum kanseri hücrelerinde (SKOV3) herhangi bir toksik etki yaratmadan seramidaz akvitesini baskıladığı, hücre seramid düzeyini arıdığı, S1P düzeyini azalttığı ve hücrelerin çoğalma baskıladığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada Seranib-2'nin tümör büyümesini azalttığı da gösterilmiştir. Daha önce yapığımız çalışmalarda, Seranib-2'nin fare embriyonik broblast hücre soyu olan NIH/3T3 hücrelerinde canlılığı baskılayıcı, sıçan embriyonik broblast hücre soyu olan 5RP7 hücrelerinde ise yüksek sitotoksik etkisini gözledik. Bir diğer çalışmamızda ise, MCF-7 insan meme kanseri hücre soyunda Seranib-2'nin büyüme inhibisyonu, apoptoz indüksiyonu, morfolojik ve yapısal değişmelere, LNC aP insan prostat kanseri hücre soyunda apoptoz indüksiyonuna fakat DU145 insan prostat kanseri hücre soyunda ise nekroza yol açtığını bulduk. Son 5 yıldır çalışmalarımızda, bir seramidaz inhibitörü olan Seranib-2 bileşimini kullanarak, hem S1P oluşumunu engellemek hem de hücre içinde seramid seviyesinin arşına neden olarak apoptozun indüklenmesini araşrmaktayız. Seranib-2 bileşimini akciğer kanseri hücre soyları olan A549 ve insan normal bronşiyal epidermal hücre soyu olan Beas-2b hücrelerini kullanarak, mortalitesi en yüksek kanserlerden olan akciğer kanseri için yeni bir tedavi seçeneği kazandırmayı hede edik. 16 Mart 2019 tarihinde de Amerika'dan bileşimize patent almış bulunmaktayız. Modern mass spektrometre ve biyoinformasyon çalışmaları, hücrelerin binlerce farklı yapıda lipid molekülü içerdiğini göstermektedir.

12.3. Lipit Araştırmaları Çalıştayı

Seramid analoglarının, seramid yolundaki enzimlerin, enzim inhibitörlerinin ve bunların nano formlarının sentezi ve kullanımı, an kanser terapötikleri için yeni strateji geliştirilmede kullanılabilirliklerini ortaya çıkarılmış r. Önümüzdeki beş yıl içerisinde biyoaktif s ngolipidlerin kanser patogenezi, metastaz ve terapötiklerdeki mekanizmaya yönelik çalışmalarda önemli gelişmeler göstereceğini beklemekteyiz.

Anahtar kelimeler: kanser, lipit, apoptoz, sfngolipit

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Biyoloji
Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı,
Eskişehir

Hatice Mehtap Kutlu

ABSTRACT

Sphingolipids are structural molecules of cell membranes in terms of liquid-mosaic proper es and barrier func on. In addi on, they regulate processes such as cell growth, cell migra on and metastasis. Ceramide and sphingosine play an important role in signal transducer networks of cancer cells and induce produc on, chemotherapy, radia on or oxida ve stress, and perform cellular events such as sphingolipid-mediated cell death, cell cycle reten on. However, the conversion of ceramide to metabolic sphingosin-1-P (S1P), sphingomyelin or glucosyl ceramide also assumes its an -apopto c and pro-survival roles. In recent years, the most important enzymes in the -treatment of cancer are sphingolipid metabolism enzymes, which have been cloned and used. These studies aim at the clinical treatment of pa ents including with many tumors the cataboliza on of ceramide or produc on of sphingosine-1-phosphate (S1P) as a therapeutic strategy. Sphingomyelin is a very common sphingolipid. Moreover, it is converted to glycosngolipids by adding glucose, lactose, galactose and oligosaccharides to the structure by way of glycoliza on. Both sphingomyelin and glycosylceramide can be degraded to ceramide via sphingomyelinase (SMase) and glycosidase enzymes, respectively. If the ceramide does not follow the s ngomyelin synthesis pathway, it is converted to sphingosine by the ceramidase enzyme. Sphingolipids, members of the sphingoid-based lipid family, are e ec ve at various stages of cancer. The ceramides are also converted to sphingosine and S1P by ceramidase enzyme, resul ng in an increase in cell prolifera on. The pathogenesis pathway is an extensively evident signaling pathway, such as the cAMP and phosphoinoside pathways. The ceramide, which acts as a secondary messenger in this pathway, is produced from sphingomyelin by the ac on of sphingomyelinase or is synthesized de novo by the ceramide synthase enzyme. Biochemical and clinical studies have shown that the ceramide-mediated signaling pathway plays an important role in diseases such as ischemia, insulin resistance, diabetes, atherogenesis, septic shock and ovarian failure. It is also known that increased free fatty acid, TNF-alpha and glucocorticoid levels due to obesity and excess nutrients increase the intracellular lipid metabolites and consequently lead to insulin resistance. Ceranib-2 is a newly produced molecule that suppresses cellular ceramidase ac vity. Its formula 3-(3-(4-methoxyphenyl)acryloyl)-4-phenylquinolin-2(1H)-1. There is few number of study with ceranib-2 in the literature. In one of these, ceranib-2 has been shown to suppress ceramidase ac vity, increase cell ceramide level, decrease S1P level and suppress prolifera on of cells without causing any toxic e cts in human ovarian cancer cells (SKOV3). Ceranib-2 was also shown to decrease tumor growth in the same study. In our previous studies, we observed the vigorous suppressive e ect of ceranib-2 in mouse embryonic broblast cell line NIH / 3T3 cells and the high cytotoxic e ect in 5RP7 cells, rat embryonic broblast cell line. In another study, we have found that in MCF-7 human breast cancer cell line, growth inhibi on by ceranib-2 leads to induc on of apoptosis, morphological and structural changes, induc on of apoptosis in LNCaP human prostate cancer cell line, but necrosis of DU145 human prostate cancer cell line were observed. In recent 5 years, we have been inves ga ng the induc on of apoptosis by using ceranib-2 compound, a ceramidase inhibitor, to prevent the forma on of S1P and to increase the level of ceramide in the cell.

By using ceranib-2 compound on A549 lung cancer cell line and Beas-2b cells which are human normal bronchial epidermal cell line, we aimed to give a new treatment op on for lung cancer which has the highest mortality among aggressive cancers. On 16 March 2019, we took out patented for our compound from America. Modern mass spectrometry and bioinformatics studies show that cells contain thousands of different lipid molecules. The synthesis and use of ceramide analogues, enzymes in the ceramide

14 3. Lipit Araştırmaları alıştıyı

pathway, enzyme inhibitors and their nano forms has revealed that they can be used to develop new strategies for an cancer therapeutics. In the next ve years, we expect bioac ve sphingolipids to show significant improvements in cancer pathogenesis, metastasis and therapeutic mechanisms.

Keywords: cancer, lipid, apoptosis, sphingolipid

Department of Biology, Molecular
Biology Department, Eskişehir Technical
University, Eskişehir

Programlanmış Hücre Ölümünün Yeni Bir Mekanizması Olarak Artan Lipit Peroksidasyon ile Ferroptosis İndüklenmesi

Sreeparna Banerjee

ABSTRACT

Hücreler birçoğu oldukça programlı ve keskin yollarla açıklanmış mekanizmalar ile ölürler. Yakın zamanda tanımlanmış hücre ölümünden biri olan ferroptosis demir-bağımlı, hücre içinde lipit peroksidasyonunun birikmesine dayalı olarak gelişir. Non-apoptik bir hücre ölümü olan ferroptosis, daha önceden tanımlanmış olan piroptosis, otofaji gibi hücre ölümünden de farklıdır. Normalde, hücre içinde glutatyon peroksidaz (GPx) gibi reaktif oksijen türlerini indirgeyen antioksidan mekanizmalar bulunur. Yağlar, özellikle hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitleri, Fenton tepesindeki reaksiyonlar aracılığıyla lipit peroksidasyonuna uğrayarak reaktif yağ türlerini oluştururlar. Glutatyon peroksidazların, özellikle GPx4, glutatyonu yardımcı substrat olarak kullanarak bu reaktif yağ türlerine karşı savunma mekanizmasında rol oynadığı gösterilmiştir. GPx4 eksikliği hücreyi ferroptosis aracılığıyla ölüme götürmektedir.

Geçğimiz yıllarda, hücredeki anormal metabolizma hareketlerinin kanser oluşumuna önemli ölçüde yol açtığı kabul gören bir düşünce olmuştur. Kamuoyuna açık ilaç sitotoksitesite veri portalını (CTRP: <https://portals.broadinstitute.org/ctrp>) kullanarak belirli metabolitlerin miktarını, hücrelerin ferroptosis indükleyicilere ve önleyicilere olan direncine veya hassasiyeti ile ilişkilendirdik. Bu sayede, tümörlerin metabolit profili ile hangi hastanın ferroptosis indüklenmesinden fayda sağlayabileceğini öngörülebilir. Ek olarak, CTRP verilerini kullanarak ferroptosis indükleyicilerle olumlu eşleşmeye sahip ve dolayısıyla farklı tümörlerde ferroptosis indüklemek için kullanılacak bir grup FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) - onaylı ilaç tanımlamış bulunuyoruz.

Keywords: ferroptosis, hücre ölümü, lipit peroksidasyonu

Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Bölümü,
Ankara

Induction of Ferroptosis Through Enhanced Lipid Peroxidation as a Novel Mechanism of Programmed Cell Death

Sreeparna Banerjee

ABSTRACT

Cells die in a number of ways, most of which are highly programmed and involves well defined signaling pathways. Ferroptosis is a newly defined iron-dependent mechanism of cell death that results from the accumulation of lipid peroxides in the cell. This cell death process is independent of well-defined cell death pathways such as apoptosis, autophagic cell death or pyroptosis. Normally, cells have endogenous antioxidant pathways such as the glutathione peroxidase (GPX) pathway that can reduce reactive oxygen species that are generated through biochemical processes. Lipids, particularly polyunsaturated fatty acids present in the cell membrane, can undergo peroxidation via the Fenton type reactions resulting in the formation of highly reactive lipid species. Glutathione peroxidases, particularly GPX4 has been implicated in the removal of these reactive lipid species by using GSH as an obligate co-substrate. A lack of GPX4 activity can lead to cell death via ferroptosis.

It has been appreciated in recent years that aberrant metabolism in cells can contribute significantly towards cancer initiation and progression. Using publicly available drug cytotoxicity data (CTRP: <https://portals.broadinstitute.org/ctrp>), we have correlated the abundance of certain metabolites with the resistance or sensitivity of cancer cells towards ferroptosis inducers and inhibitors. Thus, the metabolite profile of tumors can be used to predict which patients may benefit from ferroptosis induction. Additionally, using data from CTRP, we have identified a number of novel FDA approved drugs that exhibit close correlation positive with ferroptosis inducers and can therefore be used to induce ferroptosis in different tumor types.

Keywords: ferroptosis, cell death, lipid peroxidation

Department of Biological Sciences, Middle East
Technical University, Ankara

Wnt/Beta-Katenin Sinyal İletiminin Düzenlenmesinde Plazma Membranı Lipid İçeriğinin Rolü

Güneş Özhan

ABSTRACT

Wnt/beta-*katenin* sinyal iletim (kanonik Wnt sinyal iletim) yolağının başlatılmasında önemli bir adım, kanonik Wnt ligandlarının plazma membranındaki reseptör komplekslerine bağlanmasıdır. Plazma zarı, doymuş lipidlerin, sterollerin ve spesifik lipid bağlanabilir proteinlerin seçici olarak birikmesiyle karakterize edilen, oldukça dinamik zar bölgeleri olan ve geleneksel olarak membran (lipit) rafları olarak adlandırılan, düzenli membran nanobölgelerini içerir. Bu düzenli yapılar, ligand-reseptör etkileşimi ve reseptör kümeleşmesi için geçici kompakt platformlar üretmektedir ve kanonik Wnt sinyal iletiminde içeren sinyal yollarında kritik öneme sahiptir. Son çalışmamız, kanonik Wnt'nin düzenli nanobölgelerdeki reseptör havuzuna seçici bir şekilde bağlandığını ve bu spesifik bağlanmanın aşağı yönlü sinyal iletim akış hızı için gerekli olduğunu göstererek, ilk etapta oluşan plazma membran ortamının kanonik Wnt reseptör etkileşimi üzerindeki etkisini ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, Wnt'nin lipid modifikasyonları ile spesifik membran bölgelerine tercihli bağlanması arasındaki bağlantı hala belirsizdir. Bu çalışmada, kanonik Wnt ligandının plazma membranına bağlanma ve sinyal iletim hızı ve etme kabiliyeti ile lipid modifikasyonunun türü arasındaki ilişki ele alınmaktadır. Çalışmamız, kanonik Wnt ligandının spesifik bir lipid modifikasyonu olan doymuş yağ asidi ile palmitolasyonunun, ligandın reseptör kompleksine düzenli membran bölgelerinde bağlanmasını düzenlenmesindeki rolünü ortaya koymaktadır. Hesaplamalı, biyokimyasal ve biyofiziksel verilerimiz, kanonik Wnt3 ligandının doymuş bir yağ asidi olan palmitik asit ile korunmuş bir serin amino asidinde açıldığını ve bu palmitolasyonun Wnt3'ün salgılanması ve Fz8 reseptörü ile etkileşimi için vazgeçilmez olmakla birlikte, düzenli membran nanobölgelerine yerleşebilmesi ve burada kanonik sinyal iletim için gerekli olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, kanonik Wnt'nin plazma membranına bağlanması esnasında palmitolasyonunun düzenli nanobölgelere hedeflenmesi için kritik bir rolü olduğunu ve ligandın reseptörlere bağlanması ile başlayan sinyal olaylarını kontrol etmek için lipidasyonunun yeterli olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımızın, aday moleküllerin uygun lipid grupları ile modifikasyonunu mümkün kılarak ve bu şekilde onları özellikle anormal Wnt sinyalini engelleyebilecekleri düzenli membran bölgelerine hedefleyerek anksiyozite ilaç gelişiminde önemli katkıda bulunacağına inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Plazma membranı, Wnt/Beta-Katenin, anksiyozite

Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyoloji ve Genom Enstitüsü, Biyoloji ve Sağlık Teknolojileri Anabilim Dalı, İzmir

Understanding The Role Of Membrane Lipid Composition In Regulation Of Wnt/Beta-Catenin Signaling

Güneş zhan

ABSTRACT

A key step underlying ini a on of Wnt/beta-catenin signaling (canonical Wnt signaling) pathway is binding of canonical Wnt ligands to their receptor complexes at the plasma membrane. The plasma membrane contains ordered membrane nanodomains, conven onally referred to as membrane (lipid) ra s, that are highly dynamic membrane regions characterized by the selec ve recruitment of saturated lipids, sterols and speci c lipid-anchored proteins. These ordered structures generate compact transient pla orms for ligand-receptor interac on and receptor clustering, and are cri cal in signal transduc on pathways including the canonical Wnt signaling. Our recent work has unraveled the in uence of the immediate plasma membrane environment on the canonical Wnt–receptor interac on by showing that canonical Wnt selec vely binds to its pool of receptors in the ordered nanodomains and this domain-speci c binding is necessary for downstream signaling ac vity. Nevertheless, the link between lipid modi ca ons of Wnt and its preferen al binding to speci c membrane regions remains elusive. Here we address the type and in uence of the lipid modi ca on on the ability of canonical Wnt ligand in binding the plasma membrane and ac va ng signaling. Our study uncovers the role a speci c lipid modi ca on, palmitoyla on with a saturated fa y acid, of canonical Wnt ligand in regula on of its binding to the receptor complex within the ordered membrane regions. Our computa onal, biochemical and biophysical data together suggest that the canonical Wnt3 ligand is acylated at a conserved serine residue with a saturated fa y acid- palmi c acid-, and that this palmitoyla on, while being dispensable for its secre on and interac on with the Fz8 receptor, is essen al for its par oning into the ordered membrane nanodomains where it ac vates downstream canonical Wnt signaling. These results indicate that palmitoyla on has a cri cal role in determining the ability of canonical Wnt to associate with the plasma membrane via target ng it into ordered nanodomains and that lipida on of the ligand is su cient to control the signaling events downstream of its binding to the receptors. We believe that our results will contribute to an cancer drug development by rendering modi ca on of candidate molecules with proper lipid groups possible and this way target ng them speci cally to the ordered membrane domains where they can inhibit abnormal Wnt signaling.

Keywords: Plasma membrane, Wnt/Beta-Katenin, an cancer

Department of Biomedicine and Health Technologies,
İzmir Interna onal Biomedicine and Genome Ins tute,
Dokuz Eylöl University, İzmir

Natürel Sızma Zeytinyağının Nutrasötik Özellikleri

Dilek Sivri Özay

ABSTRACT

Zeytinyağı zeytin ağacı (*Olea europaea* L.) meyvelerinden sadece fiziksel işlemlerle üretilir ve raf edilmeden tüketilmeye hazırdır. Bu nedenle zeytinyağı, raf nasyon sırasında yüksek sıcaklık ve / veya oksijen nedeniyle, yenilebilir yağların yasal ayrışma ve dönüşüm ürünleri olan trans yağ asitleri, 2-MCPD, 3-MCPD, glisidol ve yağ asit esterleri gibi toksik ısıl işlem kontaminantları içermez. Beslenme değeri yüksek, eşsiz tada, aromaya ve renge sahip doğal bir üründür. Zeytin çeşidi, yetiştiği bölge, ve iklim ve agronomik koşullar, hasat zamanı, hasat yöntemi ve ekstraksiyon, paketleme ve depolama koşulları gibi teknolojik işlemler zeytinyağının kimyasal bileşimi üzerinde kritik etkiye sahiptir. Biyoyararlılık, yemek pişirmeye uygunluk, kozmetik veya farmasötik ürünlerde kullanım açısından farklı özelliklere sahip zeytinyağı çeşitleri vardır. Natürel sızma zeytinyağı en yüksek kalitede zeytinyağının taze suyudur. Serbest asitliği olan, 100 gramda 0.8 gramdan fazla olmayan (serbest oleik asit olarak ifade edilir) ve duyu kusur olmayan doğal bir zeytinyağıdır.

Natürel sızma zeytinyağı, sağlıklı bir uzun yaşamın sırrı olarak bilinen "Geleneksel Akdeniz Diyeti"nin temel unsurudur. Kanıta dayalı çoklu sistemli değerlendirmeler ve meta-analizleri, zeytinyağı tüketimi ile düşük ölüm riski, kardiyovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet arasında bir bağlanıldığını göstermektedir. Zeytinyağının bu faydalı etkileri majör (sabunlaşan) ve minör (sabunlaşmayan) bileşenlerine atfedilmektedir. Zeytinyağının ana bileşenleri, bileşiminin % 98'inden fazlasını oluşturan yağ asitleridir. Bunlar esas olarak oleik asit (toplam yağ asitlerinin % 55'i % 55'i) gibi tekli doymamış yağ asitleri (MUFA'lar), linoleik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve stearik veya palmik asit gibi doymuş yağ asitleri (SFA'lar)dır. Bir zeytinyağının toplam içeriğinin % 1 ila % 2'sini oluşturan minör bileşenler ise ikiye ayrılır: (1) alifatik ve terpenoid alkol, steroller, skualen, uçucu bileşikler, tokoferoller, karotenler, E ve K vitaminleri (2) polar fraksiyon fenolik bileşikler. Oleuropein, zeytinyağı için tipik bir bileşen olup fenolik içeriğinin yaklaşık % 80'ini oluşturur. Polifenollerden oleokantal, ibuprofene benzer anestetik aktiviteye sahip olup, zeytinyağının acılık ve yakıcılığından sorumludur. Oleacein olarak bilinen dekarboksimeleoleuropein aglikonun aldehid formu, oleokantale benzer aktiviteye sahip olup özellikle anjiyotensin II reseptörünü inhibe eder. Oleacein, hidroksirosolenden daha güçlü anjiyotensin II reseptörüne de sahiptir. Diğer önemli fenolik bileşikler fenolik alkol (oleuropein türevleri olan hidroksirosol ve rosol), avonoidler, lignanlar ve sekoiridoidlerdir. Son zamanlarda, oleuropein ve ligstrosid aglikon bileşikler olan oleokoronal ve oleomisyonol olarak adlandırılan iki yeni fenolik bileşik izole edilmiş ve tanımlanmıştır.

Fenolik bileşikler temel olarak zeytinyağının duyu özellikler, sağlığı teşvik edici özellikleri, anjiyotensin II reseptörüne ve raf ömründen sorumlu bileşiklerdir.

Anahtar kelimeler: zeytinyağı, yağ asitleri, nutrasötik özellikler

Hacettepe Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü,
Ankara

Nutraceutical Properties of Extra Virgin Olive Oil

Dilek Sivri zay

ABSTRACT

Olive oil is produced from olive tree (*Olea europaea* L.) fruits using only physical processes and is ready to consume without refining processes. Therefore olive oil does not contain toxic heat treatment contaminants such as trans fatty acids, 2-MCPD, 3-MCPD, glycidol and their fatty acid esters) which are structural decomposition and transformation products of edible oils due to high temperature and/or oxygen during refining. It is a natural product which has a high nutritional value, unique taste, aroma and color. Olive cultivar, growing area, climate and agronomic conditions, harvest time, harvesting methods of olives and technological processes such as extraction, packing and storage conditions have critical influence on the olive oil chemical composition.

There are various grades of olive oil, each having distinct properties in terms of bioavailability, suitability for cooking, use in cosmetic or pharmaceutical products. Extra virgin olive oil (EVOO) is the highest grade of the olive fresh juice. It has a free acidity of no more than 0.8 grams per 100 grams (expressed as free oleic acid) and no sensory defects.

Extra virgin olive oil (EVOO) is the key elements of the "Traditional Mediterranean Diet" which is known as a secret to a healthy long life. Evidence based multiple systematic reviews and meta-analysis show that a link between olive oil consumption and a lower risk of mortality, cardiovascular disease, coronary heart disease, myocardial infarction, overall cancer incidence, neurodegenerative diseases and diabetes. These beneficial effects of olive oil have been attributed to its major and minor components. The major components (saponifiable) of olive oil are fatty acids that represent more than 98% of its composition. They are mainly monounsaturated fatty acids (MUFAs) such as oleic acid (55%–85% of the total fatty acids), although olive oil also contains polyunsaturated fatty acids (PUFAs) such as linoleic acid and saturated fatty acids (SFAs) like stearic or palmitic acids. Among the minor components (unsaponifiable) that constitute from 1% to 2% of total content of an olive oil there are two types: (1) aliphatic and triterpene alcohols, sterols, hydrocarbons such as squalene, volatile compounds, tocopherols, carotenes, vitamins E and K; (2) the polar fraction that includes the phenolic compounds. A key olive oil polyphenol is oleuropein, which accounts for approximately 80% of olive oil phenolic content. One of the polyphenols is the oleocanthal which has an inflammatory activity like ibuprofen and is responsible for the burning pungent sensation. The dialdehydic form of decarboxymethyl oleuropein aglycone, known as oleacein, has shown activities similar to those of oleocanthal and has displayed significant breast cancer properties. Oleacein has, also, potent antioxidant activities, even better than those of hydroxytyrosol. Other important phenolic compounds are phenolic alcohols (hydroxytyrosol and tyroxol generated from oleuropein), flavonoids, lignans, and secoiridoids. Recently two new phenolic compounds named as olivokoronol and oleomissional belonging to the oleuropein and ligstroside aglycon family have been isolated and described. Phenolic compounds are mainly responsible for sensory properties, health promoting properties, antioxidant activity and shelf life of olive oil.

Keywords: olive oil, fatty acids, nutraceutical properties

Department of Food Engineering, Hacettepe University,
Ankara

Lipazların Endüstriyel Uygulamaları

Gülay BAYRAMOĞLU

ABSTRACT

Triaçilgliserol açilhidrolaz olarak da bilinen lipazlar (EC 3.1.1.3), karboksilik ester bağları üzerinde etki ederek yağları yağ asitleri ve gliserole hidrolize eden hidrolaz enzimlerinin bir üyesidir. Lipazların özgül biyodönüşüm reaksiyonlarını gerçekleştirmeye yeteneğine sahip olması, bu enzimin, endüstride, bir çok ürünün işlenerek daha faydalı ve yararlı ürün haline getirmesi için sıklıkla kullanılmasını da beraberinde getirmiştir. En önemli endüstriyel uygulamalar, gıda, kağıt, deterjan ve ilaç sektörleridir. Peynirlerin olgunlaşmasını, çeşitli aroma k maddelerin sentezi ve yüksek seviyelerde doymamış yağ asitlerinin elde edilmesi gıda endüstrisindeki uygulamaların başlıca örnekleridir (1-4). Bunların dışında, yağ asitlerinden metil-esterlerinin üretimi (biyodizel), günümüzde en son ve sıkça bahsedilen uygulamasıdır.

Mikrobiyal lipazlar genellikle daha kısa sürede üretimleri nedeniyle, endüstride yüksek cari değere ve uygulamalara sahiptir. İlave olarak, fermentasyon teknolojilerindeki gelişmeler ile daha da geliştirilmiş olan toplu üretim kolaylığı ve genellikle çevresel olarak manipülasyon kolaylığı lipazların mikroorganizmalardan elde edilmesini kolaylaştırmıştır. Bununla birlikte, diğer birçok enzim gibi, lipazlar da kısa ömürleri nedeniyle endüstriyel uygulamalarda sınırlı kullanıma sahiptir. Bu nedenle, lipazların kararlılıklarının artırılması, büyük ölçekli biyoteknolojik işlemlerde kullanımı için oldukça önem arz etmektedir. Lipazların endüstriyel olarak kullanılabilirliğini artırmak için lipazlar çeşitli destekler üzerine immobilize edilmiştir. Genel olarak enzimin stabilitesinin ve yeniden kullanılabilirliğinin artırılarak maliyetin düşürülmesi amacı doğrultusunda, sentetik polimerik boncuklar, tekstil lifleri, polipropilen lifler, kitosan, aljinatlar, kil mineralleri ve silika parçacıkları gibi destekler immobilizasyon için kullanılmıştır. Suda çözünmeyen destekler, transesterifikasyon yolu ile biyo-dizel elde edilme reaksiyonları sırasında da kullanılmaktadır. Zira, susuz ortamda, lipaz molekülleri çözünmez ve agrega formundadır. Bu nedenle aktif siteleri azalmaktadır. Bununla birlikte, katı destekler üzerinde immobilizasyon, enzime katı trans-esterifikasyon reaksiyonu için yüzey alanını artırarak reaksiyon ortamında biyokatalizörün homojen dağılımını sağlamakta ve biyokatalizörün başarı ile kullanımı sağlamaktadır (2).

Anahtar Kelimeler: Lipazlar, endüstriyel uygulamaları, trans-esterifikasyon

1. Wu Liu, Menggang Li, Yunjun Yan, 2017, Sci Rep, 7, 15711.
2. Bayramoglu G, Akbulut A, Ozalp VC, Arica MY, Chem Eng Res Des, 2015, 95, 12.
3. Karagoz B, Bayramoglu G, Altıntaş B, Bıçak N, Arica MY, Ind Eng Chem Res, 2010, 49(20), 9655.
4. Bayramoglu G, Hazer B, Altıntaş B, Arica MY, Process Biochem, 2011, 46,(1), 372.

Gazi Üniversitesi, Biyokimyasal İşlemler ve Biyomateryal Araştırma Laboratuvarı, Ankara
Gazi Üniversitesi, Kimya Bölümü, Ankara

Industrial Applications of Lipases

Glay BAYRAMOĞLU

ABSTRACT

Lipases (triacylglycerol acylhydrolase, EC 3.1.1.3), also known as triacylglycerol acylhydrolase, are part of the family of hydrolases that act on carboxylic ester bonds, and completely hydrolyze triglycerides into fatty acids and glycerol. The ability of lipases to perform specific reactions of biotransformation makes these enzymes a useful tool used in many products and processes, the most significant industrial applications being mainly in the food, paper, detergent and pharmaceutical sectors. The maturation of cheeses, the synthesis of aromas, and the production of lipids with high levels of unsaturated fatty acids are examples of the application in food industry (1-4). The production of methyl-esters of fatty acids (biodiesel) is the most recent and mentioned application nowadays.

Microbial lipases usually have the most commercial value and applications in industries due to their shorter generation time; ease of bulk production, which is further enhanced with advancement in fermentation technologies; and ease of manipulation, either genetically or environmentally. However, like many other enzymes, lipases have limited use in industrial applications due to their short lifetimes. For this reason, the improvement of the stability of lipases is crucial for their use in large-scale biotechnological processes. The lipases have been immobilized on various supports such as synthetic polymeric beads, textile membranes, polypropylene films, chitosan, alginates, clay minerals and silica particles due to improve the industrial usability of lipases because immobilization of the enzyme on insoluble support can provide stability, lower cost, and reusability. Water-insoluble supports have been the requirement during transesterification reactions, especially when the media is predominantly non-aqueous.

In non-aqueous medium, lipase molecules are in the form of insoluble aggregate and therefore their activities are reduced. However, immobilization on solid supports provides uniform distribution of biocatalyst in the reaction medium by increasing surface area for enzymatic transesterification reaction (2).

Keywords: Lipases, industrial applications, transesterification

1. Wu Liu, Menggang Li, Yunjun Yan, 2017, *Sci Rep*, 7, 15711.

2. Bayramoglu G, Akbulut A, Ozalp VC, Arica MY, *Chem Eng Res Des*, 2015, 95, 12.

3. Karagoz B, Bayramoglu G, Altintas B, Bıcak N, Arica MY, *Ind Eng Chem Res*, 2010, 49(20), 9655. 4. Bayramoglu G, Hazer B, Altintas B, Arica MY, *Process Biochem*, 2011, 46,(1), 372.

Biochemical Processing and Biomaterial Research Laboratory, Gazi University, Ankara Department of Chemistry, Gazi University, 06500 Teknikokullar, Ankara

Farklı Maruziyet Gruplarında Nonenzimatik Olarak Oluşan Oksisterollerin Değerlendirilmesi

Suna Sabuncuoğlu

ABSTRACT

Oksisteroller, kolesterol molekülünün oksidasyonu sonucu oluşan metabolitler olup, enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla meydana gelmektedir. Enzimatik olmayan (oto-oksidasyon) yollarla oluşan oksisterol türevlerinin özellikle patolojik pek çok durum ile ilişkisi gösterilmiştir ve bu nedenle biyobelirteç olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir. Lipidomik araştırmaları toksikologların önemli rol oynadığı çalışma alanlarından biridir. Hücre toksik bir maddeye maruz kaldığında cevabı transkripsiyon, translasyon, enzim aktivitesi ve lipid kompozisyonu düzeyinde ortaya çıkmaktadır. Global lipidomik yaklaşımlarının kullanılması ile oksisteroller, hedef yaklaşımların teşvik edecek şekilde yeterince temsil edilmemektedir. Söz konusu çalışmada, silikozis ve kurşun maruziyet alan kişilerde oto-oksidasyon ile oluşan oksisterol düzeylerinin (7-ketokolesterol, 3β, 5α, 6β trihidroksi kolestan) değerlendirilmesi; bir silikozis metaboliti olan sngozin-1-fosfat (S1P) düzeylerinin tespit edilmesi ve farklı parametrelerle çalışmanın desteklenerek lipid dekompozisyonunun bu maruziyetlerde rolünün ortaya konması hedeflenmiştir. Yapılan çalışmada, silikozis hastalarında otooksidasyonla oluşan oksisterol türevlerinden 7-ketokolesterol, 3β, 5α, 6β trihidroksi kolestan ile lipid peroksidasyonunun önemli belirteçleri olan malondialdehit, F2-izoprostan ve hidroksinonenal ile S1P düzeyleri ölçülmüş kontrole kıyasla düzeylerin anlamlı düzeyde farklı olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Pb maruziyet alan işçilerde de oksisterol düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği ve şelasyon tedavisiyle tekrar normale döndüğü görülmüştür. S1-P düzeylerinin ise her iki maruziyet grubunda da kontrole kıyasla düşük olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar, her iki maruziyet grubunda da lipid metabolizmasının etkilendiğini ve oksidatif lipid hasarının tetiklendiğini, kolesterol oksidasyonunun bu maruziyet gruplarında da önemli bir belirteç olarak kullanılabilirliğini göstermiştir. Maruziyetlerdeki toksisitede oksisterollerin rolünü anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: kolesterol oksidasyonu, oksisterol, toksisite, silikozis

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Evaluation of Nonenzymatic Oxysterol Levels in Different Exposure Groups

Suna Sabuncuoğlu

ABSTRACT

Oxysterols consist of the oxidation of cholesterol. Oxysterols take place two different routes, enzymatic and non-enzymatic. Oxysterol derivatives that form with non-enzymatic (auto-oxidation) pathway have been shown to be associated with many pathological conditions and for this reason it can be used as a biomarker. Lipidomic researches are one of the important and understudied area in which toxicologists can play an important role. When a cell is exposed to a toxic agent or a nontoxic mediator, responses are observed in transcription, translation, enzyme activity, and lipid composition. Using global lipidomics approaches oxysterols are underrepresented encouraging the development of targeted approaches. The aim of present study, is to evaluate auto-oxidative oxysterol levels in silicosis patients and Pb exposed groups; determination of sphingosine-1-phosphate (S1P) levels which is a sphingolipid metabolite and to indicate the role of lipid decomposition in these exposures by supporting the study with different parameters. In the study, 7-ketocholesterol, 3 β , 5 α , 6 β trihydroxy cholestane and lipid peroxidation (malondialdehyde, F2-isoprostane and hydroxynonenal) parameters and S1P levels were measured and the results were found statistically different in silicosis patients compare to control. Similarly, it was observed that oxysterol levels with Pb exposed group increased significantly and returned to normal with chelation treatment. S1-P levels were found to be low in both exposed groups compared to control. The results showed that lipid metabolism was affected in both exposure groups and oxidative lipid damage was triggered and cholesterol oxidation could be used as an important marker in these exposure groups. Further studies are needed to understand the role of oxysterols in toxicity of different exposure status.

Keywords: cholesterol oxidation, oxysterol, toxicity, silicosis

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasöklük Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Orak Hücreli Anemide Lipit Metabolizmasındaki Değişimler

Yeşim Er Öztaş

ABSTRACT

Orak hücreli anemi ya da orak hücre hastalığı (OHH) eritrosit proteinlerinin %95'ini oluşturan hemoglobindeki (Hb) gene k bir bozukluğa bağlı ortaya çıkan; anemi, vazooklüzyon ve in amasyonla karakterize kronik bir hastalık r. OHH olan çocuklarda morbidite ve mortalite oranları yüksek r.

OHH olan bireylerde özellikle serum lipitlerinde ve lipoproteinlerinde ve ayrıca eritrosit membranı lipitlerinde çeşitli değişimler gösterilmiş r. Kendi çalışmalarımıza ait OHH' de gözlemediğimiz kolesterol, trigliserit, apolipoprotein, s ngozin-1-fosfat düzeyleri ve lipoprotein elektroforez sonuçları ve literatürdeki önemli çalışmalar özetlenecek r.

OHH' de lipit ve lipoprotein bozukluklarının, hastalık seyrinde önemli olan 3 patolojik süreç olan anemi, in amasyon ve oksida f streslen etkilendiğini düşünülmektedir.

Orak eritrositler dolaşımında yaklaşık on gün kalır, bunun en önemli nedeni artmış hemolizdir. Ayrıca çoğu hastada görülen hipersplenizm nedeniyle dolaşımdaki eritrosit sayısı azalmış ve anemi ortaya çıkmış olabilir. OHH' de demir eksikliği, hemoliz, kronik in amasyon ve hipersplenizm kronik aneminin nedenleri arasındadır. Eritrosit yapımının aşırı uyarılması, stres eritropoezi adı verilen bir duruma yol açar. Yeni eritrosit yapımı sırasında membran kolesterolü plazma lipoproteinlerindeki kolesterol havuzundan sağlanır. OHH' da gözlenen serum kolesterol düzeylerinin düşüklüğünün uyarılmış eritropoeze bağlı olduğu iddia edilmiş r.

Orak Hb' in yapısı kararsızdır; MetHb oluşumu, hem salınımı ve radikal üre mi artmış r. Orak eritrositlerde hemoglobin denatürasyonu sonucu serbestleşen 'hem', hücre zarındaki yağ asitlerini okside ederken, hücreyi oksidasyondan koruyan bazı enzimleri inhibe ederek, heksoz monofosfat yolu ak vitesi ve glutatyon içeriğini azaltmış r. OHH' deki damar kayıcı krizler sonucu gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı da serbest radikal oluşumunu te klemektedir. Bir çalışmamızda lipit peroksidasyonu ürünü MDA' nın hemoliza aki düzeyi ile plazma kolesterol düzeyleri arasında nega f korelasyon olduğu görülmüş ve bu sonuç oksida f stresin lipit dengesini bozabileceğini düşündürmüştür. Bir başka çalışmamızda OHH'de kolesterol oksidasyonu ürünü (oksisterol) olan 7-ketokolesterol düzeyinin ar ğını saptadık. Kolesterol oksidasyonunun da direk veya indirek yollarla hipokolesterolemiye katkısı olabilir.

OHH' deki damar patolojisi, uzun yıllar sadece Hb polimerizasyonuna bağlanmışsa da yeni çalışmalar, endotel hasarı ve buna bağlı gelişen 'in amasyonun' da vazooklüzyon gelişiminde önemli olduğunu göstermiş r. Stabil durumdaki OHH olan bireylerin lökositlerinde gen ekspresyon pro linin incelenmesi sonucu, yoğun bir in amatuvar cevap varlığı gösterilmiş r. OHH' de kontrole göre artmış trigliserit düzeylerinin kronik in amasyonun bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Yeni gelişen lipidomik yöntemlerin kullanılması ile OHH patogenezinde önemli olan lipit bozukluklarının daha ayrınlı olarak incelenmesi ve hastalık izleminde değerli olabilecek yeni biyobelirteçlerin bulunması mümkün olacak r.

Anahtar kelimeler: orak hücre, kolesterol, trigliserit, 7-ketokolesterol, s ngozin-1-P

Hace epe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Alterations of Lipid Metabolism in Sickle Cell Disease

Yeşim Er ztaş

ABSTRACT

Sickle cell anemia or sickle cell disease (SCD) occurs due to a gene c altera on in hemoglobin (Hb) which cons tutes 95% of erythrocyte proteins. It is a chronic disease characterized by anemia, vaso-occlusion and in amma on. The morbidity and mortality rates in children with SCD are high. Various altera ons in lipids and lipoproteins, as well as erythrocyte membrane lipids, have been shown in individuals with SCD. The results concerning cholesterol, triglyceride, apolipoprotein, sphingosine-1-phosphate levels and lipoprotein electrophoresis from our group and from important studies in the literature will be summarized in this talk.

Lipid and lipoprotein disorders in SCD are suggested to be a ected by 3 pathological processes; anemia, in amma on and oxida ve stress. The sickle erythrocytes remain in the circula on for about ten days, the most important reason being increased hemolysis. In addi on, due to hypersplenism seen in most pa ents, the number of circula ng erythrocytes may be decreased and anemia may have occurred. Iron de ciency, hemolysis, chronic in amma on and hypersplenism are among the causes of chronic anemia in SCD. Excessive s mula on of erythrocyte produc on leads to a condi on called stress erythropoiesis. During the produc on of new erythrocytes, membrane cholesterol is obtained from the cholesterol pool in plasma lipoproteins. The low serum cholesterol levels observed in SCD have been claimed to be due to induced erythropoiesis.

The structure of sickle Hb is unstable. MetHb forma on, heme release and radical produc on are increased. Free heme produced as a result of Hb denatura on in sickle erythrocytes reduced the content of hexose monophosphate pathway ac vity and glutathione by oxidizing some enzymes that protect the cell from oxida on while oxidizing the fa y acids in the cell membrane. Ischemia-reperfusion injury caused by vaso- occlusive a acks in SCD also triggers free radical forma on. In one study, we found a nega ve correla on between the levels of plasma cholesterol and lipid peroxida on product MDA in the hemolysate, sugges ng that oxida ve stress may impair lipid balance. In another study, we found that the level of 7-ketocolesterol, which is the product of cholesterol oxida on (oxysterol) increased in SCD. Cholesterol oxida on may also contribute to hypocholesterolemia by direct or indirect routes.

Although vascular pathology in SCD has been a ributed to Hb polymeriza on for many years, new studies have shown that endothelial damage and related in amma on are important in the development of vaso-occlusion. The examina on of the gene expression pro le in leukocytes of individuals with stable SCD demonstrated the presence of an intense in ammatory response. Increased triglyceride levels in SCD were thought to be the result of chronic in amma on.

New lipidomic techniques will make it possible to inves gate the lipid altera ons which are important in the pathogenesis of SCD and to nd new biomarkers which may be valuable in the follow-up of the disease.

Key words: sickle cell, cholesterol, 7-ketocolesterol, sphingosine-1-P

Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara

Poster Bildiri Özetleri

Obezite Tanısıyla Takip Edilen Pedyatrik Hastalarda Dislipidemi Prevalansı

Dilara Bal Topu1, Yeşim ztaş2

ABSTRACT

Amaç: Obezite önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ye şkinlerde ölüm ve morbiditenin birincil sebebi olan kardiyovasküler hastalıkların önemli sebeplerindedir. Dislipidemi ise kardiyovasküler hastalık gelişimini hazırlayan en önemli faktördür. Kardiyovasküler hastalık semptomları genelde erişkin yaşlarda ortaya çıksa da, dislipidemiye bağlı ateroskleroz değişiklikler erken yaşlarda olmaktadır. Çocuklarda obezite görülme sıklığı son yıllarda artmakta ancak, bu alanda yapılan araştırmalar yetersizdir. Obez çocuklardaki dislipidemi prevalansını araştırmak amacıyla obezite takibi yapılan ocuk hastaların lipit profilleri incelendi.

Yöntem: Patnos Devlet Hastanesi biyokimya laboratuvarında, son 1 yılda obezite tanısıyla takibi yapılan 7-18 yaş aralığındaki hastaların serum lipit profilleri retrospektif olarak araştırıldı. Kolesterol düzeyleri Roche Cobas c 501 otoanalizöründe kolorimetrik olarak lld, LDL kolesterol ise Friedewald formülü ile hesaplandı. TEDM klavuzuna göre dislipidemi, total kolesterol $200 \geq \text{mg/dL}$, LDL kolesterol $\geq 130 \text{ mg/dL}$, HDL kolesterol $< 40 \text{ mg/dL}$ ve trigliserit $\geq 130 \text{ mg/dL}$ durumlarından bir veya fazlasının varlığı olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $12,7 \pm 3$ idi. 50 hastanın %48'inde en az bir dislipidemi kriteri mevcuttu. Hastaların %4'ünde total kolesterol yüksekliği, %2'sinde LDL kolesterol yüksekliği mevcut iken, %22'sinde düşük HDL kolesterolü, %32'sinde yüksek trigliserit düzeyi, %10'unda ise yüksek trigliserit ile düşük HDL düzeyleri birlikte saptandı.

Sonuç: Çalışma grubumuzda dislipidemi prevalansı %48 olarak bulundu. Farklı popülasyonlarda yapılmış dislipidemi prevalansı %10.7-69.9 arasında değişmekte iken, ülkemizde yapılan araştırmalarla benzer sonuçlar saptadık. Değişiklikler farklı diyet alışkanlıkları veya etnik kökene bağlı olabilir. Grubumuzda dislipidemi en fazla hipertrigliseridemi ile karakterizeydi. Trigliserit yüksekliği, ateroskleroz oluşumunda bağımsız risk faktörüdür. Çocukluk ağı obezitesi ileride dislipidemiye bağlı komplikasyonlara yol açabilmesi ve önlenebilir olması nedeniyle özel bir ilgiyi hak etmektedir. Bu hastalarda uygun beslenme ile ziksel aktiviteyi arttırmak hedeflenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Dislipidemi, Kolesterol, Kardiyovasküler Hastalık Riski

[1] Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2015;7:228-34.

1Patnos Devlet Hastanesi, Klinik Biyokimya, Ağrı, Türkiye

2Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dyslipidemia Prevalance in Pediatric Patients Under Follow up with Obesity Diagnosis

Dilara Bal Topçu¹, Yeşim Öztaş²

ABSTRACT

Objec ve: Obesity is an important public health problem. It is one of the important causes of cardiovascular diseases, which are the primary cause of death and morbidity in adults. Dyslipidemia is the most important factor in the development of cardiovascular disease. Although the symptoms of cardiovascular disease usually occur in adults, atherosclerotic changes due to dyslipidemia occur at an early age. The prevalence of obesity in children has increased in recent years, however research in this area is insufficient. Lipid profiles of children who had obesity follow-up were investigated in order to investigate the prevalence of dyslipidemia in obese children.

Methods: Serum lipid profiles determined in the biochemical laboratory of Patnos State Hospital from patients aged 7-18 years were investigated retrospectively. Cholesterol levels were measured colorimetrically in Roche Cobas c 501 autoanalyzer and LDL cholesterol was calculated by Friedewald formula. According to the TEDM guideline, dyslipidemia, total cholesterol $200 \geq \text{mg} / \text{dL}$, LDL cholesterol $\geq 130 \text{ mg} / \text{dL}$, HDL cholesterol $< 40 \text{ mg} / \text{dL}$ and triglyceride $\geq 130 \text{ mg} / \text{dL}$ are defined as the presence of one or more conditions.

Results: The mean age of the patients was 12.7 ± 3 years. At least one dyslipidemia criterion was present in 48% of 50 patients. While 4% of the patients had total cholesterol, 2% had high LDL cholesterol levels, 22% had low HDL cholesterol, 32% had high triglyceride levels and 10% had high triglycerides with low HDL levels.

Conclusion: The prevalence of dyslipidemia was 48% in our study group. While the prevalence of dyslipidemia in different populations ranged from 10.7-69.9%, we found similar results in our group. Changes may be due to different dietary habits or ethnic backgrounds. In our group, dyslipidemia was characterized by hypertriglyceridemia. Elevated triglyceride level is an independent risk factor for atherosclerosis. Childhood obesity deserves special attention because it can lead to complications due to dyslipidemia in the future. Increasing physical activity with proper diet should be targeted in these patients.

Keywords: Obesity, Dyslipidemia, Cholesterol, Cardiovascular Disease Risk

[1] Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7:228-34.

¹ Clinical Biochemistry, Patnos State Hospital, Ağrı

² Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara

Hastalıkta ve Sağlıkta Wnt Sinyal İletimi

Yagmur Azbazdar^{1,2}, Gunes Özhan^{1,2}

ABSTRACT

Amaç: Wnt sinyali ile membran yolları arasında en iyi karakterize edilmiş olanı Wnt/ β -katenin yolağıdır. Yolda gerçekleşen sitoplazmik olaylar büyük oranda açığa çıkarılmış, fakat Wnt-reseptör kompleksinin oluştuğu nano-evre ve bu çevrenin sinyali ile membran ak vasyonundaki rolü mekanizma düzeyinde henüz yeterince aydınlanmamıştır.

nceki alışmamızda Wnt-reseptör kompleksinin membrandaki düzenli nano-bölgelerde oluştuğu hipotezinden yola çıkılarak bu bölgedeki lipid yapılarının bozulmasıyla sinyali ak vitesinin azaldığını göstermiştir (Sezgin ve Azbazdar vd., FEBS Journal, 2017). Bu çalışmada ise kanserli hücrelerde kompleksin oluştuğu nano-evre araştırılmaktadır. Hipotezimiz, kanser hücrelerinde Wnt reseptör kompleksinin oluştuğu nano-çevrede lipid bileşenlerinin sinyali yolağı ak vitesi için kritik olduğudur. Bu kapsamda dünyada görülme sıklığı kanser lemleri içerisinde üçüncü sırada yer alan ve anormal Wnt sinyali ak vitesine sahip hepatoselüler karsinom (HCC) hücre hatlarından yararlanılacaktır.

Çalışmanın amacı, Wnt-reseptör kompleksinin oluştuğu nano-çevrenin lipid içeriğini membran lipidom profillemesiyle karakterize ederek sağlıkta ve hastalıkta Wnt/ β -katenin sinyali ak vasyonunun kontrol edilmesindeki rolünü belirlemektir. Çalışmamızın kanser hücrelerinin membran yapıları göz önünde bulundurularak teraptk amaçlarla spesifik olarak hedeflenebilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, Wnt/ β -katenin yolağı bileşenlerinde farklı mutasyonlara sahip çeşitli HCC hücre hatları kullanılmaktadır. Wnt sinyali yolağı ak vitesi, düzenli membran bölgelerinin spesifik inhibitörler ile inhibisyonu sonrasında, raportör gen ifadesinin lusiferaz ak vitesiyle belirlenmektedir. Dev plazma zarı vezikülleri izolasyonu sonrası elde edilecek olan HCC hücre hatlarına ait membran örneklerinin lipid profilleri shotgun lipidomik tekniğiyle belirlenecek ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak analiz edilecektir.

Bulgular: Sonuçlar, farklı HCC hatlarının lipid inhibisyonuna birbirlerinden farklı tepkiler verdiğini göstermektedir. En yüksek etki kolesterolün plazma membranından uzaklaştırıldığı koşullarda elde edilmiştir.

Sonuçlar: Wnt sinyali ile mi çeşitli HCC kanser hücre hatlarında farklı düzeylerde ak vite göstermektedir. Bu hücrelerin çeşitli membran lipidlerinin inhibisyonlarına verdikleri farklı tepkiler, membran lipid içeriklerinin aynı kanserin farklı türlerinde bile birbirlerinden ne kadar farklı olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Bu farklılıkların, hücrelerin ayrıntılı lipidom analizleri yapılarak ortaya çıkarılmasıyla Wnt-ilişkili kanserlerin hedeflenmiş tedavi seçeneklerine önemli katkılar sağlayacağımıza inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Wnt/ β -katenin sinyali, düzenli membran bölgeleri, lipidomik, dev plazma zarı vezikülleri (Giant Plasma Membrane Vesicles-GPMV), hepatoselüler karsinom (HCC)

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyoloji ve Genom Es ts, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Kampüsü, İzmir, 35340 Balcova, Türkiye
² İzmir Biyoloji ve Genom Merkezi, Dokuz Eyll Üniversitesi Sağlık Kampüsü, İzmir, 35340 Balcova, Türkiye

Wnt Signaling in Health and Disease

Yagmur Azbazdar^{1,2}, Günes Özhan^{1,2}

ABSTRACT

Objectives: Wnt/ β -catenin signaling is the most well-characterized Wnt pathway. While cytoplasmic events have been largely revealed, little is known about the mechanistic role of nano-environment where Wnt-receptor complex forms.

Our previous study show that Wnt-receptor complex is formed in ordered nanodomains of plasma membrane and signaling activity decreases in response to inhibition of lipid structures preferring these domains. Here, we investigate nano-environment of this complex in cancer cells. Our hypothesis is that lipid components in this nano-environment are critical for signaling activity in cancer. So, we will focus on hepatocellular carcinoma (HCC), the third cause of cancer deaths in the World, cell lines with abnormal Wnt signaling activity.

The aim is to characterize the lipid content of nano-environment of Wnt-receptor complex by membrane lipidomics. Thus reveal to role of this content in activation of Wnt/ β -catenin signaling in health and disease. Considering specific membrane structures of cancer cells, our study will contribute to specific targeting of cancer cells for therapeutic purposes,

Materials and Methods: In this study, various HCC cell lines carrying different mutations in Wnt/ β -catenin pathway components were used. Following inhibition of ordered membrane nanodomains, Wnt signaling activity is determined measuring luciferase activity of reporter gene expression. Membrane samples of HCC cell lines obtained via isolation of giant plasma membrane vesicles will be analyzed for their lipid profiles using shotgun lipidomics and compared with healthy controls.

RESULTS: Our results show that different HCC lines respond differently to lipid inhibitors. The strongest effect was obtained when cholesterol was removed from plasma membrane.

Conclusion: Wnt signaling activity varies in HCC cells. These cells respond differently to inhibition of membrane lipids reveal how membrane lipid contents may differ from each other even in different subtypes of same cancer. We believe that characterization of differences by detailed lipidome analysis will significantly contribute to targeted treatment options of Wnt-associated cancers.

Key words: Wnt/ β -catenin signaling, ordered membrane domains, lipidomics, giant plasma membrane vesicles (GPMV), hepatocellular carcinoma (HCC)

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyop ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Kampüsü, İzmir, 35340 Balçova, Türkiye
² İzmir Biyop ve Genom Merkezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Kampüsü, İzmir, 35340 Balçova, Türkiye

Öğrenci Poster Bildiri Özetleri

Egzersiz ve Lipit Metabolizması

Bahadır Alikoç, Batuhan Me n, Furkan Bişkin-
er, Kahraman Kapanşahin

ABSTRACT

Amaç: Bu literatür araş rmasında egzersizin lipit kullanımına, depolanmasına, taşınmasına ve farklı yağ dokuları üzerine etkilerini; Egzersiz yoğunluğunun postprandiyal plazma lipitlerine etkisini, pstprandiyel lipemideki değişikliklerin dinlenme postprandiyal yağ oksidasyonundaki değişikliklerle ilişkili olup olmadığını inceledik. Google anket üzerinden oluşturduğumuz anket ile egzersizin insanlardaki yağ oranlarına etkisini gözlemleyerek değerlendirmeye çalış k.

Yöntem:Konuyla alakalı literatür taraması yap k ve bulduğumuz makaleleri, 35 kişilik gruba yap ğımız 12 soruluk anketle birlikte yorumladık.

Bulgular: %65 VO₂'luk egzersiz %85 VO₂'ya göre daha fazla yağ yak rır. Maksimum yakım %50- 65 VO₂'dedir, ve egzersiz süresi ar kça karbonhidra an yağ yakımına kaymaktadır. Egzersiz yağ dokuda trigliserit hidrolizini, cAMP ve cGMP aracılı ardışık tepkimeleri ve lipoliz enzimlerini etkileyerek gerçekleş rir. Lakin lipolize yardımcı proteinlerle ilişkisi halen bilinmemektedir. Egzersiz iskelet kasında etkisini membranlardaki translokaz ve endotelde bulunan lipo-protein ak vitesini ar rarak gerçekleş rir.

Egzersizin BYD (beyaz yağ dokusu) morfolojisi ve biyokimyasal özellikleri üzerinde etkileri olabilir. Egzersiz ile subkutan BYD'de bej adipositlerin ekspresyonu artar. Egzersiz süresince SSS ak ve olsa da egzersizin KYD ak vitesi üzerindeki etkisi açık değildir.

Anket bulgularımız: 35 kişilik anket grubumuzun ha alık egzersiz sürelerini sorduğumuzda %90'ının (31 kişi) egzersiz yap ğını gördük. Ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı?

Büyük çoğunluğu amatör olan kitemizin %30'u (9 kişi) hariç diğerleri düzenli spor yapıyor. Fakat bu sonuç seç ğimiz kitemizin fakülte basket takımı oyuncularından olduğundan etkilidir diye düşünüyoruz.

VKİ oranları %18.5>x; 6 kişi, %24.9>x>%18.5; 16 kişi, x>%24.9; 13 kişi ve yağ oranları %19>x; 11 kişi,%19<x<%25; 13 kişi, %25<x; 11 kişidir.

Sonuç: Egzersiz sırasında lipit kullanımı egzersizin devamlılığı için çok önemlidir. Beklediğimiz şey egzersizin vücudumuzda 1-Yağ dokuda yağ depolanması ve kullanımına 2-Kanda lipid taşınması, hücre membranlarını ve hücrelerarası boşluktan geçişine 3-İskelet kasında lipit alımı ve oksidasyonuna moleküler düzeyde adaptasyona neden olarak egzersiz esnasında maksimum atle k kapasiteye ulaşmasını sağlamasıdır.

Egzersiz daha çok BYD'nu bej yağ dokusuna dönüştürmede etkilidir. KYD ak vasyonunda egzersizin potansiyel etkileri açık değildir.

Yüksek yoğunluklu aralılı egzersiz (YYAE) ve orta yoğunluklu egzersiz (OYE), kızlarda PPL'yi düşürmüş fakat erkeklerde düşürmemiş r; dinlenme postprandiyal yağ oksidasyonu YYAE'den sonra erkek ve kızlarda Kontrol ve OYE'le karşılaştığında artmış, ancak PPL'deki değişikliklerle ilişkili değildir.

Düzenli spor yapan kişilerin VKİ ve Vücut Yağ Oranları ideal forma yaklaşarak optimum yaşam standartlarına yaklaş rır.

Hace epe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Hacettepe Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Tıp Fakóltesi ğrencilerinde Stres ve Vücut Kitle İndeksi Araştırması

Deniz ağla, Melikşah Demir, Buğra İlter,
Halil Mustafa Sert

ABSTRACT

Giriş: Son yıllarda dünyada artan obezite hastalığı ülkemizde de önemli bir sorun haline gelmiştir. Hacettepe Üniversitesi Sıhhiye Kampüsü Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR) bölümü ve Tıp Fakóltesi ğrencileri üstündeki anket çalışmamız vücut kitle indeksi, stres düzeyleri ve bunların korelasyonunu ortaya koymaya yöneliktir. Bu alışmamızda, artan akut ve kronik stres düzeylerinin vücut kitle indeksi ile doğrusal bir ilişki içinde olduğunu varsaymaktayız. Amacımız, akut ve kronik stres düzeyi, vücut kitle indeksi, okunulan bölüm arasında bir bağlan bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Hipotezimizi test etmek için 140 kişilik bir örneklem grubuna (70'i FTR 70'i Tıp ğrencisi) anket uyguladık. Anketimizde ka lımcılara, cinsiyetlerini, hangi bölümde okuduklarını, boy ve kilolarını, ne kadar sağlıklı beslendiklerini düşündüklerini, ha ada ne kadar fiziksel aktivite yaptıklarını, günlük ortalama adım sayılarını, stres düzeylerini (günlük stres, vize / komite ha ası stresi ve özel bir stres kaynağı olarak 3 soruda), nerede konakladıklarını ve bir sosyal topluluğa aktif olarak katıldıklarını sorduk. Anketleri ka lımcılara A4 kağıdı üzerine, interne eki ankete ulaşmalarını sağlayan bir karekod basıp dağıtarak ve internet üzerinden anket linkini paylaşarak ulaştık. Google form ile elimize geçen veriler Excel formunda depolandı, verileri SPSS ile işledik.

Bulgular: Toplam stres (15 puan üzerinden); FTR ortalaması = 10,15, Tıp ortalaması = 10,79 olup tıp ve FTR ğrencileri arasında belirgin bir stres düzeyi farkı bulunmamaktadır. Öğrencilerin stres düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında belirgin bir ilişki bulunmamaktadır. Evde kalan öğrencilerin vücut kitle indeksi yurt ve aile yanında kalanlara göre daha fazladır (Yurt = %22,65, Aile yanı = %22,43, Ev = %24,10). Vücut kitle indeksi yüksek olanlar daha sağlıksız beslendiğini düşünürken, ideal kilosunda olanlar daha sağlıklı olduğunu düşünmekte (ok az sağlıklı besleniyorum = %24,48, Az sağlıklı besleniyorum = %24,65, Orta derecede sağlıklı besleniyorum = %22,25, Fazla sağlıklı besleniyorum = %22,76, çok fazla sağlıklı besleniyorum = %22,59). Sağlıksız beslendiğini düşünen öğrenciler daha çok stresliyen sağlıklı beslendiğini düşünen öğrenciler daha az streslidir (ok az sağlıklı besleniyorum = %13,00, Az sağlıklı besleniyorum = %11,04, Orta derecede sağlıklı besleniyorum = %10,31, Fazla sağlıklı besleniyorum = %10,10, çok sağlıklı besleniyorum = %9,00). Fiziksel aktivite ile vücut kitle indeksi arasında belirgin bir ilişki bulunmamaktadır. Günlük alan adım sayısı ile vücut kitle indeksi arasında belirgin bir ilişki bulunmamaktadır.

Genel Yorum: 18 – 24 yaşları arasındaki ka lımcılar üzerinden gerekleşilen anketin stresin vücut kitle indeksini doğrudan etkilemediği bulunmuştur. Bununla birlikte konaklanan yerin vücut kitle indeksi üzerine etkisi vardır. Sağlıklı beslendiklerini düşünenlerin stresi ve vücut kitle indeksi sağlıksız beslendiğini düşünenlere göre daha azdır. FTR ve Tıp ğrencileri arasında belirgin bir stres ve vücut kitle indeksi farkı yoktur.

Anahtar Kelimeler: stres, vücut kitle indeksi, beslenme

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, Dönem 2

Nöropsikiyatrik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Lipit Biyobelirteçleri

Afife Merve Özcan, Melike Yılmaz, Zehra Betül Çiçi, Edanur Ayaroğlu

ABSTRACT

Beyin, insan vücudunda adipoz dokudan sonra en fazla lipit içeren ve tüm vücudu kontrol eden merkezi bir organdır. Yüksek lipit içeriğinin beynin yapısını oluşturma, sinyal iletimi, izolasyon gibi birçok rolü vardır. Aynı zamanda lipitler proteinlerin hücre fonksiyonunun; taşıma, sabitleme ve yapısal desteği düzenleyerek belirlenmesinde kritik bir role sahiptir. Tüm bu aktiviteler nedeniyle beyin sağlığı ve aktivitesi esas olarak lipit metabolizmasına bağlı olabilir. Lipidomik, bir organizmadaki yağların biyolojik fonksiyonları ışığında haritalanmasıdır. Lipitlerin sinir sistemi metabolizmasında önemli bir yeri olduğundan lipidomik teknikler de önem kazanır. Nörodejeneratif hastalıklar, nöron fonksiyonlarında ilerleyici kayıp ve yapısal bozulma ile tanımlanan bir grup hastalığı ifade eder. Ortalama yaşam süresinin artmasıyla bu hastalıkların görülme sıklığı da artmaktadır ve bu durum hem sağlık hizmetleri hem de maliyet açısından sağlık sistemi üzerinde büyük bir yük yaratmaktadır. Nöropsikiyatrik hastalıklar da dünya çapında halk sağlığı için büyük bir sorundur. Potansiyel olarak tanıyı iyileştirebilecek ve tedaviye yanıtı öngörebilecek biyobelirteçlerin geliştirilmesi yüksek öncelikli bir araştırma konusudur.

Bu çalışmada merkezi sinir sisteminin ve miyelin kılıfının lipit içeriğine; lipit metabolizmasının nörodejeneratif, nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolüne ve lipitlerin bu hastalıklar için biyobelirteç olarak kullanımına ışık tutmak amaçlanmıştır. Pubmed’de arama kısmına anahtar kelimeler yazılarak çıkan makaleler taranmış ve konuyla ilgili olan 9 makale incelenmiştir.

Lipitler dokudan ayrıştırdıktan sonra kromatografi, kütle spektrofotometrisi ve nükleer manyetik rezonans gibi yöntemlerle haritalanır ve oluşturulan lipit haritası hastalığın teşhisinde bize yardımcı olur. Lipitlerin ve ara bileşiklerinin bozulmuş metabolizması nörodejeneratif, nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklar dahil olmak üzere farklı beyin rahatsızlıklarının ilerlemesinde önemli bir adım ortaya koymaktadır. Laboratuvar ve hayvan çalışmaları seramidler, sngomiyelinler ve sülfatlı bozulmaların Alzheimer patofizyolojisine katkıda bulunduğunu önermektedir. Hücre zarlarındaki lipit dengesizliği beyin fonksiyonlarında değişikliklere yol açmaktadır ve bu nedenle nöropsikiyatrik bozukluklara neden olabilir. Multiple sistem atrofi hastalarının hastalıktan etkilenen korteks bölgesinde sngomiyelin, sülfatlı ve galaktozilseramid miktarlarında azalma görülmüştür.

Miyelin kılıfı oluşturan lipitlerin sentez enzimlerinde oluşan mutasyonlar sonucunda bu lipitlerin üretilmemesi miyelin kılıf oluşumunu engellemese de uzun vadede miyelin kılıf stabilitesi bozulur ve nörodejeneratif hastalıklar kaçınılmaz son haline gelir. Lipidomik analizler hücre sinyalleşmesinde lipit ara ürünlerinin spesifik rollerini açıklamak için güçlü araçlar sağlayabilir ve ilaç geliştirmede faydalı olabilir. Çoklu doymamış yağ asitleri, kolesterol veya D vitamini gibi lipitler ile çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar arasında bir bağlantı olduğu açıktır. Gelecekte, bazı psikiyatrik teşhisler arasındaki ortak desteklerin belirlenmesi, kesin belirlenimin biyolojik temellerinin ortaya çıkarılması ve nihayetinde psikiyatrik bozukluğu olan hastalara kişiselleştirilmiş bakım uygulanması için gerekli araç, metabolomik olabilir.

Anahtar Kelimeler: Lipidomik, Nöropsikiyatrik, Nörodejeneratif, Biyobelirteç

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Anne Sütü Lipitleri

Sezin Dilara EMRAL, Aylin DİNÇ, Sümeyye
Fatma BOZTEKE

ABSTRACT

Giriş ve Amaç: Anne sütü içeriğini literatür taraması ile araş rıp anne sütündeki lipit bileşimini ve bu lipitlerin bebeğe faydalarını ortaya koymak, farklı dönemlerdeki anne sütünün içeriğini karşılaş rmak ve bu farklı içeriğin nelere katkıda bulunduğunu belirlemek r.

Yöntem: Anne sütünün içeriği ve faydalarıyla ilgili İngilizce ve Türkçe literatür taraması yapıldı. Daha sonra makalelerin içeriğine göre irtledik. Anne sütü içeriğindeki lipitlere odaklanarak projemizi hazırladık.

Bulgular: Anne sütünde bulunan lipaz düşük safra düzeyinde bile yağ sindirime yardımcı olur. Anne sütünde bulunan palmitik, oleik, linoleik, alfa linoleik yağ asidi düzeyi yüksektir. Araşidonik asit(AA), doksahegzaenürik asit (DHA), linoleik asit ve alfa linoleik, sinir ve renal hücrelerinin yapısına girmekte, bu uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerinin eksikliğinde sinir sistemi ve görme fonksiyonlarının gelişimi yeterli düzeyde olamamaktadır. Özellikle preterm bebeklerin annelerinin sütlerindeki uzun zincirli, poliansatüre yağ asitleri diğerlerine oranla daha yüksektir. Anne sütü içeriğindeki yağ oranı emzirme boyunca değişiklik gösterir. Emzirmenin başında düşük olan yağ oranı emzirmenin sonuna doğru artış gösterir. Bu artış bebekte doygunluk hissi yaratmakta ve şişmanlığın gelişimini önlemektedir.

Anne sütünde erken laktasyon döneminde fosfolipit ve kolesterol içeriği yüksektir. Bu durumun lipit enzim sisteminin erken etkileşmesi ve ileride gelişebilecek hiperlipidemi ve aterosklerozun önlenmesinde etkili olabileceği öne sürülmüştür.

Anne sütünde omega-9 yağ asitlerinden en fazla oleik asit bulunmaktadır. Anne sütündeki yağların üçte birinden fazlasını oluşturan oleik asit, süzgeci laktoz ile birlikte yenidoğan için esas enerji kaynağını oluşturmaktadır. Oleik asit doku, hücre zarı ve yaşamın ilk iki yılında oluşan ve sinirlerin etrafını çevreleyen myelin kılıfının temel bileşenidir.

Sonuç: Anne sütü bebek için olmazsa olmazdır. İlk altı ay sadece anne sütü verilmelidir. Altıncı aydan sonra yirmi dördüncü aya kadar tamamlayıcı besinlerle birlikte anne sütü verilmelidir. Yapılmış araş rmada anne sütünün içeriğinin zamanla değiştiğini ama her dönemde farklı da olsa yüksek miktarda lipit içerdiğini, bu lipit içeriğinin bebeğe çeşitli hastalıklardan koruduğu ve bebeğin gelişiminde önemli bir rolü olduğunu gördük.

Anahtar kelimeler: anne sütü, breast milk, lipit, emzirme, beslenme, kolostrum, oleik asit

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Diyette Kullanılan Değişik Yağ Türlerinin Sağlığa Etkisi

Burak Çelik, Elif Karakütük, Sümeyra Küçük,
Elif Deniz Yılmaz

ABSTRACT

Giriş: Her toplumun kendi bölgesindeki imkanlara göre şekillenen, gelişen beslenme çeşitleri vardır. Bu beslenme türlerinin farklılıklarının sağlığımız üzerindeki etkisini ortaya koymayı hedefliyoruz. Farklı oranlardaki yağ ve şeker tüketimi, bunlarla ilişkisi olan Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve diyabet prevalansını değiştirmektedir. Ülkemizde olduğu gibi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde de KVH ve diyabet oranlarının artışı için bu literatür çalışması faydalı olacaktır.

Yöntem: Pubmed’te diyet ve yağ besin kaynakları sözcükleri ile arama yapılarak konuyla ilgili elde ettiğimiz makaleler ve onların referanslarından yola çıkarak alanımızı genişlettik. Pubmed, AHA(American Heart Association) ve Türk Kardiyoloji Derneği arşivleri tarandı.

Bulgular: Deniz ürünlerinin Omega-3 yağ türleri olan Eikosapentaenoik asit (EPA 20:5n-3) ve Dokosaheksaenoik asit (DHA 22:6n-3) açısından zengin olmaları nedeniyle anti-inflamatuar ve kardiyoprotektif etkileri vardır. Zeytin yağı bünyesinde yüksek miktarda tekli doymamış yağ asidi içerir. Günümüze kadar yapılmış çalışmaların da ortak görüşü, tekli doymamış yağ asitlerinin KVH için yararlı ve koruyucu olduğudur. Düzenli kuruyemiş tüketimi, yapısında bulundurduğu yağ asitleri dolayısıyla (ALA, LA) in inflammatuar hücrelerde membran lipid kompozisyonunu değiştirir; (ALA+LA)/A.A oranını artırır. Tokluk lipidemi metabolizması incelediğimiz makalelerde oleik asit triaçilgliserolce zengin lipoproteinlerin parçalanma büyüklüğünü artırdığı sonucunu bulduk.

Sonuç: İncelediğimiz makaleler doğrultusunda değişik türdeki esansiyel yağ asitlerinin diyet ile tüketilmesinin kalp-damar ve metabolizma üzerinde pozitif ve önemli bir rol oynadığını gözlemledik. Bir diğer yandan toplumsal değişimler ve maddi olanaklar kullanılan yağ türlerini etkilemektedir. Türk muftasında da Sana ve Vita yağlarının(vb.) kullanılmaya başlamasıyla sağlıklı yağ tüketimi büyük bir oranda engellenmiştir. Bunun sadece Türk muftası ile sınırlı kalmayıp dünyanın neredeyse tamamında gerçekleştiğini gözlemledik. Bu da dünya çapında benzer beslenmeye bağlı benzer metabolik bozukluklarla karşılaşılmasını açıklıyor. Yanlış beslenmenin yüksek orandaki etkisi nedeniyle KVH dünyada morbiditesi ve mortalitesi en yüksek olan hastalık grubudur.

Anahtar Kelimeler: balık, zeytin yağı, kuru yemiş, diyet, KVH, diyabet

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Glukokortikoidlerin Sebese Bezlere Etkisi

Ceren İşibol, Kamil ağan zdemir

ABSTRACT

Giriş ve Amaç: Glukokor koidlerin vücut üzerinde an en amatuvar, an alerjik ve immünsüpresif etkileri vardır. Bu çalışmada glukokor koidlerin bu fonksiyonlarının sebese bezler ve ilişkili olarak da akne oluşumu üzerindeki etkisi ile ilişkili bir derleme çalışması yapılacaktır.

Yöntem: Bu çalışmada referanslar bölümünde belirlenen 2 makaleden yararlanılmıştır.

Bulgular: Glukokor koidler akne tedavisinde yaygınca kullanılır. Glukokor koidlerin derinin başka bölümlerinde olduğu gibi sebese bez hücreleri üzerinde de an -prolifera f etki gösterdiği gözlenmiştir. Buna ek olarak şiddetli akne sorunu olan kadınlar östrojen ve glukokor koidle tedavi edildiklerinde sebum üretimlerinde %50 azalma ve beraberinde aknelerinde belirgin bir iyileşme gözlenmiştir.

Sonuç: Akne tedavisinde glukokor koidlerden faydalanılmaktadır. Literatür derlememizde glukokor koidlerin sebese bezleri küçültmenin yanı sıra sebum salgılarını azaltarak akne tedavisinde etkili bir hormon olduğu saptadık.

Anahtar Kelimeler: glukokor koidler, kor kosteroidler, sebese bezler.

Hace epe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Yağ Yakımında Kullanılan L-Karnitin'in Etkileri

Burak Al nişik, Mert Şahan, Muhammed Tayyib Yıldız

ABSTRACT

Giriş: Günümüzde obezite yaygın bir hastalık r. Bu hastalıktan kurtulmak isteyen yüksek yağ oranlı bireyler bilinçli veya bilinçsiz olarak yağ yakmak amacıyla supplementler kullanmaktadır. Biz de araş rmamız kapsamında en yaygın kullanılan yağ yakıcı supplement olan L-carni nin etkilerinin ne olduğuyla ilgili bir derleme çalışmasında bulunacağız.

Amaç ve Yöntem: Konuyla ilgili makalelerin literatür taraması yapılarak bu makalelerin analizi yapıldı. Bu makaleler araş rılırken pubmed arama motoruna "energy metabolism, L-karni ne supplementa on " anahtar kelimeleri yazılarak konuyla ilgili makaleler seçildi.

Bulgular: Böbrek hastalıkları, L-carni ne eksikliği, anjina, kalp yetmezliği, hiper roidizm, erkek infer litesi ve myokardit tedavisinde l-carni nenin fayda sağladığı kanıtlanmış r.

Ayrıca L-karni nin akne, yaşlılığa bağlı yorgunluk, androjenik alopesia, tüberküloz ilaçlarındaki toksisite, atle k performansa, ADHD, o zm, Aritmi, B talasemi, kaşeksi, kanser ilişkili yorgunluk, kardiomyopa , Celiac hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, obstrik f akciğer hastalıkları, koroner arter hastalıkları, diabet, göz kuruluğu, hepa t B, hepa t C, hiperlipidemi, düşük kilolu doğum, metabolik sendrom, migren ağrısı, Mul pl Skleroza bağımlı yorgunluk, kalp krizi, alkolik olmayan karaciğer yağlanması gibi birçok hastalıkta faydalı olduğu yapılan araş rmalarla kanıtlanmış r.

L-karni n takviyesinin, hipo roidi hastalarında, özellikle 50 yaşın al ndaki bireylerde ve roid kanseri için roidektomi sonrası hipo roidizm hastalarında yorgunluk semptomlarının ha e lmesinde faydalı olabileceğini göstermektedir. L-karni nin kan-beyin bariyerini kolayca geçebilme yeteneği göz önüne alındığında, l-karni n takviyesi, oksida f hasardan kaynaklanan nörolojik hasarın önlenmesinde de faydalı olabilir. Oral L-karni n takviyesi, plazma karni n depolarını normalleş rir ve vejetaryenlerdeki iskelet kası karni n içeriğini ha fçe ar rır, ancak kas fonksiyonunu ve enerji metabolizmasını etkilemez.

Sonuç: L-karni n pekçok hastalığın tedavi sürecine olumlu katkıları olan bir suplemen r. **Anahtar Kelimeler:** Karni n, enerji metabolizması, karni n takviyesi

Hace epe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

21 Yaş ve Altı Hastalarda Kolesterol Taraması ve Statin Kullanımı

Ceren Can Akyüz, Sümeyranur Ardıç

ABSTRACT

Giriş: Aterosklerozun kolesterol birikimi ve oluşumuyla çocuklukta başladığına dair net kanıtlar vardır. Hiperkolesterolemi, ateroskleroz hastalıklarında anahtar bir faktördür. Statinler (3-hidroksi-3-metil koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörü) endojen kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağını inhibe ederek hücre içi kolesterol seviyesinin düşmesine sebep olur.

Amaç ve Yöntem: ocuk, adolesan ve genç yeşkinlerde lipid taraması ru nleri, statin kullanımının potansiyel etkilerini, yan etkilerini ve statin kullanımının geleceğini ortaya koymak amaçlanmış r. Pubmed üzerinden 'statin and childhood', 'statins', 'statin and side effect' ve 'hypercholesterolemia' anahtar kelimeleri kullanılarak literatür taraması yapılmış r.

Bulgular ve Sonuç: Bir veya iki ebeveyni hiperkolesterolemi tanısı almış veya lipid düşürücü ilaç kullanan 2 yaş ve üzeri her çocukta tarama önerilirken, evrensel taramaya 9 ila 11 yaşlarda başlanması önerilir. Statinler endojen kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağını inhibe ederek hücre içi kolesterol seviyesinin düşmesine ve LDL-K reseptörüne up regülasyon yapması ile de dolaşımdaki LDL-K nin temizlenmesine sebep olur. Çocuklarda statinlerin sağladığı LDL-K azalması; % 21 ila % 39'dur. Ailevi hiperkolesterolemi hastası, aile öyküsünde premature ASKVH?? bulunduran, 1 veya daha çok ASKVH risk faktörüne sahip dislipidemik çocuklar dışında 10 yaşından önce statin tedavisi önerilmez. 10 yaşından büyük, 6 ay süreyle yaşam tarzı-diyet tedavisi uygulanmış; LDL-K >190 mg/dL FH'lı (ailevi hiperkolesterolemi), LDL-K 160 - 189 mg/dL premature ASKVH aile öyküsü olan, en az 1 yüksek ASKVH risk veya 2 orta ASKVH riskine sahip olan çocuklara statin tedavisi önerilir. Pitavastatin hariç tüm statin türevlerinin () LDL-K >190 veya LDL-K >160 'la birlikte 1 ve 1 den fazla riske sahip FH hastası çocuklar için kullanımı FDA onaylıdır. Pediatric statinlerin güvenliği konusunda endişeler çeşitli vardır. Endişeler, uzun vadeli çalışmaların eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Çocukluk döneminde başlanan statinlerin yaşam boyu etkilerini değerlendirmek gerekirken en uzun kontrollü çalışma sadece 2 yıl sürelidir. Steroid hormonların (adrenal ve gonadal) sentez kolesterol bağımlıdır. Bu nedenle çocukluk ve ergenlik döneminde statin tedavisinin kolesterol bağımlı steroid bu hormonların üremini etkileyebileceği endişesi var. Tüm seks hormonlarının sentezi için kolesterol gerekliği için en azından teorik olarak statin tedavisinden etkilenebilirler. Bununla birlikte, Wiegman ve ark. Bu konu hakkında hiçbir kanıt bulunamadığını raporlamış r. Pravastatin ile tedavi edilen çocuğun gözlemsel çalışmasında erken olgunlaşma ya da gecikmiş ergenlik belirleri göstermedi. Statinin etkisine ve yan etkilerine dair randomize ve uzun süreli çalışmaların yapılmasının zamanı gelmiş r.

Anahtar Kelimeler: statin, çocukluk, ergenlik, genç yeşkinlik, statin yan etkileri, hiperkolesterolemi, kolesterol taraması

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Palm Yağının İnsan Sağlığına Etkisi

Zeynep Ümmügül Bilge Gülaç, Simay Yaşbay, Sinem Güneş Günay

ABSTRACT

Giriş: Palm yağı, palmye ağacının meyvesinden elde edilen ve çok miktarda (%50) doymuş yağ asidi içeren bir bitkisel yağ türüdür. Palm yağının uzun raf ömrü, üre m maliye nin düşük olması nedeniyle gıda endüstrisi için tercih edilmektedir. Bu durum palm yağının insan sağlığı üzerindeki etkisi ile ilgili birçok tar şmayı beraberinde ge rdi.

Amaç ve yöntem: Son yıllarda haya mıza girmiş olan palm yağının insan sağlığına etkisini (kardiyovasküler hastalıklar, kanserojen etkisi, kolesterol değerleri yönünden) makale taraması yaparak incelemeyi hede edik

Bulgular ve Sonuç: Palm yağında verimlilik; soya fasülyesi, ayçiçeği ve kolzadan 10 kata kadar daha fazladır. Palm yağı; E vitamini, tokotrienol, squalen gibi an oksidan madde açısından zengindir. Palm yağının kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olup olmadığı ise tar şmalı bir konudur. Bir meta analiz palm yağı tüke minin, daha düşük oranda doymuş yağ asidi içeren bitkisel yağlara oranla LDL değerlerini yüksel ğini, ancak diğeryandan da trans yağ içeren bitkisel yağlara oranla HDL değerini yüksel ğini göstermiş r.

Bir makalede palm yağının insan sağlığı üzerinde herhangi bir zararı tespit edilememiş r. Doymuş yağ asidi içeren diğ er yağlardan hiçbir farkı olmadığı belir lirken, A vitamini metabolizmasına yardımcı olduğu için göz sağlığına yararlı olduğu iddia edilmiş r. İnsan üreme sistemi üzerinde olumlu etkisi bulunabileceği, anne sütünde bulunan yağ asitlerini içerdiği için yararlı olabileceği belir lmiş r. Bu makale palm yağı içinde zararlı yağ asitlerinin var olduğunu kabul ederken bunun sebebinin yağın oluşturulma mekanizmasındaki hata yüzünden olduğunu belirtmiş r. Palm yağı üre minde uygulanan yüksek sıcaklıklar oksidasyon- reaksiyonlarını te klemektedir. Bu reaksiyonlar sonucunda oluşan GE, 3-MCPD, 2-MCPD ve akrilamid, palmye yağının toksisitesinden sorumlu ana bileşiklerdir.

Araş rmacılar, kabul edilebilir alım değerlerini aşan miktarlarda 3-MCPD'ye maruz kalmanın, özellikle genç grupta kanser riskini ar racağını belirtmektedir İtalya Sağlık Bakanlığınca yürütölen bir çalışmada hiçbir yiyecek veya bileşenin kendi içinde toksik olarak tanımlanamayacağı sonucuna varılmış r. Sağlık üzerindeki nihai olumsuz etkiler maruz kalma seviyelerine göre ölçölmesi gerek ği belir lmiş r.Toksik madde palm yağının kendisi değil, ait olduğu yağ asidi yönünden zengin besinler grubu olduğu dile ge rilmiş r. Asıl dikkat edilmesi gereken birinin yaşı ne olursa olsun,% 10'dan fazla doymuş yağ asidi tüketmemesidir. Varsayılan tek bir suçlu maddeye odaklanmak yerine, daha iyi yaşam tarzına teşvik edilmelidir.

Sonuç:Palm yağının insan sağlığı üzerindeki etkileriyle ilgili farklı sonuçların, yapılan araş rmaların endüstri destekli olup olmamasıyla bir korelasyon gösterdiği görölmüştür. Bu durum palm yağının insan sağlığı üzerindeki etkileriyle ilgili, bütüncöl ve tarafsız ek çalışmaların yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Hace epe Üniversitesi, Tıp Faköltesi, Dönem 2

Tümör Tedavisinde Lipozomların Kullanımı

N. Doğa Pamuk, Kardelen Keskin

ABSTRACT

Amaç: İlaçlar vücu a etkisini gösterebileceği hedef bölgeye ulaşana kadar ilgili olmayan farklı pek çok doku ve organla karşılaşabilmektedir. Bu durumda ilaçların sağlam dokular için toksik özellikler göstermesi, beklenmeyen değişikliklere uğrayıp inak ve olması ya da hedef dokuya istenilen miktarlarda ulaşamaması gibi çeşitli sorunlar doğurmaktadır. Lipozomlar, bahsedilen sorunlar için önemli çözüm-ler sunabilmektedir.

Bu alışma; verimliliği, biyoözünürlüğü, in amasyon tepkisini minimumda tutması ve geniş ilaç spektrumunda uygulanabilir olması nedeniyle öteki ajanlara karşı avantajlı bir konuma sahip olan lipozomların; hedef dokuya ulaş rılma teknikleri ve etki mekanizmasının verimliliğinin ar rılması üzerine yapılan mevcut çalışmaların inceleneceği bir literatür çalışmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, PubMed veri tabanında ilgili makaleler incelenerek hazırlanmış r.

Bulgular Tümörlere lipozomal hede emede temel olarak iki stratejiden bahsedebiliriz: pasif hede eme ve ak f hede eme. Normal damar yapısında 5-10 nm'den büyük moleküller, sıkı bağlan lar nedeniyle endotel hücreler arasından geçemezler. Tümör bölgesindeyse kanser pine bağlı olarak bu aralık 100 ile 780 nm arasında değişmekte- dir. Bu sebeple tümör bölgesindeki endotel hücrelerinin aralarından makro- moleküller tümör dokusuna geçip birikebilir. Tümör bölgesindeki damarsal yapının bu özelliklerinden faydalanılarak pasif hede eme gerçekleşir.

Ak f hede emede ise lipozomlar, hedef dış etkileri en aza indirecek şekilde tasarlan- mış r. Ak f olarak hede enmiş lipozomal sistemler; küçük moleküllü ligandlar, pep- dler ve monoklonal an korlar dahil hede eme parçalarının lipozomal yüzeye konjuge edilmesiyle hazırlanır.

Hücre yüzey reseptörü üzerinden yapılan ak f hede eme, kanserde önemli bir yere sahip r. Çünkü birçok kanser hücresi pi, tümöre özgü reseptörlerin düzenini değiş- rmiş r.

Lipozomlar dolaşım boyunca yapılarını ve ziksel özelliklerini korurlar. Belirli bir tümör mikro ortamındaki uyaranlara maruz kaldıklarındaysa ilaç salımını te kley- en değişiklikleri gerçekleş recek şekilde tasarlanırlar. Bu uyaranlar düşük pH, yük- sek sıcaklık ve tümör bölgesindeki enzimler olabilir, harici olarak da uygulanabilir.

Lipozomların tümör hücrelerine etki edebilmeleri için, hücre zarlarını geçerek hedef organelere ya da kompar mana ulaşması gerekir. Bunu yapmanın en etkili yolu da, en- dozomal yolakla hücre içine alınmasıdır. Lipozom değredasyonunun ve buna bağlı ilaç etkisinin azalmasının önüne geçmek için lipozomların lizo- zomla birleşmemesi sağlanır, ilaç hedef organelere ulaşır. Endozomal kaçış olarak adlandırılan bu sistem, li- pozom zarına eklenen çeşitli moleküllerle sağlanabilir.

Yan etkilerin en aza indirilmesi için organel hede emesi olması haya dir. Tümör hücrelerinin en sık bozulan organellerinden biri olan mitokondri, bu hede eme için idealdir. Apoptoz mekanizması, mitokondri ya da lizo- zomal bozukluklara bağlı olarak aksamış olabilir. Bu durum lipozomal hede emeyle düzel lebilir.

Sonuç: Lipozomal taşıma sistemleri, kanser tedavisinde çok önemli bir potansiyele sahip r. Hidro lik ve hidrofobik ilaçların taşınımı sırasında oluşan sızın ların önüne geçilmelidir. Ayrıca hede eme sistemlerinin de geliş rilmesine ih ya vardır. Bunun yanı sıra lipozomların çoklu fonksiyona sahip olması da önemli bir kilometre taşı- olacak r.

Anahtar Kelimeler: ilaç teslimi , lipozom, ak f hede eme, pasif hede eme

Hace epe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Karaciğer Yağlanması

Tugay Arslan , Mehmet Emin Kaynak

ABSTRACT

Giriş: Karaciğer yağlanması başlı başına bir hastalık olarak ele alınmasının ve bu günkü bakış açımızın oluşmasının temelleri 1980 yılında Ludwig tarafından yapılan çalışmalarla oluşturulmuştur. Daha sonra sını andırmada ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için “Nonalcoholic fatty liver disease” (NAFLD) / “Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı” ve “Alcoholic fatty liver disease” (AFLD) / “Alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığı” tanımları ortaya çıkmıştır. **Amaç ve Yöntem:** Bu çalışmada karaciğer yağlanmasına sebep olan faktörleri ve tedavisinde izlenmesi gereken yolları incelemeyi amaçladık. Projeyi oluştururken karaciğer hasarının oluşmasında risk faktörleri nelerdir, patogenezi nasıldır, zik muayene ve laboratuvar bulguları nelerdir, kliniği nasıl seyreder ve tedavideki son durum nedir sorularına cevaplar aramaya çalıştık.

Bulgu ve Sonuçlar: Karaciğer büyümesi, hepa t, broz, transaminaz miktarlarındaki değişimler karaciğer yağlanması genel belirtileri arasında yer alır. Alkol kullanımının yaygınlaşması ve mevcut karaciğer hastalıklarına ek etkisi nedeniyle klinik yaklaşımda alkol kullanımı ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve zik muayene, laboratuvar bulguları ile öykü desteklenmelidir. Tedavide alkol kullanımı mutlak olarak kesilmeli, nütrisyonel destek verilmesi önemsenmeli, hastalığın mortalitesini gösteren parametreler kullanılarak ilaç halinde steroid veya transplantasyon tedavisinde geç kalınmamalıdır. Nonalkolik karaciğer yağlanmalarının tedavisinde ise bu güne kadar araştırmalara konu oluşturmuş ilaçların sayısı çok fazladır. Ancak hemen belirtmek gerekir ki ne ülkemizde ne de dünyada doğrudan bu hastalık için ruhsatlandırılmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavi her hastada diyet ve egzersiz ile başlamalıdır, al a yatan diğer hastalıklara göre de ilaç tedavisi ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Yağlanması, NAFLD, AFLD

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Obezite ve Leptin

Fatma Őule Dayan, Ezgi Aydın, Burcu alık, Merve aral

ABSTRACT

Giriş: Leptin, iştah ve enerji harcamasını kontrol eden, beyaz adipositler tarafından salgılanan bir hormondur. Leptin ve leptin reseptörü genleri mutasyonları nadir görülen monogenik obeziteden sorumludur. Kandaki leptinin ölçümü, obezite gibi bazı hastalıkların teşhisinde yardımcı olabilir.

Amaç: Leptin yapısı, işleme mekanizmasıyla obezite arasında bağlantı kurmak ve farklı alanlarda yazılan makaleleri inceleyerek konuya geniş bir bakış açısıyla bakmak bu araştırma çalışmasının yapılma sebepleridir.

Yöntem: Araştırma yapılırken Pubmed, Medscape'den literatür taraması yapıldı. Leptin ve obezite kelimeleri yazılarak derleme yapılacak konuyla yakından ilişkili ve güncel beş adet makale bulundu, inceleme yapıldı. Derleme yol haritası çıkarıldı.

Bulgular ve Sonuç: LEP eksikliği olan hastalar için terapötik seçenek mevcut değildir. LEPR eksikliği olan kişilerde, LEP eksikliği olanlarla fenotipik benzerlikler olmasına karşın leptin tedavisi LEPR eksikliği olan hastalarda işe yaramamaktadır. Bu hastaların tedavisi henüz mevcut değildir. İnsanlarda etkilenen bireyler, hem transmembran hem de hücre içi parçalardan yoksun bir LEPR üreten bir mutasyon için homozigotdur. Mutant reseptör yüksek konsantrasyonlarda dolaşır, leptini bağlar ve çok yüksek serum leptin seviyeleri ile sonuçlanır. Leptin replasman tedavisi insülin salgısını ve sensivitesini belirgin bir şekilde artırmıştır. Glisemik kontrolü geliştirmiş ve trigliserit miktarını azaltmıştır. Leptin replasman tedavisi glikoz ve yağ metabolizmasının iyileşmesi için güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Leptin replasman tedavisi ayrıca hypothalamic amenorrhea tedavisi için kullanılabilir ve bu hastalar için hamile kalma şansı oluşabilir. Ayrıca leptin replasman tedavisi leptin eksikliği bulunan ve bunun sonucunda morbid obezite görülen hastalarda ise tek tedavi yöntemidir. LEP veya LEPR mutasyonları, endokrin anormallikleri ile bağlantılı aşırı şişmanlıktan sorumludur. Dolaşımdaki leptinin ölçümü, bu tür obezitenin teşhisine yardımcı olabilir: LEP mutasyon taşıyıcılarında saptanamaz veya LEPR mutasyon taşıyıcılarında aşırı derecede yükselir.

Anahtar Kelimeler: leptin, obezite, leptin reseptörü, adiposit

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

İnsan Kanından Elde Edilen Serum ve Plazmanın Nonpolar Lipit İçeriklerinin Karşılaştırılması

İlem Karaca

ABSTRACT

Amaç: Serum ve plazma örneklerinde non polar lipitler olan özellikle kolesterol ve trigliserit içeriğibakımından farklılık olup olmadığını incelendi.

Yöntem: Aynı kişiye ait jelli (serum ayırıcı) tüp ve K2EDTA içerikli mor kapaklı tüpe alınan kan örneğinden santrifüj yardımıyla (10 dakika 3000 rpm) işlem iki kere tekrar edilerek serum ve plazma elde edildi. Plazma ve serumun her birinden 0.5 ml alınarak Bilgh Dyer yöntemine göre lipit ekstraksiyonu yapıldı. 1.9 ml 1:2 (v/v) CHCl₃ : MeOH oranında çözel , örneklere uygulandı. Sonraki aşamada 0.625 ml CHCl₃ eklenerek 3 dakika vortekslenildi. 1000 RPM'de 5 dakika santrifüj edilerek sıvı kısım yukarıda olmak üzere 2 fazlı bir sistem elde edildi. Pastör pipe yle tüpteki üst faz bulaşmayacak şekilde alt tabakada kalan örneğin yaklaşık %90'ı alındı. Örnekler uçurularak konsantre edildi.

Daha sonra serum ve plazmanın nonpolar içeriği için örnekler azot yardımıyla 90 dakika uçuruldu. Son aşamadaki serum ve plazma örneklerine tekrar 0.625 ml CHCl₃ uygulandı.

İnce tabaka plakasına (silika jel 60) serum ve plazma ekstraktları eşit miktarda uygulandı Yürütme çözel si olarak 120 ml heksan, 30 ml die l eter ve 2.25 ml'lik ase k asit içeren tankta yürütüldü. Plakalara %5'lik H₂SO₄ püskürtüldükten sonra etüde yakılarak görüntüleme yapıldı.

Bulgular: Plazmanın nonpolar lipit içeriğinin seruma göre daha koyu boyandığı ve daha fazla olduğu öne görüldü.

Sonuç ve Tartışma: Tek bir kişinin kanından elde edilen serum ve plazmadaki lipit oranlarının incelenmesi sonucu nonpolar lipit içeriğinin seruma göre plazmada daha fazla oranda olduğu görüldü. Ancak yapılan ön çalışmada sadece bir kişinin kan örneğinin alınması ve genel nonpolar içeriğine bakılmasının güvenilirliği düşünülerek farklı cinsiyetlerden ve yaş aralıklarından alınan en az 10 bireye daha spesifik lipit içeriklerine de bakılarak aynı yöntemin uygulanması ve çalışması düşünüldü.

Kaynakça:

- 1) Bligh EG, Dyer WJ (1959) A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol* 37: 911–917.
- 2) Mas E, Cro KD, Zahra P, Barden A, Mori TA (2012) Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. *Clin Chem* 58: 1476–1484.
- 3) Schuchardt JP, Schmidt S, Kressel G, Dong H, Willenberg I, et al. (2013) Comparison of free serum oxylipin concentrations. *89: 19–29.*
- 4) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346372>

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 1