

TUSEM®

TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ



2025
AĞUSTOS TUS'UNDA

200 SORUDA

190

REFERANS

TEMEL BİLİMLER 94 SORU
KLİNİK BİLİMLER 96 SORU

BİYOKİMYA

17 BRANŞ SORUSUNDA

Konu Kitabı Referansı Olarak

14

SORU

KENDİ
BRANŞINDA

6

SORU

DİĞER
BRANŞLARDA

20

SORU

200 SORUDA
REFERANS

Değerli Hekim Arkadaşlar;

Öncelikle 17 Ağustos'ta yapılan TUS sınavında emeğinizin karşılığını almanızı tüm kalbimizle diliyoruz. Sonucun ne olursa olsun, bu yolculukta gösterdiğiniz azim ve disiplinin sizleri daima başarıya taşıyacağına inanıyoruz.

TUSEM kaynaklarımızın sınav sorularına verdiği **referans çalışmasını sizlerle paylaşmaktan gurur duyuyoruz.**

Eğitmenlerimiz titizlikle hazırladıkları çalışma kapsamında, **200 sorunun 190'ına kaynaklarımızdan birebir karşılık gelen sayfa ve içerikleri işaretlemiştir.** Bu süreçte en çok önem verdiğimiz nokta, referansların gerçekten birebir örtüşmesi olmuştur. Meslektaşlarımızın, alakasız ya da kenarından yakalanmış referansların güvenilir olmadığını çok iyi bildiklerinin farkındayız. Bu nedenle yalnızca doğru ve net örtüşen referansları dikkate aldık.

Bizim için asıl değer, referans sayısının fazlalığından ziyade **öğrencilerimizin kursumuz aracılığıyla elde ettikleri net kazanımlardır.** Eğitmenlerimiz, kaynaklarımızdaki bilgileri öğrencilere en anlaşılır ve kalıcı biçimde aktarmayı esas almakta ve bu hassasiyetle çalışmalarını sürdürmektedir.

Bu titizlikle hazırlanmış ve birebir sorularla örtüşen referanslarımızı sizlere **TUSEM'in güvenilirliği ve 30 yıllık tecrübesinin bir yansıması olarak gururla sunuyoruz.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Eritrositlerin oksidan ajanlara korunmasında etkili metabolik yolak?
pentoz fosfat yolu

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Karbonhidrat Metabolizması

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2. H_2O_2 (hidrojen peroksit) indirgenmesi: H_2O_2 aerobik metabolizmanın bir ürünüdür ve ilaçlar, çevresel toksinler gibi etkenlerle ile devamlı oluşur. H_2O_2 ileri derecede **reaktif** ve DNA, proteinler ve doymamış yağ asitlerinde ciddi kimyasal değişikliklere yol açar. Bu reaktif oksijen radikalleri reperfüzyon hasarı, kanser, inflamatuvar hastalıklar ve yaşlanma gibi birçok olayda sorumlu tutulmaktadır. H_2O_2 hücrelerden uzaklaştırılmak zorundadır ve bunun için iki enzim görev alır: **glutasyon peroksidaz** ve **katalaz**.

Glutasyon (**γ -glutamil sisteinil glisin**); glutamat, sistein ve glisin amino asitlerinin birleşmesiyle oluşur.

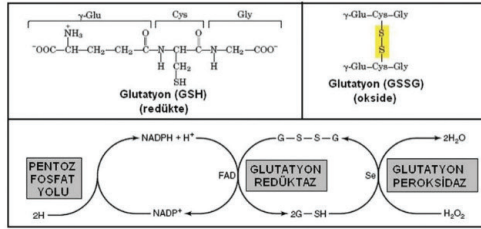
Şekil 5.43: Glutasyonun içinde üç amino asit bulunur: Glutamat, sistein ve glisin (γ -glutamil sisteinil glisin).



Temel Bilimler 29. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 215

Hücrelerde bulunan **redükte glutasyon** H_2O_2 'i detoksifiye edebilir. Bu reaksiyon **selenyum** (selenosistein şeklinde) içeren bir enzim olan **glutasyon peroksidaz** ile katalizlenir ve koruyucu etkisi olmayan **okside glutasyon** oluşur. NADPH kullanan ve yapısında FAD içeren bir flavoenzim olan **glutasyon redüktaz** ise bu okside glutasyonu tekrar redükte glutatona çevirir.

Şekil 5.44: Glutasyonun okside ve redükte hali



Antioksidan özelliğın sistein amino asitinden kaynaklandığına dikkat ediniz. Bu sayede sistein glutatona antioksidan özellik kazandırır.

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim eksikliğinde HMY yeteri kadar kullanılamaz, dolayısı ile NADPH üretimi azalır. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği insanlarda hastalığa neden olan enzim eksikliklerinin **en sık** nedenidir. Birçok dokuda alternatif NADPH üretim yolları bulunurken (NADPH bağımlı malat dehidrojenaz, **malik enzim**) eritrositlerde tek yol HMY'dur. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, NADPH üretiminin sadece HMY'na bağlı olduğu eritrositlerde, intrasellüler olarak oluşan serbest oksijen radikallerinin ve peroksidlerin uzaklaştırılması azalır. Çünkü redükte glutasyon eritrositleri oksidatif hasardan korumaktadır. Birçok ilaçlar (antimalarial ilaç olan primakin ve sülfonamidler gibi) ve enfeksiyonlar yatkin bireylerde oksidan stres oluşturarak hemolitik krizlere yol açar. Ayrıca hastalığın bazı formlarında bakla yemmesi de hemolitik krizleri tetikler (favizm).

215

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Eritrositlerin oksidan ajanlara korunmasında etkili metabolik yolak?
pentoz fosfat yolu

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Karbonhidrat Metabolizması

Sonuçta glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, eritrosit HMY'nu kullanamaz, NADPH üretemez, eritrosit membranında glutatyon redükte halde tutulamaz ve oksidan stereslerle başa çıkamaz. **Oksidan stres glukoz-6-fosfatı eksik hastalarda hemolitik kriz ile sonlanır.**

3. Çıkış: NADPH, Bu sistemin en önemli ürünüdür. NADPH, hücrede, bu sistemin bir

Temel Bilimler 29. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 216

4. Lökositler ve fagositler: Nötrofil ve monositler fagosite ettikleri mikroorganizmaları yok etmek için oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız mekanizmalar olmak üzere iki sistem kullanırlar. Oksijen bağımlı mekanizmalar myeloperoksidaz ve serbest radikal sistemini içerirken, oksijen bağımsız mekanizmalar lizozomları ve bunların neden oldukları pH değişimlerini içerirler.

Myeloperoksidaz sisteminde fagositik hücreler, hücre membranlarına yerleşmiş **NADPH oksidaz** sistemi ile moleküler oksijeni **süperoksit** (O_2^-) çevirirler. Oluşan süperoksit, **süperoksit dismutaz** enzimi ile H_2O_2 'e indirgenir. Fagolizozomlarda bulunan bir enzim olan **myeloperoksidaz** sayesinde H_2O_2 klorür iyonları ile **hipokloröz asite** (HOCl) dönüştürülür ki bu bakterisidal etkili bir ajandır. Oluşan fazla hidrojen peroksitte **katalaz** veya **glutatyon peroksidazla** nötralize edilir. NADPH oksidazın konjenital eksikliğinde tekrarlayan piyoenik enfeksiyonlarla karakterize "**Kronik Granülatöz Hastalık**" görülür.

Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, selenyum, A-E-C vitaminleri, β -karoten, sülfoloplazmin, sistein ve katalaz vücutta bulunan başlıca antioksidanlardır.

5. Deoksiriboz oluşumu: Pürin ve pirimidin nükleotitlerinin DNA replikasyonuna pre-kursor olabilmesi için, şekerinin deoksi yapılması gerekir. Bunu yapan enzim **tioredoksin redüktaz** enzimidir ve koenzim olarak NADPH kullanır.

6. Aldoz redüktaz: Glukozun sorbitole dönüşümünü yapan enzimdir ve NADPH kullanır. İlgili konu fruktoz metabolizmasında yer almaktadır.

7. NO sentaz enzimi: Arjinden nitrik oksit oluşumunu yapan enzim kompleksi çok sayıda koenzime ihtiyaç duyar. NADPH, FAD, FMN, hem halkası ve tetrahidrobiopterin.

6.1. KSENOBİYOTİK METABOLİZMASI

Ksenobiyotikler (Xenos=yabancı); ilaçlar, besin koruyucular, kimyasal karsinojenler, petrol ürünleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve böcek ilaçlarını da içeren milyonlarca maddeyi içerir. Bu maddeler, herhangi bir yolla vücuda girerler, herhangi bir metabolik yararları yoktur, çoğu zaman da maruziyetleri zararlıdır. Bu maddelerin bir şekilde vücuttan atılmaları gereklidir. Ksenobiyotiklerin metabolizasyonunda ana organ **karaciğer**dir ve 30 kadar enzim görev alır.

Ksenobiyotiklerin organizmaya zararları üç ana başlık altında toplanabilir:

1. DNA, RNA ve proteinlerle kovalent bağlanarak yarattıkları sitotoksiste hücre ölümü ile sonuçlanabilir,
2. Bir proteine bağlanarak antijenitesini değiştirerek hapten gibi davranmasını sağlayabilir. Potansiyel olarak otoimmün hastalığa yol açabilirler,
3. Bazı moleküller karsinojen etkilerini gösterebilmek için sitokrom P450 ile aktive olmaları gerekir (indirek karsinojenler). Örneğin benzopirenler P450 ile aktive olduktan sonra karsinojen haline gelir.

Ksenobiyotiklerin metabolizasyonu (detoksifikasyon terimi de kullanılır) iki faz içerir. **Faz I**, ana reaksiyon olarak hidroksilasyonu içerir ve **monooksijenaz** sistem (**sitokrom P450**, 150'den fazla izoformu vardır) enzimleri tarafından katalizlenir. Monooksijenaz sistem enzimleri karaciğer başta olmak üzere, enterositlerinde dahil olduğu pek çok hücrenin **düz endoplazmik retikulumunda (mikrozom)** bulunur. Bu enzimler hidroksilasyon dışında, deaminasyon, dehalojenizasyon, desülfirasyon, epoksidasyon, peroksijenasyon ve redüksiyon gibi geniş kapsamlı reaksiyonları da katalizleyebilirler.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Glukokinaz enzimi için doğru ifadeler hangisi?
karaciğer ve pankreasta bulunur. Km ve Vmax yüksektir.

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

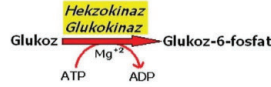
Biyokimya / Karbonhidrat Metabolizması

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

1-Hücrenin mitokondrisi ve oksijeni varsa, glukozdan elde ettiği piruvatları mitokondri matrisine ileri oksidasyona gönderir. Krebs döngüsü sayesinde bir glukozdan maksimum ATP kazancı elde edilir, bir glukozun iki piruvata parçalanmasından elde edilen enerji -146 kJ/ mol iken, glukozun Krebs döngüsü ile CO₂ ve H₂O'ya kadar ileri oksidasyonundan elde edilen enerji -2840 kJ/mol'dür. NADH+H⁺lardaki elektronları ETZ'ne malat-aspartat veya gliserol fosfat mekiklerinden (bkz ETZ) biri ile aktarır ve böylece hücre sitozolünde glikolizin devamı için NAD⁺ miktarını yüksek tutar. Buna **aerobik glikoliz** denir.

2-Hücrenin mitokondrisi yoksa (eritrosit gibi) veya mitokondrisi var da o an yeterli kadar oksijeni yoksa (egzersiz yapan kas gibi), hücre ETZ kullanamaz ve mecburen hücre sitozolünde bulunan NADH+H⁺ları tüketmek için piruvatu laktata çevirir. Piruvatin laktata dönüşüm sırasında hücre sitozolünde NADH+H⁺, NAD⁺a yükseltgenir. Böylece hücre sitozolünde glikolizin devamı için NAD⁺ miktarını yüksek tutulur. Buna **anaerobik glikoliz** denir. Eritrosit için unutulmaması gereken mitokondrisinin olmadığıdır. Mitokondrisi olmadığı için eritrosit, Krebs döngüsünü, yağ asitlerinin β-oksidasyonunu, amino asitlerin karbon iskeletlerinin oksidasyonunu ve keton cisimlerinin oksidasyonunu enerji amaçlı kullanmaz. Eritrositin tek enerji elde etme yolu; bir glukozu iki laktata okside ettiği anaerobik glikolizdir. **Yani eritrositin tek yakıtı glukoz ve tek enerji elde etme yolu anaerobik glikolizdir.**

Şekil 5.15: Hücreye alınan glukoz hemen fosfatlanır



Hücre içine alınan glukozun fosfatlanmasının iki temel sebebi vardır. 1- GLUT'lar glukoz dışında bir molekül tanımadığı için glukoz-6-fosfat hücre içine hapsedilir. 2- Hücre içi glukoz konsantrasyonu her zaman hücre dışı alanlardan düşük tutulmuş olur, böylece hücre içine her zaman glukoz girişi garanti altına alınmış olur.

İki sebepten dolayı glukoz hücre içine alındıktan sonra hızla fosforlanır. Birincisi; glukoz-6-fosfat, üç boyutlu yapı olarak glukozdan farklı bir moleküldür, artık GLUT'lar tarafından tanınmaz ve böylece hücre dışına çıkamaz, yani **glukoz-6-fosfat hücre içine hapsolür**. Tüm fosforile bileşikler, yüklü oldukları için hücre membranını geçemezler, yani hücre içinde hapsolmüşlerdir. Glikolitik yolda glukozdan piruvata kadar olan tüm ara bileşiklerin fosforile olduğuna dikkat ediniz.

İkicisi ise; glukozun hücreye girişi **kolaylaştırılmış difüzyonla** konsantrasyon gradiyenti doğrultusunda olur (kolaylaştırılmış difüzyon yüksek konsantrasyondan, düşük konsantrasyona doğrudur). Hücre glukozu, glukoz-6-fosfata çevirerek her zaman sitozoldeki glukoz konsantrasyonunu kapillerden (veya intertisyel alandan) düşük tutar. Böylece hücreye **glukoz girişi garanti altına alınmış** olur.

Glukozun 6. karbonundan fosforlanması, yani glikolizin ilk basamağında hekzokinaz

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 171

Hekzokinaz (Tip I, II ve III):

1. Bütün hücrelerde mevcuttur. Hekzokinaz I, birçok dokuda sentezlenir. Hekzokinaz II, özellikle insülin ile glukoz girişinin uyarıldığı, GLUT4 bulunan iskelet kası, kalp kası ve yağ dokusunda bulunan izoformdur.

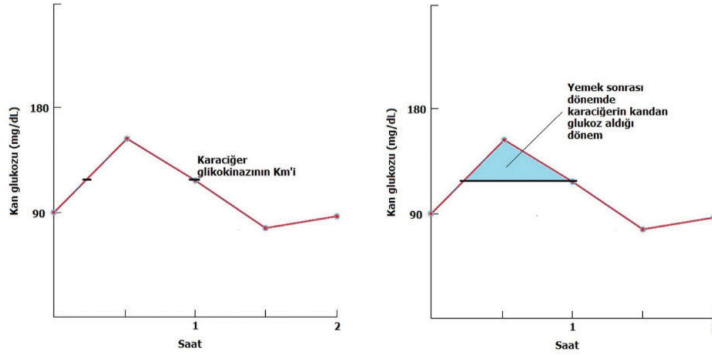
Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Glukokinaz enzimi için doğru ifadeler hangisi?
karaciğer ve pankreasta bulunur. Km ve Vmax yüksektir.

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 172

2. Glukozun yanı sıra diğer heksozları da fosforilleyebilir.
3. Glukoz için **düşük Km'e** (0,1 mM), dolayısı ile yüksek afiniteye sahiptir. Bu glukozun düşük konsantrasyonlarında bile yeterli derecede fosforlanması anlamına gelir. Düşük Km'e sahip olmasının avantajı, kan ve hücre içi ortam arasındaki glukoz konsantrasyon farkını devam ettirmesidir (*hücrelerde glukozun hücre içi konsantrasyonu intertisyel alanlardan düşüktür*). Şöyle ki, hücre içinde glukoz düşük Km'li hekzokinaz tarafından devamlı fosforillenecek ve her zaman hücre içi glukoz konsantrasyonu kandaki glukoz konsantrasyonundan düşük tutulacaktır. Böylece kan glukoz düzeyi azalsa bile dokuya glukoz girişi garanti altına alınmış olacaktır.
4. Glukoz için **düşük Vmax'a** sahiptir. Bunun anlamı, hekzokinaz büyük miktarda glukozu fosforilleyemez.
5. Hekzokinaz, kendi oluşturduğu ürün olan glukoz-6-fosfat ile **allosterik olarak inhibe** olur. **İnsülin tarafından indüklenmez**.

Şekil 5.16: Yemek sonrası 0-2 saat kan glukozunun temsili değerleri (90 mg/dL, 5mmol/L'ye denk gelir)



Glukokinaz:

1. Karaciğerde ve pankreas β -hücrelerindeki glukozun 6. karbonundan fosforilasyonunda temel enzimdir.
2. Glukokinaz, **glukoza spesifik** diğer heksozları fosfatlamaz.
3. Glukoz için **yüksek Km'e** (5 mM-10 mM) sahiptir. Yüksek Km'e sahip olduğu için sadece yemek sonrası dönem gibi hepatosit içi glukoz konsantrasyonun arttığı dönemlerde etkilidir.
4. Glukokinaz yüksek **Vmax'a** sahiptir. Çünkü yemek sonrası dönemde kan glukozu, ortalama 1 saatlik bir zaman aralığında yüksek kalır. Karaciğer, bu kısıtlı zaman aralığında yüksek Km'li glukokinazı ile fazla miktarda glukozu fosfatlayıp önce kendi kullanılabılır enerjisini (ATP ve NADH+H⁺) artırır. Sonra enerji fazlasıyla glikojen depolarını doldurur, hala fazla enerjisi varsa yağ asidi sentezleyerek, karbohidratlardan gelen fazla enerjiyi depolar. Çünkü karaciğer bir sonraki öğüne kadar kan şekerini normal sınırlarda tutmakla yükümlüdür. Karaciğer açlık (glukagon hakimiyeti) durumuna geçildiğinde **glukoneogenez** ve **glikojenoliz** ile kan şekerini normoglisemik tutar. Açlık durumuna geçildiğinde glikojen depoları dolu olmalı ve yağ dokusunda yüksek maliyetli glukoneogenezi kar-

Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Glukokinaz enzimi için doğru ifadeler hangisi?
karaciğer ve pankreasta bulunur. Km ve Vmax yüksektir.

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 173

EM®

şılacak yağ asiti rezervi bulunmalıdır. Bu yüzden karaciğer tüm bu işler için gereken glukoz-6-fosfatı ortalama 1 saatlik periyotta kandan hızla çekmek zorundadır ve yüzden glukokinaz enziminin hem **Vmax'ı yüksek** olmalıdır hem de **glukoz-6-fosfat ile inhibe olmamalıdır**. Ayrıca pankreas β-hücrelerinde ise yüksek Km ve yüksek Vmax'a sahip glukokinaz kana insülin çıkışından sorumludur.

5. Glukokinaz düzeyleri, karbonhidrattan zengin diyet ve insülin gibi etkenlerle hücre için artar. Yani **insülinle indüklenir**. Ayrıca ürünü olan **glukoz-6-fosfat ile inhibe olmaz**.

Tablo 5.8: Glukokinaz ve hekzokinaz enzimleri arasındaki temel farklar

HEKZOKİNAZ	GLUKOKİNAZ (HEKZOKİNAZ D)
Tüm hücrelerde bulunur.	Karaciğerde ve pankreas β hücrelerinde bulunur.
Fruktoz, mannoz gibi heksozları da fosforlar.	Sadece glukozu spesifik .
Km düşük (glukoza yüksek affinite).	Km yüksek (glukoza düşük affinite).
Vmax düşük.	Vmax yüksek .
Glukoz-6-fosfat ile allosterik olarak inhibe olur.	Glukoz-6-fosfat ile allosterik inhibe olmaz, insülinle indüklenir .

Kan şekeri regülasyonunda ana organ karaciğerdir. Karaciğer toklukta glukozu yüksek miktarda alır, glikojen depolarını (glikojenez) doldurur ve karbonhidrat fazlasıyla tri-asilgliserol sentezler; karaciğer açlıkta ise glikojenini yıkar (glikojenoliz), glukoneogenez yapar ve kan şekerini 60 mg/dL üzerinde tutar. Böylece karaciğer toklukta, yani insülin hakimiyetinde glukozu alır ve depolar; açlıkta, yani glukagon hakimiyetinde ise kan şekerini belli bir seviyenin üzerinde tutmak için iki metabolik yolu aktifler; glikojenoliz ve glukoneogenez.

Yemek sonrası dönemde kan şekeri yükselir ve yükselen kan şekeri cevap olarak pankreastan insülin ekzositozu gelir. Kanda artan insülin, kas ve yağ dokusunda GLUT 4'leri uyarır ve bu dokulara yoğun bir glukoz girişi yapar. Karaciğerin glukokinazının Km'i yüksektir. Bunun yorumu, karaciğer ancak kan glukoz konsantrasyonu belli bir seviyenin üzerine çıktığı zaman glukoz alabilir ve bu seviyenin altına indiğinde kandan glukoz alamaz şeklindedir. Dolayısı ile karaciğer, kan şekeri yükseldiğinde kandan yoğun bir şekilde glukoz alır, GLUT 4'ler sayesinde kan şekeri kas ve yağ dokusuna sokulup kan şekeri belli bir seviyenin altına inince artık kandan glukoz alamaz (kan şekeri postprandial 2. saatte normoglisemik olur).

İnsülin ve glukagon birbirine karşıt çalışan hormonlardır. Kan şekeri yükseldiği zaman insülin kan şekerini normoglisemik yapmaya çalışır. Kan şekeri düşme eğiliminde olduğu zaman ise glukagon kan şekerini normoglisemik yapmaya çalışır. Organizma gıda alır kan şekeri yükselir, hemen insülin devreye girer ve kısa sürede kan şekerini normoglisemik yapar. Açlık döneminde ise kan şekeri düşme eğilimindedir, glukagon devreye girer ve kana karaciğer tarafından serbest glukoz verilmesini sağlayarak kan şekerini normoglisemik yapmaya çalışır. Aslında her iki hormonun da amacı organizmayı normoglisemik yapmaktır.

Glukoz-6-fosfat, hücre içinde birçok metabolik yöne gidebilecek bir moleküldür. Her hücre kendi metabolik kabiliyeti doğrultusunda glukoz-6-fosfatı metabolik yollarında substrat olarak kullanır. Karaciğer, böbrek ve ince barsak hücreleri glukoneojenetik dokulardır, glukoz-6-fosfataz enzimleri vardır ve ihtiyaç doğrultusunda glukoz-6-fosfatın, fosfatını kopararak kana serbest glukoz verebilirler. Kas ve karaciğer başlıca glikojen depolayan hücrelerdir ve glukoz-6-fosfat üzerinden glikojen sentezleyebilirler. Birçok hücre de aktif olan diğer bir yol ise heksoz monofosfat yoludur ve glukoz-6-fosfat bu yol için de kullanılan bir substattır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. 5 yaşında tip I diyabet hastasının kan şekeri neden yüksek?
GLUT-4'ler insülin yokluğunda yeteri kadar çalışmadığı için

Biyokimya / Karbonhidrat Metabolizması

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2. GLUKOZUN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ VE GLİKOLİZ

2.1. GLUKOZUN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ

Glikolitik yol, **glukozun enerjisi (ATP)** ve diğer metabolik yolların ara ürünlerini sağlamak için **sitozolde** oksidasyonudur. Bütün dokular glikoliz ile glukozu yıkabilirler. Hemen hemen tüm şekerler glukozla dönüştürülebilir, bu yüzden glukoz karbonhidrat metabolizmasının merkezinde yer alır. **Mitokondrisi ve yeterli oksijeni** olan hücrelerde **aerobik glikoliz** görülür ve glikolizin son ürünü pirüvattır. Glukozun laktata dönüşümü ise **anaerobik glikolizdir**. *İkisi arasındaki en önemli fark, gliseraldehit-3-fosfatın oksidasyonu sırasında oluşan NADH+H⁺'ın tekrar oksidasyonu için (NAD⁺ oluşumu için), ya oksijen varlığı ya da laktata dönüşüm gereklidir.* Anaerobik glikoliz, mitokondrisi olmayan **eritrosit** gibi hücrelerde veya egzersiz yapan kas gibi, dokulara yeterli oksijen sağlanmadığı durumlarda ATP oluşumunun ana yoludur.

Glukozun hücre içine alınması:

Glukoz hücre içine iki farklı yolla alınır; kolaylaştırılmış difüzyon ve kotransport.

Kolaylaştırılmış difüzyon: Glukozun hücre içine ana giriş yolu kolaylaştırılmış difüzyondur ve konsantrasyon farkına göre gerçekleşir (yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru). Kolaylaştırılmış difüzyonda **GLUT** (glukoz transporter) olarak adlandırılan ve

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 167

Tablo 5.7: Majör glukoz taşıyıcıları

GLUT1	Eritrosit, beyin, böbrek, kolon ve plasenta	Glukozun bazal yakalanması (Km değeri en düşük, yaklaşık 1 mM).
GLUT2	Karaciğer, pankreas β-hücreleri, ince barsak ve böbrek	Glukozun hızlı yakalanması ve salınması, karaciğer ve böbrekte fazla glukozun kandan alınması, pankreastan insülin salınması (Km değeri çok yüksek 15-20 mM)
GLUT3	Beyin, plasenta ve testis	Glukoz yakalanması (Km değeri düşük).
GLUT4	Yağ, kalp kası ve kası.	Glukozun insülinle uyarılan yakalanması (Km değeri 5 mM)
GLUT5	İnce barsak ve testis	Fruktoz emilimi
GLUT6	Dalak, lökosit ve beyin	
GLUT7	İnce barsak, kolon, testis ve prostat	
GLUT8	Testis ve sperm akrozomu	
GLUT9	Karaciğer, böbrek, barsak, akciğer ve plasenta	Barsak ve böbrekte ürat ve glukoz transportu
GLUT10	Kalp, akciğer, beyin, karaciğer, kas, plasenta, böbrek ve pankreas	Glukoz ve galaktoz taşınımı
GLUT11	Kalp kası ve iskelet kası	Glukoz ve fruktoz taşınımı
GLUT12	Kalp kası, iskelet kası, prostat ve plasenta	
SGLT-1	İnce barsak ve renal tübüller	Glukozun ince barsakta Na ⁺ a bağlı etkin yakalanması
SGLT-2	Renal tübüller	Böbrek proksimal tübülünde konsantrasyon gradyentine karşı emilimi.

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 167

Yağ doku ve iskelet kasındaki GLUT4 aktivitesi ve sayısı insülin ile artırılır. Yağ ve kas dokusu vücutta kitle olarak en büyük dokular olduğu için yemekten sonra kan şekerinin azaltılmasında önemlidir. İnsülin salınımındaki bir bozukluk bu dokulara glukoz girişini bozduğu için, hiperglisemi oluşturur. Yani insülin eksikliğinde (Tip I DM) GLUT 4'ler yeteri kadar uyanlamadığı için yemek sonrası dönemde kan şekeri düşüremez. Tip II diabette ise insülin vardır fakat GLUT 4'ler yanıtsızdır ve yemek sonrası dönemde yine kan şekeri regüle edilemez.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. 5 yaşında tip I diyabet hastasının kan şekeri neden yüksek?
GLUT-4'ler insülin yokluğunda yeteri kadar çalışmadığı için

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 168

GLUT'lar içinde en önemlisi GLUT 4'tür. GLUT 4 kas, kalp kası ve yağ dokusunun glukoz taşıyıcısıdır. Kas ve yağ dokusu kitle olarak vücudun en büyük hücre grubunu temsil eder. Dolayısı ile yemek sonrası dönemde artan kan şekeri pankreastan insülin salınımına yol açar, insülin ise kas ve yağ dokusundaki GLUT 4'leri uyarak, kan şekerinin hızla kas ve yağ dokusu tarafından alınmasını sağlar. Bu sayede yemek sonrası 2. saatte kan şekeri normoglisemik olur.

İnsülin kas ve yağ dokusunda GLUT 4'lerin sayısını ve aktivitesini artırır. Eğer insülin ile GLUT 4 arasındaki ilişki bozulursa kliniğe Diabetes Mellitus olarak yansır. İnsülin yoksa GLUT 4'ler uyarılamaz, hasta "Tip I diyabet" kliniği ile tanımlanır; insülin varsa ve GLUT 4'ler yeteri kadar cevap vermiyorsa (hiperinsülinemi eşlik eder), hasta "Tip II diyabet" kliniği ile tanımlanır.

Kotransport: Glukozun konsantrasyonundan bağımsız olarak Na⁺'un konsantrasyon gradiyenti sayesinde glukoz-Na⁺ ile beraber taşınır. Daha sonra Na⁺, Na⁺-K⁺ ATPaz kullanılarak hücre dışına enerji harcanarak atılır (sekonder aktif transport). Bu taşıma işlemi **barsak epitel hücreleri, böbrek tübülüsleri ve coroid pleksusta** oluşur. SGLT1 glukozun yanında galaktozu da taşır.

2.2.GLİKOLİZ

Glikoliz (glykys=tatlı, lysis=parçalanma), glukozun pirüvata **enerji elde etmek** amaçlı oksidasyonudur ve **sitozolde** oluşur. Glikolitik yol, reaksiyonlarının hiçbirine oksijen iştiraki olmamasına rağmen aerobik ve anaerobik olarak ikiye ayrılır. Bunun tek sebebi glikoliz sırasında sitozolde oluşan indirgenmiş ekvalanlardır (NADH+H⁺). **Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enzimi ile katalizlenen gliseraldehit-3-fosfatın, 1,3-bisfosfoglisertata dönüşümü sırasında enzim, gliseraldehit-3-fosfattan kopardığı bir çift elektronu sitozolik NAD⁺'lara aktararak NADH+H⁺'a indirger. Her glukozun, iki piruvata oksidasyonunda iki çift elektron transportu olur, yani sitozolde iki NAD⁺, ki NADH+H⁺'a indirgenir. NAD⁺ yoktan var olmaz yani her hücrenin sitozolünde NAD⁺ miktarı sabittir. Eğer bu NADH+H⁺'lardaki elektronlar bir şekilde tekrar tüketilip NAD⁺'a yükseltgenmezse, sitozoldeki NAD⁺'lar tükenince glikoliz durur. Glikoliz sırasında sitozolde oluşan NADH+H⁺'ların tüketim şekline göre glikoliz **aerobik** ve **anaerobik** olmak üzere ikiye ayrılır.

Aerobik glikoliz de pirüvata kadar oksidasyon olur ve **mitokondri** olan hücrelerde **oksidatif varlığında** gerçekleşir. Oluşan piruvat mitokondri matrisine taşınır ve Krebs döngüsünde CO₂ ve H₂O'ya kadar yıkılır (böylece bir glukozdan olabilecek en yüksek kazanç elde edilir). Sitozolde her glukozun 2 piruvata oksidasyonu sırasında oluşan 2 NADH+H⁺ molekülü, **gliserol fosfat** veya **malat-aspartat mekiği** (bkz. Elektron transport zinciri, ETZ) kullanılarak mitokondri iç zarında bulunan ETZ'ne taşınır. Böylece elektronlarını ETZ'ne aktaran NADH+H⁺'lar NAD⁺'a dönüşür ve sitozolde NAD⁺ miktarı yüksek tutulmaya çalışılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Ürik asit artışı görülmez? adenozin deaminaz eksikliği

Biyokimya / Nükleik Asitler

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 343

Primer Gut; genetik ve genetik olmayan faktörlerin birleşimidir, daha çok erkeklerde görülen pürin metabolizması hastalığıdır. Kadınlarda nadirdir, menapoz sonrasında görülebilir. Primer gut, ürik asidin fazla üretimi veya yetersiz renal atılımı veya ikisinin kombinasyonundan oluşur. Genetik olarak, PRPP sentaz enziminde; enzimin yükselmiş Vmax'ı, substratı olan riboz-5-fosfata artmış ilgisiz ve feedback inhibisyonu rezistansı gibi birçok genetik aktivite bozukluğu tesbit edilmiştir. Enzimin artmış aktivasyonu pürin nükleotitlerinin artmış senteziyle sonuçlanır. Dolayısı ile artmış üretimin sonucu da pürinlerin artmış yıkımı ve hiperürisemidir.

Sekonder Gut; masif hücre ölümüyle giden kanserlerde görülür ve tümör lizis sendromu olarak bilinir. Bu tipte birçok elektrolit anormaliği (hiperkalemi, hiperfosfatem ve hipokalsemi) de tabloya da eşlik eder.

Tedavide üç farklı klinik durum için ilaç kullanılır; 1-gut artritini tedavi etmek için, 2- akut atakları önlemek için, 3- serum urat konsantrasyonlarını düşürmek için.

Kolşisin, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler, ACTH ve analjezikler kullanılır. Kolşisin ve NSAID'ler akut atakları engellemek için profilaktik olarak kullanılır. Kolşisin etkisi tam bilinmemekle birlikte ağrıyı azaltır ve atakların sıklığında azalmaya neden olur. Probenesid, sulfonpirazon ve allopurinol gibi ilaçlar serum ürik asit seviyelerini düşürmede etkilidir.

Allopurinol, hipoksantin yapısal analogudur ve ksantin oksida enzimini inhibe ederek ürik asit oluşumunu azaltır. Allopurinol ayrıca HGPRTaz enzimi ile allopurinol ribonükleotitlerine dönüşür, allopurinol ribonükleotitleri, hem PRPP konsantrasyonunu azaltarak ürik asit oluşumunu azaltır hem de pürin sentezinin ikinci allosterik enzimi PRPP-glutamil amido-transferaz enzimini inhibe eder.

Febuksostat, ksantin oksidazı inhibe eden nispeten yeni bir ilaçtır.

Rachurikaz, ürik asit fazla suya çözünür allantoine dönüştürür ve kan ürik asit seviyelerini düşürür.

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 343

Lesch-Nyhan sendromu: X'e bağlı kalıtsal, neredeyse tamamen erkeklerde görülen, **Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRTaz)** enziminin genetik kusurundan kaynaklanır. Hastalarda, hiperürisemi, buna bağlı gut semptomları, renal taş oluşumu, mental retardasyon, spastisite, koreoatetoz ve self mutilation (kendi kendine zarar verme) ile karakterize bir hastalıktır. Hiperüriseminin sebebi, hem guanin ve hipoksantin gibi pürinlerin salvage yollarında kullanılamaması ve mecburen yıkıma yönlendirilmesi hem de artmış PRPP konsantrasyonları sebebiyle hızlanan pürin sentezi ve takip eden artmış pürin yıkımıdır. Sinir sistemi özellikle kurtar kulan yolunu kullanır ve bu çocuklardaki beyin hasarını açıklar.

Von Gierke hastalığı: Glukoz 6-fosfataz enzimi eksikliği sonucu gelişir. Bu hastalarda glukagon hakimiyeti sırasında, hem glukoneojenezin hem de glikojenolizin son basamağı gerçekleştirilemez. Bu yüzden, bu hastalarda hücre içinde glukoz-6-fosfat artar. Artan glukoz-6-fosfat pentoz fosfat yolunu hızlandırır ve daha çok riboz-5-fosfat üretilir. Riboz-5-fosfat, PRPP sentezinin hem substratı hem de pozitif allosterik efektörüdür. Bu yüzden PRPP sentez aşırı aktif hale gelir ve ihtiyacın üzerinde pürin sentezler. Pürinlerin fazlası yıkım yollarına yönlendirilir ve **hiperürisemi** gelişir.

Adenozin deaminaz eksikliği: Otozomal resesif kalıtsal ciddi kombine immün yetmezlik tablosudur. Bu hastalarda hem timus kaynaklı T lenfositler hem de kemik iliği kaynaklı B lenfositler az veya işlevsizdir. Enzim replasmanı veya kemik iliği transplantasyonu yapılmaz ise infantlar enfeksiyon sebebiyle kaybedilir. Deoksiadenozin, salvage yollarında dATP'ye dönüşerek hücrelerde artar, dATP ribonükleotit redüktazı inhibe ederek DNA sentezini azaltır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 34

34. Elektroforezde hangisi alfa-2 bandındadır?
haptoglobin ve seruloplazmin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®

Biyokimya / Amino Asitler, Peptitler ve Proteinler

Tablo 2-14: Plazma proteinleri agaroz jel elektroforezi ile ayrıştırılırsa beş ayrı bant görülür ve bu bantlarda yer alan proteinler aşağıdaki gibidir.

SPE bölgesi	Protein	Fonksiyonu	Klinik özellikleri
Prealbumin	Prealbumin (-)	Transport proteini (T3, T4)	Nutrisyonel durumu ve karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: karaciğer sirozu, inflamasyon, malnutrisyon. Arttığı durumlar: Kronik renal hastalık ve Hodgkin Hastalığıdır.
	Retinol bağlayıcı protein (RBP) (-)	Transport proteini (Vitamin A-retinol)	
Albumin	Albumin (-)	Transport proteini, onkotik basıncın sürdürülmesi, amino asitlerin endojen kaynağı.	Nutrisyonel durumu, karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: Malnutrisyon, nefrotik sendrom, inflamasyon, karaciğer sirozu ve diğer birçok hastalık.
	α_1 -antitripsin (+)	Antiproteaz.	α_1 bantının %90'nını oluşturur. Konjenital eksikliğinde erken dönemde amfizem ve sirozla sonuçlanan infantil hepatit oluşur.
	α_2 -asit glikoprotein (+)	Akut faz reaktani.	Enflamasyon, kanser ve ağır travmalarda artar.

Temel Bilimler 34. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 080

α_2	Haptoglobin (+)	Serbest Hb'ni bağlar ve transport eder.	rebillir. Intravasküler hemolizde azalır, akut inflamasyonda artar.
	α_2 -makroglobulin	Antiproteaz.	Nefrotik sendromda dramatik olarak $\uparrow$, pankreatit ve prostat Ca'da $\downarrow$.
	Serüloplazmin (+)	Bakır metabolizmasında rol alır.	Wilson hastalığında azalır, Cu toksisitesinde artar.
	Transferin (-)	Demir transportu.	Demir eksikliğinde $\uparrow$, inflamasyonda $\downarrow$.
β	Hemopeksin	Dolaşımdaki hem molekülünü bağlar	Hemolitik olaylarda $\downarrow$.
	β -lipoprotein (apoprotein B)	Lipitleri taşır.	
	C3 (+), C4 (+)	İmmün sistem faktörü.	
	Fibrinojen (+)	Koagülasyon faktörü	β ile γ bölgesi arasında bulunur.
γ	β_2 mikroglobulin (+)	Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde yer alır.	Renal tübüler fonksiyonun göstergesidir. Özellikle renal transplant rejeksiyonunun ve B hücreli tm'lerin izlenmesinde yararlıdır.
	CRP (+)(+)	İmmün fonksiyon.	β - γ bölgesine göç eder. Nonspesifik fakat en hassas akut faz reaktanıdır.
	IgG (+)	İmmün fonksiyon (en yüksek konsantrasyonda Ig'dir).	Monoklonal artışı myeloma gibi B hücreli tümörlerde görülür.
	IgA (+)	İmmün fonksiyon.	Monoklonal artışı karaciğer sirozunda izlenir.
	IgM (+)	İmmün fonksiyon, (erken cevap).	Monoklonal artışı Waldenström's makroglobulinemisinde izlenir.

Plazma proteinlerinin elektroforez bantları ve bu bantları oluşturan proteinler aşağıdaki şekildedir. Proteinlerin yanlarında bulunan (-) ve (+) işaretleri akut faz yanıtına düşme ile mi artma ile mi cevap verdiklerini gösterir.

Akut faz proteinleri: Akut bir inflamasyon olayında veya doku harabiyetine bağlı olarak bazı proteinlerin düzeylerinde değişiklikler gözlenir. Bu proteinlere akut faz proteinleri (**akut faz reaktanları**) denir. Pozitif akut faz reaktanlarının akut inflamatuvar durumlarda düzeyleri %50 ile binlerce kat arasında artar. Bu proteinlerin inflamasyon cevabının gelişmesinde rolleri olduğu düşünülmektedir. Bazı kronik inflamatuvar olaylar ve kanserlerde akut faz reaktanlarında artışa neden olabillirler. **CRP**, doku hasarı, infeksiyon, inflamasyon da yükselir.

Fagositik hücrelerden salgılanan İnterlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinler, hepatositte akut faz reaktanlarının sentezini artırır. **Nükleer faktör kappa-B (NFkB)** bazı akut faz reaktanlarının sentezinin artırılmasıyla ilgili bir transkripsiyon faktörüdür. NFkB immunolojik

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. H zincir yapısı epsilon olan Ig hangisidir?
IgE

Biyokimya / Amino Asitler, Peptitler ve Proteinler

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

F- İMMÜNGLOBÜLINLER ve KOMPLEMAN SİSTEMİ

İmmün cevap üç tamamlayıcı sistemden oluşur; humoral immün sistem, hücreli immün sistem ve doğumsal immün sistem (innate immune system). Humoral immün sistem, bakteriyel enfeksiyonlarına ve hücre dışındaki virüslere yöneliktir, aynı zamanda organizmaya giren tekil proteinlere de cevap verebilir. Hücreli immün sistem; virüslerle enfekte edilmiş konakçı hücreyi ve tümör hücrelerini harap eder, parazitlere, mantarlara, bazı hücre içi bakterilere ve yabancı dokulara karşı savunmada önemlidir. Doğumsal (innate) immün sistem ise kompleman bileşenlerini ve natural killer hücrelerini içerir.

Humoral immün sistemde, antikorlar veya immünglobulinler olarak adlandırılan çözünebilir proteinlerden oluşur. Immünglobulinler kan proteinlerinin %20'sini oluştururlar ve plazma hücrelerinden sentezlenirler. Plazma hücreleri ise gelişimlerini kemik iliğinde tamamlamış olan B lenfositlerin değişimi ile meydana gelirler. Plazma hücreleri, çeşitli antijenlere maruziyete yanıt olarak immünglobulin sentezleyip plazmaya sekrete eden özelleşmiş B serisi hücreleridir.

Hücreli immün cevabın ana hücreleri, gelişimlerini timusta tamamlayan T lenfositlerdir (sitotoksik T hücreleri-Tc ve helper T hücreleri ve Th). Th hücreleri makrofajlarla etkileşir. Hem T lenfositler hem de makrofajlar interlökinleri de içeren bir grup protein olan sitokinlerin sentezlenmesinde rol oynar. T hücreleri greft rejeksiyonu, hipersensitivite reaksiyonları, malign hücrelere ve virüslere karşı savunma gibi **hücre aracılı çeşitli süreçlerde** rol oynamaktadır.

İnsanda aynı bağlanma özelliklerine sahip bir milyondan fazla antikor üretilir. Bu da dışardan alınan ve yabancı olarak tanımlanan proteinin bir veya birden fazla immünglobulin tarafından tanınıp bağlanacağı gösterir.

"**Antijen**" kavramı, immün cevabı ortaya çıkarabilen molekül veya patojenleri tanımlar. **Hapten** olarak adlandırılan ve moleküler ağırlığı **5000 daltondan küçük** olan moleküller tek başlarına bir immün cevap oluşturamazlar, ancak organizmaya girdikten sonra **bir proteinle birleşir**, antijenik özellik kazanır ve antikor yanıtı oluşturabilirler.

İmmünglobulin moleküllerinin tümü, **disülfid bağları** ile birbirlerine tutunmuş tetramer (L_2H_2) halinde bir arada bulunur. Bu tetramerler birbirinin aynı iki **hafif zincir (L)** ve birbirinin aynı iki **ağır zincirden (H)** oluşur. Her polipeptit zincirinde değişken bölge (**Variable region; V**) adı verilen amino ucu, sabit bölge (**Constant region; C**) adı verilen karboks ucu yer alır. Disülfid bağları ile bağlanan polipeptit zincirler, yapısal ve fonksiyonel önemi olan spesifik domain veya bölgelere ayrılabilir.

Ağır zincirin (H) amino terminalindeki yaklaşık dörtte birlik kısmı değişken bölge olarak (variable, VH), zincirin geri kalan dörtte üçlük kısmı ise o H zincirin sabit bölgeleri (constant, CH1, CH2, CH3) olarak isimlendirilir. Hafif zincirin (L) karboks terminaline doğru yarısı sabit bölge (C_L) amino terminal ucu ise değişken bölge (V_L) olarak isimlendirilir. Immünglobulin

Temel Bilimler 35. soru Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 073

antikoru bağlandığı kısma **antijenik determinant** veya **epitop** ismi verilmektedir.

İnsanlarda beş H zincir sınıfı bulunur ve CH bölgelerinde farklılıkları ile ayırt edilir. Böylece γ , α , μ , δ ve ϵ ile sembolize edilen ve **H zincirlerine** göre sınıflanan beş ayrı immünglobulin sınıfı (**IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE**) ortaya çıkar. H zincir tipi immünglobulin sınıfını ve sonuçta efektör fonksiyonunu belirlemektedir. μ ve ϵ zincirleri (IgM ve IgE) üç değil dört C_H domainine sahiptir. Immünglobulinlerin serum dağılımı yaklaşık olarak; IgG %75, IgA %15, IgM %10, IgD %0,2 ve IgE %0,004 şeklindedir.

Antikoru antijene bağlanmasını sağlayan H ve L zincirlerinin variable (V) bölgelerinde yer alan bazı amino asitlerdir. Papain veya pepsin ile proteolitik yıkılım sonrasında immünglobulinlerden antijene bağlanabilen iki Fab bölgesi ile kristalize olabilen bir Fc bölgesi oluşur. Disülfid bağları H zincirleri arasında veya H ile L zincirleri arasında olabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. H zincir yapısı epsilon olan Ig hangisidir?
IgE

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EDİTİM MERKEZİTemel Bilimler 35. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 076

İmmunoglobulinG (IgG): IgG, en fazla miktarda bulunan immünoglobulindir (%70-75) ve yapısında %3 kadar karbonhidrat içerir. Bakteri ve virüslere yanıt olarak üretilen IgG sınıfı antikorlar küçük ve çözünebilir yabancı proteinleri çöktürür. Komplemanı fiske ederek bakterinin ölümüne yol açar. Bakteriyel toksinleri ve virüsleri nötralize eder. Plasentadan geçebilir.

İmmunoglobulinA (IgA): Serum immünoglobulinlerinin %10-15 kadarını oluşturan IgA, %10 oranında karbonhidrat içerir. IgA1, IgA2 ve sekretuar IgA şekilleri bulunur. Sekretuar IgA; barsak ile bronşların mukozal membranlarında ve laktasyondaki meme duktuslarında sentez edilir, ayrıca yeni doğanları intestinal enfeksiyonlardan da korur. Sekretuar IgA bakteriyel ve virüslerin mukozalara yapışmasını önler.

İmmunoglobulinM (IgM): Neonatal dönemde sentez edilen ilk immünoglobulindir. Dolayısıyla bulunan immünoglobulinlerin %10 kadarını oluşturur ve yapısında %12 oranında karbonhidrat bulunur. Dolayışındaki en büyük immünoglobulin molekülüdür, pentamerik yapısı ile on antijeni aynı anda bağlayabilir ve disülfid bağları (J zinciri) ile bağlı beş monomerdan meydana gelir. *Klasik kompleman aktivasyonunu başlatan en güçlü Ig'dir.* Akut enfeksiyon döneminde ilk sentezlenen Ig'dir. Kronik hastalıklarda yükselmesi de akut atağı gösterir.

Hem IgM'de hem de IgA'da "J zinciri" denen bir polipeptit IgM pentamerlerinin ve IgA dimerlerinin bir arada tutulmasına yardımcı olur.

İmmunoglobulinD (IgD): Monomerik yapıda olan ve %12 oranında karbonhidrat içeren IgD, immünoglobulinlerin %1 kadarını oluşturur. B lenfositlerde antijen için bir yüzey reseptörü olan IgD molekülünün primer fonksiyonu bilinmemektedir.

İmmunoglobulinE (IgE): Bazofillerin ve mast hücrelerinin yüzey membranlarında yer alan IgE, serumda çok düşük miktarda bulunur. Yapısında %15 oranında karbonhidrat bulunur. IgE moleküllerine antijen bağlanmasıyla mast hücrelerinden histamin ve diğer vazodilatör aminler salgırlar. Saman nezlesi, astma, ürtiker ve ekzama gibi alerjik olaylarda görülen tip1 aşırı duyarlılık reaksiyonları IgE ile ilişkilidir. Parazitik enfestasyonlara karşı savunmada rol alır.

Kompleman sistemi:

Doğumsal immün sistemi oluşturur ve ismini, bileşenlerinin sayı, fonksiyon özgülüğünün hayat boyu sabit kalacağı gerçeğinden alır. Aynı pıhtılaşma kaskat elemanları gibi kompleman sistemi de, kanda inaktif dolaşırken (zimojen şeklinde), kısmi proteoliz ile aktive olurlar. Hepatosit, makrofaj, monosit ve intestinal endotelial hücrelerden köken alırlar. Kompleman sistemi yaklaşık 20 plazma proteinini içermekte, hücre lizisi, inflamasyon ve diğer süreçlerde rol oynamaktadır.

Klasik yolda komplemanı aktiveleyen; immünoglobulin molekülü ile birleşen antijenin oluşturduğu antijen-antikor kompleksidir. Antijen-antikor kompleksi oluşturmadan doğrudan yabancı organizmanın yüzeyine bağlanan bazı kompleman bileşenlerinin komplemanı aktivelemesi de **alternatif yol** olarak bilinir.

Klasik yol: C1 proteininin aktive edilmesiyle başlar. C1'in aktive edilmesi IgG ve IgM gibi antikorların Fc kısımlarının bu proteine bağlanması ile meydana gelir. C1, proteaz aktivitesi sayesinde hem C2'yi C2a ve C2b, hem de C4'ü C4a ve C4b olmak üzere ikiye böler. C2a ve C4b birleşir ve bu yapıya **C3 konvertaz** denir. C3 konvertaz C3'ü C3a ve C3b'ye parçalar. C2a ve C4b'ye şimdi C3a'da eklenir ve yapıya **C5 konvertaz** (C3a:C2a:C4b) denir. C5 konvertaz şimdi C5, C5a ve C5b olmak üzere iki parçaya ayırır. C5b, C6, C7, C8 ve C9 ile birleşir ve oluşan C5b:C6:C7:C8:C9'a "**membran atak kompleksi**" denir. Membran atak kompleksi karşı hücreye bağlanıp membranında delik açarak, atak yapılan hücrenin ölümüne yol açar. C3a ve C5a proteinleri, lökositlerin enfeksiyon bölgesine çağırma, enflamatuvar cevabı stimüle eden kemotaksik proteinlerdir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

36. Karaciğerde bulunan GLUT hangisidir?
GLUT-2

Biyokimya / Karbonhidrat Metabolizması

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2. GLUKOZUN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ VE GLİKOLİZ

2.1. GLUKOZUN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ

Glikolitik yol, **glukozun enerjisi (ATP)** ve diğer metabolik yolların ara ürünlerini sağlamak için **sitozolda** oksidasyonudur. Bütün dokular glikoliz ile glukozu yıkabilirler. Hemen hemen tüm şekerler glukozla dönüştürülebilir, bu yüzden glukoz karbonhidrat metabolizmasının merkezinde yer alır. **Mitokondrisi ve yeterli oksijeni** olan hücrelerde **aerobik glikoliz** görülür ve glikolizin son ürünü pirüvattır. Glukozun laktata dönüşümü ise **anaerobik glikolizdir**. *İkisi arasındaki en önemli fark, gliseraldehit-3-fosfatın oksidasyonu sırasında oluşan $NADH+H^+$ 'ın tekrar oksidasyonu için (NAD^+ oluşumu için), ya oksijen varlığı ya da laktata dönüşüm gereklidir.* Anaerobik glikoliz, mitokondrisi olmayan **eritrosit** gibi hücrelerde veya egzersiz yapan kas gibi, dokulara yeterli oksijen sağlanmadığı durumlarda ATP oluşumunun ana yoludur.

Glukozun hücre içine alınması:

Glukoz hücre içine iki farklı yolla alınır; kolaylaştırılmış difüzyon ve kotransport.

Kolaylaştırılmış difüzyon: Glukozun hücre içine ana giriş yolu kolaylaştırılmış difüzyondur ve konsantrasyon farkına göre gerçekleşir (yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru). Kolaylaştırılmış difüzyonda **GLUT** (glukoz transporter) olarak adlandırılan ve membranda bulunan glukoz taşıyıcıları kullanılır. Bu taşıyıcıların yapıları birbirine benzerdir fakat dokulara olan spesifiteleri farklıdır.

Temel Bilimler 36. soru Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 167		
GLUT1	Eritrosit, beyin, böbrek, kolon ve plasenta	düşük, yaklaşık 1 mM).
GLUT2	Karaciğer, pankreas β -hücreleri, ince barsak ve böbrek	Glukozun hızlı yakalanması ve salınması, karaciğer ve böbrekte fazla glukozun kandan alınması, pankreasın insülin salınması (Km değeri çok yüksek 15-20 mM)
GLUT3	Beyin, plasenta ve testis	Glukoz yakalanması (Km değeri düşük).
GLUT4	Yağ, kalp kası ve kas.	Glukozun insülinle uyarılan yakalanması (Km değeri 5 mM)
GLUT5	İnce barsak ve testis	Fruktoz emilimi
GLUT6	Dalak, lökosit ve beyin	
GLUT7	İnce barsak, kolon, testis ve prostat	
GLUT8	Testis ve sperm akrozomu	
GLUT9	Karaciğer, böbrek, barsak, akciğer ve plasenta	Barsak ve böbrekte urat ve glukoz transportu
GLUT10	Kalp, akciğer, beyin, karaciğer, kas, plasenta, böbrek ve pankreas	Glukoz ve galaktoz taşınımı
GLUT11	Kalp kası ve iskelet kası	Glukoz ve fruktoz taşınımı
GLUT12	Kalp kası, iskelet kası, prostat ve plasenta	
SGLT-1	İnce barsak ve renal tübüller	Glukozun ince barsakta Na^+ a bağlı etkin yakalanması
SGLT-2	Renal tübüller	Böbrek proksimal tübülünde konsantrasyon gradyentine karşı emilimi.

Not: klasik kitaplar glukoz kan değeri ve glukoz ilişkili enzim ve taşıyıcı sistemleri konusurken hem mg/dL hem de mMol/L birimlerini kullanır. Bir fikir olması açısından 10 mg/dL kan glukozu 0,555mmol/L'ye, 90 mg/dL kan glukozu ise 4,995 mmol/L'ye denk gelir.

Yağ doku ve iskelet kasındaki GLUT4 aktivitesi ve sayısı insülin ile artırılır. Yağ ve kas dokusu vücutta kitle olarak en büyük dokular olduğu için yemekten sonra kan şekerinin azaltılmasında önemlidirler. İnsülin salınımındaki bir bozukluk bu dokulara glukoz girişini bozduğu için, hiperglisemi oluşturur. Yani insülin eksikliğinde (Tip I DM) GLUT 4'ler yeterli kadar uyanlamadığı için yemek sonrası dönemde kan şekeri düşüremez. Tip II diabette ise insülin vardır fakat GLUT 4'ler yansızdır ve yemek sonrası dönemde yine kan şekeri regüle edilemez.

Original Soru: Temel Bilimler 37

37. Keton yapımında ve yıkımında ortak enzimler?
tiyolaz ve β -hidroksibütirat dehidrojenaz

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

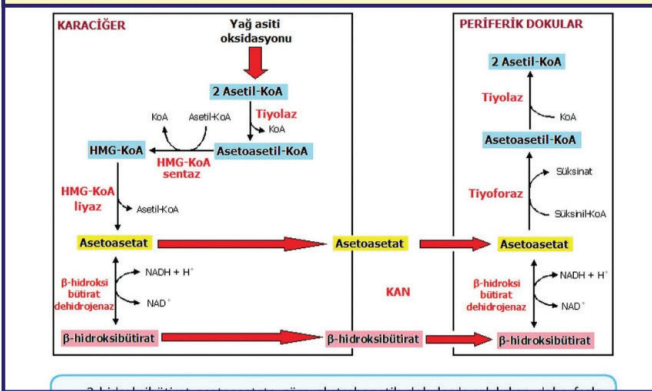
İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Lipit Metabolizması

TUSEM
— TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Açlık sırasında ise **asetil-KoA karboksilaz** inhibe edilir (hem sitozolda miktarı yükselen palmitoil-KoA ile allosterik olarak hem de glukagonun yaptığı kovalent modifikasyonla) ve malonil-KoA oluşumu azaltılarak karнитin-açıl transferaz I üzerindeki inhibisyon kaldırılmış olur. Böylece açlık sırasında karaciğere gelen yağ asitlerinin ortalama %30'u keton cismi oluşumuna yol açar.

Temel Bilimler 37. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 251



3-hidroksibütirat asetoasetata göre ekstrahepatik dokularda yıkılırken daha fazla enerji getirir. Bunun sebebi karaciğerdeki sentez aşamasında fazladan bir kez indirgenmiş olmasıdır.

Açlık sırasında aktif hormon **glukagon**dur. Glukagon, yağ dokusunda lipoliz yapmak için **hormon duyurucu** lipizi aktifler. Serbest yağ asitleri kana çıkar ve açlıkta mitokondrisi olan birçok dokü tarafından enerji amaçlı okside edilir. Karaciğerde açlık sırasında kandan bol miktarda serbest yağ asiti çeker, yağ asitlerini mitokondriye taşır (açlıkta karaciğer sitozolünde malonil-CoA varlığında basilemez ve CPT-1 aktifler), yağ asitlerinin oksidasyonundan sağladığı ATP ile de yüksek maliyetli glukoneojenezi gerçekleştirir. Bu arada karaciğer mitokondrilerine giren yağ asitlerinin ortalama %30'u keton cismi sentezine yönlendirilir.

Bir insan ne kadar glukagon hakimiyetinde ise, hormon duyarlı lipaz o derece aktiftir ve yağ asit mobilizasyonunu çokluğu da enzimden aktivitesini yansıtır. Ne kadar çok yağ asiti mobilize olursa, karaciğer o kadar çok yağ asitini kandan çekerek ve mitokondrilerinde β -oksidasyona yollar. Karaciğer mitokondrilerine giren yağ asitlerinin ortalama %30'u keton cisim olacağına göre bir insanda keton cisim konsantrasyonu **hormon duyarlı lipazın** aktivitesi ile ilişkilidir. Unutulmaması gereken, **serbest yağ asitlerinin yağ dokusundan mobilizasyonunu düzenleyen etkenler ketojenez de düzenlerler.**

İnsülin tedavisi alınmayan, tedavisini kesen veya insülin dozu yetersiz gelen Tip I diabetes mellituslu, hücre içine yeterli miktarda glukoz giremediği için, hem glukozun enerji kaynağı olarak kullanılmıyorsa, hem de glukozdan yağ asiti sentezinde problem vardır. Bu koşullarda malonil-KoA oluşumaz ve karnitin-çil transferaz 'I' ihibe edemez. Bu yüzden tip I diabetik hastada var olan glukozun hakimiyeti sayesinde yağ dokusundan mobilize olan yağ asitleri karaciğer mitokondrisine girer ve asetil-KoA'lara yakılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 38

38. yağ asiti β-oksidasyonunda görevli enzimlerin sırası?
Dehidrojenaz-Hidrataz-Dehidrojenaz-Tiyolaz

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR



Biyokimya / Lipit Metabolizması

Depo TAG'ler, kas kasılması ve açlık sırasında glukoneogenez için temel enerji kaynaklarıdır. Yetersiz biyosentez, renal kaçışa bağlı karnitin yetmezliği ve genetik olarak karnitin-açıl transferaz I ve II defektleri; azalmış glukoneogeneze bağlı hipoketotik hipoglisemi başta olmak üzere, hiperamonyemi, kardiyomyopati, kas kramplarından, halsizliğe ve ölüme kadar değişen klinik belirtiler ortaya çıkarır (yeni doğanda özellikle de preterm bebeklerde görülür).

Karnitin eksikliği olan hastalarda yağ asitleri mitokondriye girip oksitlenemediği için *yüksek miktarda lipit kaslarda birikir*. Hastalara tedavi olarak karnitin ağızdan verilir ve mitokondriye girişinde karnitine ihtiyaç göstermeyen orta zincirli yağ asitleri içeren diyet uygulanır. Karnitin-açıl transferaz I eksikliğinde sadece karaciğer etkilendir ve azalmış yağ asiti oksidasyonu ile birlikte hipoglisemi ve ketojenez görülür. Karnitin-açıl transferaz II eksikliğinde ise iskelet kasında uzun zincirli yağ asitleri metabolik yakıt olarak kullanılamaz, miyoglobinemi ve egzersiz sonrası güçsüzlük ortaya çıkar. DM tedavisinde kullanılan **sulfonylür grubu ilaçlar** (tolbutamide ve glyburide) da CPT-1'i inhibe ederek yağ asiti oksidasyonunu ve hiperglisemiyi azaltırlar.

Karnitin, esansiyel amino asitler olan **lizin** ve **metiyonin** amino asitlerinden karaciğer ve böbrekte sentezlenir, kas başta olmak üzere diğer dokulara gönderilir. Önce metiyoninin aktif şekli S-adenozil metiyonin, lizin amino asidine üç adet metil grubu aktarır ve trimetil-lizin üzerinden karnitine dönüşür. Kırmızı et başta olmak üzere diyetle karnitin alınır. Karnitin kayıpları **hemodiyalizde** de görülebilir, ayrıca organik asitürisi olan hastalarda karnitin, organik asitlerle konjuge şekilde atılarak kaybedilir.

1.6. YAĞ ASİTLERİNİN β-OKSİDASYONU:

Yağ asiti ikiye karbonlu asetil birimleri halinde yıklılır. Yıkım sırasında oksidasyon yağ asitinin β-karbonunda gerçekleştiği için bu olaya β-oksidasyon adı verilir. Mitokondrial matrikse giren yağ asitlerinin oksidasyonu üç aşamada gerçekleşir (sentezleri sitozolik, yıkımları mitokondrial).

- İlk aşamada yağ asitinin karboksil ucundan başlayarak iki karbonlu birimler (asetil-KoA olarak) yağ asitinden oksidatif olarak uzaklaştırılır. Örneğin, 16 karbon içeren palmitik asitin parçalanması için 7 kez bu işlem tekrarlanır ve 8 tane asetil-KoA birimi oluşur. Yedinci basamağın sonunda palmitatın son iki karbonu (C-15 ve C-16) asetil-KoA olarak kalır. Her iki karbonlu birim koparken, iki çift elektron ve dört H⁺ yağ asitinden uzaklaştırılır.
- Oluşan asetil-KoA'lar oksidasyonun ikinci kısmında Krebs siklusuna girer, CO₂ ve H₂O'ya kadar oksitlenir. İlk iki basamak indirgenmiş elektron taşıyıcıları olan NADH+H⁺ ve FADH₂'yi üretir.

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 244

Her iki karbonlu birim dört enzimle katalizlenen dört aşamada koparılır. B-oksidasyon enzimleri mitokondri matriksinde ve mitokondri iç zarında yerleşmiştir. İlk aşamada mitokondrial matrikste yağ asiti açıl-KoA esterlerinin, α ve β karbon atomları arasına enzimatik bir dehidrojenasyon tepkimesi ile çift bağ konulur (**Δ²-enol-KoA hidrataz**). Oluşturulan bu yeni çift bağ trans konfigürasyonundadır, doğal olarak oluşan doymamış yağlardaki çift bağ ise cis konfigürasyonundadır. Bu tepkimeyi prostetik grup olarak FAD taşıyan **açıl-KoA dehidrojenaz** enzimleri katalizler. Yağ açıl-KoA'dan uzaklaştırılan elektronlar FAD'a transfer edilir ve FADH₂'ye indirgenerek solunum zincirine aktarılır ve sonuçta 1,5 ATP kazanılır.

4-6, 6-12 ve 12 karbondan uzun yağ asitlerinin ilk dehidrojenasyonu sırası ile kısa, orta ve uzun zincirli açıl-KoA dehidrojenazlar tarafından yapılır (hepsinin prostetik grubu FAD'dır). Açıl KoA dehidrojenaz basamağı TCA'daki süksinat dehidrojenaz aşamasının analogudur. Her

Orijinal Soru: Temel Bilimler 38

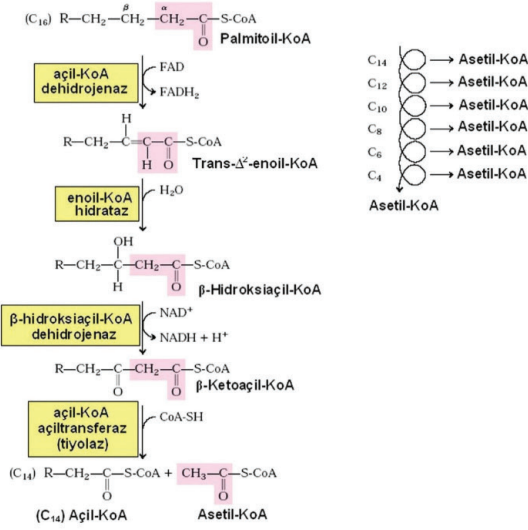
38. yağ asiti β-oksidasyonunda görevli enzimlerin sırası?
Dehidrojenaz-Hidrataz-Dehidrojenaz-Tiyolaz

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 245

USEM®
LİSANSUÇU SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

iki enzim de mitokondrial iç zarda yer alır. *Hipoglisin* orta ve uzun zincirli yağ asitlerini okside eden açıl-KoA dehidrojenazı inhibe eder ve karaciğerde hem ATP sentezi hem de glukoneogenez baskılanır, hipogliseminin görüldüğü Jamaika kusma hastalığı gelişir.

Şekil 6.16: Yağ asitlerinin mitokondrial matrikste gerçekleşen β-oksidasyonu



Sentez sırasında sitozolik NADPH'lerden aktarılan iki çift elektron yağ asitlerinin yıkımı sırasında iki dehidrojenaz enzimi tarafından geri alınır. Bunlardan biri elektronlarını prostetik grubu FAD üzerinden koenzim Q'ya aktarırken (açıl-KoA dehidrojenaz) diğeri elektronlarını matriks içindeki NAD⁺'lara aktarır (β -hidroksi açıl KoA dehidrojenaz). Yağlar karbohidrat ve proteinlere göre daha yüksek enerjilidirler çünkü çok fazla indirgenmişlerdir.

İkinci aşamada trans- Δ^2 -trans-enoyl KoA'nın çift bağına enoyl-KoA hidrataz enzimi ile su sokulur L- β -hidroksi-açıl-KoA elde edilir. Bu tepkimede Krebs döngüsünde yapıya suyun sokulduğu fumaraz reaksiyonunun benzeridir.

Üçüncü aşamada β -hidroksi-açıl-KoA dehidrojenazla, L- β -hidroksi-açıl-KoA'dan β -keto-açıl-KoA üretilirken elektron alıcısı olarak NAD⁺ kullanılır. Elde edilen NADH+H⁺ solunum zincirindeki NADH dehidrojenaza (kompleks I) aktarılarak 2,5 ATP elde edilir. Bu tepkimede Krebs döngüsündeki malat dehidrojenaz tepkimesine hemen hemen benzerdir.

Dördüncü ve son basamakta açıl-KoA asetil transferazla (tiyolaz da denir) katalizlenir. Bu aşamada β -açıl-KoA serbest KoA ile reaksiyona girer ve orijinal yağ asitinden 2 C'lu birim asetil KoA olarak uzaklaştırılır (bu tepkime tiyoliz olarak da adlandırılır). Böylece yağ asiti 2 C kısılmış olur ve aynı dörtlü döngü tekrar başlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Enzimler

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2.6. TÜMÖR MARKIRLARI:

Tümör markırlarının kullanımı, bir tümörün taranması, tanısı, evlenmesi ve prognozunu gösterilmesinde çok sınırlıdır. Genellikle nadir örnekler dışında tümör markırlar bu amaçlarla kullanılmazlar. Tümör markırlarının ana kullanım amacı kanser tedavilerinde terapötik cevabı belirlemek ve kanser tedavisinin etkinliğini izlemektir. Bir tümör markır kullanarak, rekürrens ve remisyonların saptanması ise tartışmalı bir konudur. Sonuç olarak tümör markırlarının çoğunun kullanım alanı; tedavi izlemi ve kanserin seyrinin izlenmesidir. Kanser hastasının uzun dönem takibinde, tümör markırının kan seviyelerinin yükselmesi bir kanserin progresyonunu, bir tümör markırının kan seviyelerinin azalması bir kanserin regresyonunu gösterir.

1- Enzimler:

Alkalen fosfataz: Primer ve sekonder karaciğer kanserlerinde yükselir. Aynı zamanda kanserlerin osteoblastik metatazlarında da ALP yükselmesi gözlenir (prostat kanserinin kemik metastazları gibi).

Laktat dehidrojenaz: Birçok kanserde artmış hücre yıkımını yansıtacak şekilde yükselmiştir.

Nöron-spesifik enolaz: Glikolitik yolda etkili olan enolaz enziminin nöro-endokrin sisteme spesifik formudur. Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom, feokromasitoma, karsinoid sendrom, tiroidin medüller kanseri, melanom ve pankreatik endokrin tümörlerde artar.

Prostatik asit fosfataz: PSA kullanıma girdikten sonra, prostat kanserlerinde önemini kaybetmiştir. Prostat kanserlerini erken saptamada PSA çok daha sensitiftir.

Prostat spesifik antijen (PSA): PSA, tripsin, kimotripsin ve elastaz gibi serin proteaz ailesindendir ve benzer etkinliğe sahiptir. Bağlı ve serbest olmak üzere iki farklı formu vardır. PSA'nın kanda büyük kısmı α 1-antikimotripsin ve α 2-makroglobin gibi antiproteazlara bağlı şekilde bulunurken, az kısmı serbest şekilde bulunur.

En umut verici tümör markırdır. Çünkü neredeyse tüm tümör markırları içinde kanser taraması, evlenmesi, tedavi izlemi ve rekkürrenslerinde kullanılan tek markırdır. Prostat kanserlerinin erken evre tanılarında tedavi sonuçları yüz güldürücüdür. PSA prostat kanserine değil, prostat dokusuna özeldir. Dolayısı ile benign prostat hipertroflerinde de artar. PSA'nın bu iki hastalığa yönlendirilmede cut-off değerleri farklıdır ve hasta yaşı ile korelasyonu prostat kanserinde tarama amacı kullanılabılır. Prostat kanserlerinin evlenmesi ve tedavi izleminde PSA başarıyla kullanılır.

Ürokinaz-plazminojen aktivatör sistem: Meme kanserlerinde prognostik faktördür.

Katepsinler: Katepsinler (katepsin B, D ve L), tümör gelişiminde ve progresyonunda rolleri araştırılan lizozomal proteazlardır.

Temel Bilimler 40. soru

Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 117

Kalsitonin: Tiroid parafoliküler C hücrelerinden salınan kalsitonin, tiroidin medüller karsinomlarında yükselir.

Human koryonik gonadotropin (hCG): Gebelikte, trofoblastik hastalıklarda (tümör markır olarak en sık kullanım alanı), germ hücre tümörlerinde ve nonseminomatöz testis tümörlerinde yükselir. Nonseminomatöz testis tümörlerinde AFP ile birlikte kullanılır ve hCG yüksekliği ile tümör boyutu ve prognoz arasında korelasyon vardır.

3- Onkofetal antijenler:

Alfa fetoprotein (AFP): Hepatosellüler ve seminom dışı germ hücre karsinomlarında kullanılan bir tümör markırdır. AFP, embriyonik gelişim sırasında fetal yol sac ve karaciğerden yüksek miktarda salgılanır. AFP, hepatosellüler kanserlerin yüksek oranda görüldüğü bölgelerde tarama amacı kullanılabılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 42

42. Mor kapaklı tüpte yanlış sonuç veren biyokimyasal markırlar?
yüksek potasyum ve düşük kalsiyum

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Enzimler

Kovalent olarak asetil grubunun bağlanması veya koparılması (asetilasyon veya deasetilasyon), uzun zamandır histonlar ve diğer nükleer proteinlerle ilişkilendirilmektedir. Son zamanlarda proteomik çalışmalar metabolik yollarda görev alan birçok allosterik enzim için de kovalent asetilasyona/deasetilasyona uğradığını göstermiştir.

C. Enzim sentezinin indüklenmesi ve baskılanması: Hücreler genellikle var olan enzim miktarlarını, enzim sentez hızlarını değiştirerek de düzenleyebilirler. Enzim sentezindeki artma veya azalma, enzim sayısını ve buna bağlı olarak da enzimin iş yapabilen aktif bölge sayısını değiştirir. İhtiyaca göre hem metabolik yollardaki allosterik enzimlerin hücre içindeki sayısı hem de bunları kovalent modifikasyonla fosforile ve defosforile eden, protein kinaz ve protein fosfataz gibi enzimlerin miktarı ihtiyaca göre değişkendir.

Serum: Her santrifüj işlemi, santrifüj edilen materyali en az iki faza ayırır. Bir kan örneği, antikoagülan madde içermeyen bir tüpe alınır (boş bir tüp), bir süre dinlendirildikten sonra (pıhtılaşma kaskadının başlaması ve tüm kaskat elemanlarının tükenmesi için 20 dk kadar beklenir) santrifüj edilirse üste kalan berrak sarı renkli kısmın adı serumdur. Materyal normal bir tüpe alınıp bekletildiği için koagülasyon işlemi gerçekleşmiştir ve serumun içinde pıhtılaşma faktörleri bulunmaz.

Plazma: Bir kan örneği antikoagülan madde üzerine alınır ve santrifüj edilirse, üste kalan berrak sarı renkli kısmın adı plazmadır. Plazma, içinde fibrinojen dahil olmak üzere tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir.

Alınan örnekte hemoliz olması: Eğer kan uygun bir teknikle alınmazsa eritrosit membranı bütünlüğünü yitirir ve eritrosit içinde olması ve santrifüj sırasında gökmesi gereken birçok hücre içi materyal serum veya plazma örneklerinde görülür. Dolayısı ile eritrosit sitozolünde birçok molekül ve iyonun konsantrasyonu serumdan fazladır ve eritrosit parçalanınca bunlar serumda yanlış yüksek okunur. Özellikle hemolizde; laktat dehidrojenaz, potasyum, magnezyum ve fosfat yüksek okunur. Birçok analitin plazma ve serum örnekleri arasındaki konsantrasyonları farklılık gösterir.

Serum veya plazma örneği kullanıldığında analitlerin değerleri değişiklik gösterir. Tüm ölçümü yapılacak analitler için hangi numunenin kullanılacağı standardize edilmiştir. Plazma ve serum değerleri arasında fark olmayanlar: **kolesterol, kreatinin ve bilirubin**'dir.

Temel Bilimler 42. soru Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 106

Kan örnekleri kapak renkleri farklı olan tüplere alınır. Bu tüplerdeki antikoagülan maddeler ve çalışan parametreler farklıdır. Kırmızı kapaklı kan tüpü: İçinde herhangi bir pıhtılaşma faktörü içermez. Rutin biyokimya, hormon analizleri, serolojik markırlar bu tüple bakılır. Açık mavi kapaklı kan tüpü: İçinde sodyum sitrat vardır. Pıhtılaşma ilgili tüm testler bakılır. PZ (ve INR), APTT, fibrinojen, antitrombin-III, protein C ve protein S bu tüp kullanılarak tayin edilir. Siyah kapaklı cam tüp: İçinde sodyum sitrat vardır. Eritrosit sedimentasyon hızı ölçmek için kullanılır. Mor kapaklı kan tüpü: İçinde EDTA-K² (etilen-diamin-tetra-asetik asit) vardır. Tam kan sayımı (hemogram) parametreleri ve HbA1C için kullanılır.

Heparin: Bir glikozaminoglikandır, doğal bir antikoagülandır, etkisini antitrombin-III'ü aktive ederek gösterir.

EDTA: Kalsiyum ve magnezyum gibi divalent katyonlara bağlanan, şelatlayıcı bir ajandır. Kalsiyuma bağlanarak pıhtılaşmayı önler.

Sodyum sitrat: Kalsiyumu şelatlayarak etki gösterir, bu sayede pıhtılaşmayı önler.

Oksalat: Kalsiyumu şelatlayarak etki gösterir, bu sayede pıhtılaşmayı önler.

Sodyum florid: Alınan kan örneğinde eritrositler başta olmak üzere tüm hücrelerde glikolizi (glikolitik yolda **enolaz** enziminin inhibitörüdür) bloke eder ve glukoz konsantrasyonlarını sabit tutar. Böylece örnek bekleyecekse eritrosit başta olmak üzere kan hücrelerinin glukozu kullanması engellenir ve bekleyen örnekte olası glukoz düşüşü engellenmiş olur. Yine aynı amaçla **iyodoasetat** kullanılır, iyodoasetat glikolizde **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enziminin inhibitörüdür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. nükleusta DNA üzerindeki "response element" ile etkileşime girerek etkisini gösteren?
D vitamini

TUSEM®

Temel Bilimler 43. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 404

Nükleer Reseptörler:

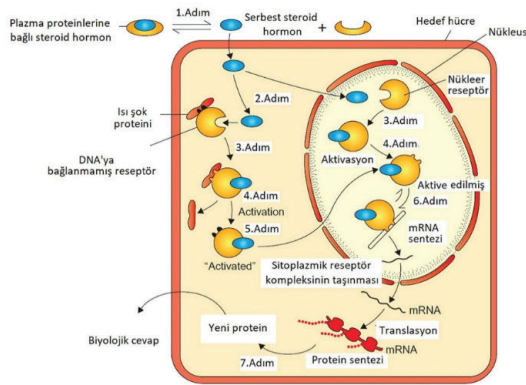
Tiroid hormonu, kalsitriol (D vitamini) ve retinoik asit reseptörleri nükleerdir, kromatin yapısında DNA'ya bağlı olarak bulunurlar. Bu nükleer reseptörler, steroid hormon reseptörlerine çok benzer ve DNA bağlayıcı proteinlerin aynı "süper ailesine" aittir. Bu ailedeki reseptörler DNA tanıma alanlarında benzerlikler gösterir. Reseptör molekülü üç alandan: ligandı bağlayan bir karboksil terminal uç (hormon/vitamin bağlayan), bir merkezi DNA-bağlanma bölgesi ve bir gen güçlendirici olarak işlev görebilen bir amino terminal uçtan oluşur. Ligand bağlama alanı, ligand için yüksek özgüllüğe sahiptir ve ligand tarafından reseptör aracılı gen ekspresyonunun düzenlenmesini başlatan tetikleyicidir. DNA-bağlanma bölgesinde, reseptör iki adet "çinko parmak amino asit dizilimi" ile DNA'ya bağlanır. Bağlantı DNA üzerinde spesifik bir nükleotit dizini ile gerçekleşir, bu bölgeye "hormona cevap elemanı", hormone response element, HRE" denir. Arkasından gen bölgesinde transkripsiyon aktive olur ve RNA polimeraz II promotor bölgeye bağlanarak hızlandırılmış bir transkripsiyon başlatır.

Steroid Hormon Reseptörleri:

Steroid hormon reseptörleri, tiroid hormonu, retinoik asit ve kalsitriol reseptörlerini de içeren geniş bir DNA bağlayıcı protein ailesine aittir. Glukokortikoidler, mineralokortikoidler, östrojenler androjenler ve progesteronlar için, hepsi farklı genler tarafından kodlanan spesifik reseptörler vardır. Tiroid hormon reseptörleri gibi, steroid hormon reseptörlerinde, üç bölgeye (domain) sahip tek bir proteindir: steroidi spesifik olarak bağlayan bir karboksil

Temel Bilimler 43. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 404

Şekil 10.2: İntrasellüler reseptörlerin şematik gösterimi



Steroid hormonların etki mekanizmasında ilk adım, hormonun plazma taşıma proteininden ayrılması ve plazma zarından difüzyon yoluyla hücreye girmesinden oluşur. İkinci aşamada hormon, sitoplazmada veya çekirdekte bulunan reseptörlere bağlanır. Glukokortikoid ve aldosteron reseptörleri sitoplazmada, östrojen ve progesteron reseptörleri ise çekirdekte bulunur. Tiroid hormonu, retinoik asit ve 1,25-dihidroksivitamin D reseptörlerinin hepsinin

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. nükleusta DNA üzerindeki “response element” ile etkileşime girerek etkisini gösteren?
D vitamini

Temel Bilimler 43. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 405

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EDİTİM MERKEZİ

çekirdekte bulunduğunu hatırlayın. Reseptörün aktivasyonu adım 3 ve 4'te gerçekleşir. Reseptörler, hormonun yokluğunda reseptör molekülünün fonksiyonel durumunu koruyan bir ısı şok proteini (HSP 90) ile kompleks oluşturmuştur. Steroid hormon reseptörüne bağlanınca homodimerler halinde toplanır ve bu formda reseptörün “aktive” olduğu söylenir. 5. adımda aktive edilmiş sitoplazmik reseptörler, bir nükleer por yoluyla çekirdeğe yer değiştirir. 6. adımda, aktive edilmiş reseptör, hormonla düzenlenen genin transkripsiyonunu tetikler (veya inhibe eder). Yeni sentezlenen mRNA, sitoplazmaya geçerek ribozomlar tarafından translasyon işlemi için kullanılmaya başlar (adım 7).

Steroid hormon bağlanmasıyla aktive edilmiş bir reseptör, HRE veya promotor bölge ile bağlantılı transkripsiyon faktörleriyle etkileşime geçerek gen ekspresyonunu düzenler. Belirli transkripsiyon faktörlerine bağlanarak, aktive edilmiş hormon reseptörü:

1. Bir inhibitör transkripsiyon faktörünü kaldırarak gen ekspresyonunu teşvik edebilir,
2. Bir transkripsiyon faktörü ile promotörün aktivasyonunu kolaylaştırarak gen ekspresyonunu teşvik edebilir veya
3. Bir uyarıcı transkripsiyon faktörünü kaldırarak gen ekspresyonunu inhibe edebilir.

Hücre yüzeyi reseptörleri.

Suda çözünür hormonlar (amin yapıli hormonlar ve peptit/protein yapıli hormonlar) hücre zarını geçemezler ve bu nedenle hücre zarı üzerindeki reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Bilinen üç temel hücre membran reseptör sistemi vardır;

1. G-protein-bağlı reseptörler (guanin nükleotit bağlı reseptörler),
2. Hücre içi tirozin kinaz veya guanilil siklaz aktivatörlerini başlatan reseptörler,
3. Nörotransmitterler tarafından düzenlenen ligand kapılı oligomerik iyon kanalları.

G-protein bağlı reseptörler:

Guanin (veya GTP) bağlayıcı protein (G-proteinleri) reseptörleri geniş bir reseptör ailesidir. G-proteinleri üzerinden sinyal ileten bu reseptörler **G-protein-bağlı-reseptörler (GPCR)** olarak bilinir. Tipik olarak çift katlı lipit membranı boydan boya geçen yedi hidrofobik heliks bölgesine sahiptirler. Bu zarı yedi kez kat eden proteinin N-terminal ucu hücre dışına bakarken C-terminal ucu hücre içine bakar.

Heterotrimerik G-Protein-Bağlı Adenilat Siklaz cAMP Sistemi

Heterotrimerik G proteinlerinin aracılık ettiği, adenilat siklaz sinyal sistemi şekil 10.3'de gösterilmektedir. G-proteinleri, her biri farklı bir sinyal yolunu düzenleyen bir protein ailesidir. GPCR, hücre içine sinyal yollarken adenilat siklazı kullanır. Adenilat siklazın oluşturacağı etki hücreler arasında farklılık gösterir, stimülasyon veya inhibisyon şeklinde olabilir. Hücre G-protein ilişkili olarak stimüle olacaksa reseptöre “**stimulan reseptör (Rs)**”, inhibe olacaksa reseptöre “**inhibitör reseptör (Ri)**” denir. Böylece uygun bir ligandın Rs'ye bağlanması adenilat siklazı uyarırken, Ri'ye bağlanması adenilat siklazı inhibisyonuyla sonuçlanacaktır.

Heterotrimerik G-proteinleri α -, β - ve γ -alt birimlerinden oluşur ve bu üç alt birim birbirine sıkıca bağlıdır. G-proteinlerinin özgülüğü, **guanin nükleotiti bağlayan α -alt biriminde** bulunur, α -alt birimler Rs (stimulan reseptör) ve Ri'de (inhibitör reseptör) farklıdır, diğer iki alt birim β ve γ ise aynıdır. Reseptörün stimulan veya inhibitör olması hem G proteinin hem de farklı olan α -alt biriminin de isimlendirmesini değiştirir. Söyleki; reseptör stimulan bir reseptörse (Rs), G proteinin ismi Gs, ve α -alt birimin ismi ise Gs α olarak adlandırılırken; reseptör inhibitör bir reseptörse (Ri), G proteinin ismi Gi ve α -alt birimin ismi ise Gi α olarak adlandırılır. β , γ -alt birimleri, GTPaz aktivitesine sahiptir ve ADP ribozilasyonu ile etkileşim için bölgeler içerir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

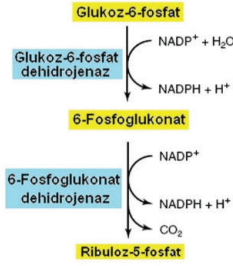
Biyokimya / Karbonhidrat Metabolizması

6. PENTOZ FOSFAT YOLU

Heksozmonofosfat yolu (HMY), fosfoglukonat yolu olarak da adlandırılan **pentoz fosfat yolunun iki amacı vardır: NADPH+H⁺ ve riboz-5-fosfat üretmek**. NADPH kimyasal enerjiyi indirgen güç (elektron) olarak taşır ve genellikle **anabolik** yollarda bir indirgen olarak kullanılır. HMY, özellikle yağ asiti ve kolesterol biyosentezi gibi indirgen sentez reaksiyonlarına NADPH sağlar. HMY'nun ikinci işlevi, nükleik asit biyosentezi için gerekli beş karbonlu şekerleri (**riboz-5-fosfat**) üretmektir. Nükleik asit sentezi özellikle büyüyen ve kendini yenileyen dokularda, tümörlerde yüksek hızda gerçekleşir. Ayrıca HMY'daki enzim eksiklikleri hemolitik anemilerle seyrederek (**glukoz-6-P dehidrojenaz** enzim eksikliği gibi).

Döngü **sitozolda** gerçekleşir ve **hiç ATP üretimi veya tüketimi** olmaz. Bu yol kendi içinde iki evreye ayrılabilir: **Oksidatif geri dönüşümsüz** evre ve **nonoksidatif geri dönüşlü** evre. İlk evre, her glukoz-6-fosfat için ribuloz-5-fosfat ve iki **NADPH+H⁺** oluşumunu içerir. İkinci evrede ribuloz-5-P, transketolaz ve transaldolaz enzimleriyle, önce riboz-5-fosfat ve sonra tekrar glukoz-6-fosfata çevrilir.

Şekil 5.41: Pentoz fosfat yolunun iki amacı vardır.



İndirgeyici reaksiyonlar için NADPH+H⁺ üretmek ve nükleik asit sentezi için beş karbonlu şekerleri (riboz-5-fosfat) üretmek. Döngünün ilk fazı olan oksidatif geri dönüşümsüz fazda glukoz-6-fosfat başına 2 NADPH+H⁺ üretilir.

Oksidatif evre: Burada her glukoz-6-fosfat için ribuloz-5-fosfat ve 2 **NADPH+H⁺** oluşur. İki basamaklıdır ve ilk basamakta glukoz-6-fosfat, **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** enzimi ile 6-fosfoglukonata yükseltgenir. Bu enzim **NADP⁺**'yi koenzim olarak kullanır ve reaksiyon **geri dönüşümsüzdür**. Bu basamak ayrıca HMY'nun düzenlendiği **ana basamak** olup NADPH/NADP oranı enzim aktivitesini belirler.

İkinci basamakta; 6-fosfoglukonat, **6-fosfoglukonat dehidrojenaz** enzimi ile ribuloz-5-fosfata dekarboksile olur. Bu basamakta dışarı bir CO₂ salınır ve bir **NADPH+H⁺** daha oluşur.

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 212

Daha sonra **transaldolaz** ve **transketolaz** enzimleriyle 3, 4 ve 7 karbonlu şekerler oluşur. Bu yolda gliseraldehit-3-fosfat (**3 C'lu**), eritroz-4-fosfat (**4 C'lu**), fruktoz-6-fosfat (**6 C'lu**) ve sedoheptuloz-7-fosfat (**7 C'lu**) gibi şekerler oluşur. Ayrıca nonoksidatif yoldaki gerekli tek koenzim, transketolaz reaksiyonundaki **tiyamin pirofosfatı (TPP)**'tir ve ayrıca transketolaz enzimi **Mg²⁺**'a ihtiyaç duyar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

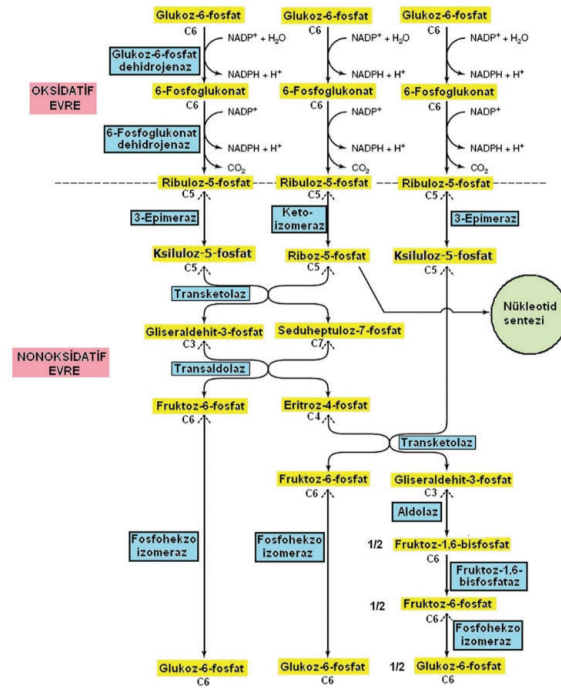
Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 213

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Suda çözünen vitaminlerin depo formu yoktur (B12 hariç), günlük alınır ve günlük olarak atılırlar. Vücutta depo formları olmadığı için, kan seviyelerini ölçmenin de klinik açıdan bir anlamı yoktur. Suda çözünen bir vitaminin kan seviyesinin düşük çıkması, geriye dönük olarak o vitaminden yetersiz beslenildiğini göstermediği gibi, yüksek çıkması da iyi beslenildiğini göstermez. O yüzden suda çözünen bir vitaminin eksikliği düşünülen hastada, bu enzimle çalışan bir enzimin aktivitesi ölçülür. Enzim aktivitesinin düşük çıkması vitaminin eksikliği konusunda fikir vericidir. **Tiamin (B1) eksikliği düşünülen bir hastada eritrosit transketolaz aktivitesi ölçülür.** Riboflavin (B2) FAD ve FMN'nin öncülüdür ve riboflavin eksikliğinde eritrosit glutatyon redüktaz aktivitesi ölçülür.

HMV'nun hem başlangıç maddesi hem de son ürünü glukoz-6-fosfattır. Üç tane glukoz-6-fosfat reaksiyona girer ve yolağın sonunda, iki glukoz-6-fosfatla (6C), bir tane gliseraldehit-3-fosfat (3C) reaksiyondan çıkar. Oksidatif evrede üç karbon atomu CO_2 şeklinde salınır. Eğer altı glukoz için düşünülürse altı tane CO_2 çıkışı olur ki bu yol bir glukozun tam oksidasyonundan sorumlu olabilir (HMV'de altı glukozun enerji üretmeden altı CO_2 'ye okside olduğuna dikkat ediniz).

Şekil 5.42: Pentoz fosfat yolu



Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Karbonhidrat Metabolizması

Nonoksidatif evrenin reaksiyonlarının hepsi geri dönüşlüdür. Riboz-5-fosfat kanda taşıyan bir molekül değildir. Ama bütün hücreler nükleik asitlerini (ATP'de dahil olmak üzere) sentezlemek için riboz-5-fosfata ihtiyaç duyarlar. HMY'nun çok aktif olmadığı hücreler riboz-5-fosfatlarını nonoksidatif yolu geri çevirerek (transketolaz ve transaldolaz enzimlerini kullanarak) **fruktoz-6-fosfattan** sentezlerler.

Yolun düzenlenmesi NADPH konsantrasyonu ile olur. HMY'nun ilk iki enzimi olan **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenaz** enzimleri allosteriktir ve hücre sitozolünde NADPH miktarının yükselmesiyle allosterik olarak inhibe olurlar. İnsülin ise bu yolun oksidatif evresinin iki enzimini defosforile ederek aktive ederken, glukagon enzimleri fosforilasyonla baskılar.

Pentoz fosfat yolu daima çok soru çıkaran yolaktır ve şu spotların daima bilinmesi önerilir.

Allosterik enzimler **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenaz**dır; bu reaksiyonlara oksidatif ve geri dönüşsüz reaksiyonlar denir. Enzimler NADPH artışı ile allosterik olarak inhibe edilirken; insülin enzimleri defosforile aktive, glukagon enzimleri fosforile inhibe eder.

Yolağın giriş substratı ve son ürünü glukoz-6-fosfattır, substratı ve son ürünü aynı olan başka metabolik yolak yoktur.

Yolağın amacı **NADPH** üretmek (başlıca indirgen biyosentez reaksiyonlarında kullanılmak üzere) ve **riboz-5-fosfat** (nükleotit sentezi için gerekli beş karbonlu şekerler) üretmektir.

Non-oksidatif evrede ortaya çıkan **4, 5 ve 7 karbonlu şekerler** önemlidir, insanda 4 karbonlu şekerler kullanılmaz, ama 5 ve 7 karbonlu şekerlere ihtiyaç vardır, transaldolaz ve transketolaz enzimleri sayesinde bu şekerler üretilir. Ayrıca diyetle gelen 4, 5 ve 7 karbonlu şekerlerin glukoz-6-fosfat ara elemanı üzerinden genel şeker metabolizmasına

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 214

tiyamin oksidasyonudur. Buna rağmen yolak **ATP** üretmez, hatta yolakta **ATP tüketimi** de yoktur.

Transketolazın koenzimi **tiyamin pirofosfattır**.

Pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH'nın kullanıldığı başlıca altı farklı tip reaksiyon vardır:

1. İndirgeyici biyosentez reaksiyonları,
2. H_2O_2 'in suya indirgenmesi,
3. Sitokrom P_{450} sistemi,
4. Lökositlerde bakterisidal etki için kullanılır,
5. Deoksiriboz oluşumu,
6. Aldoz redüktaz enzimi,
7. NO sentaz enzimi (arjininden nitrik oksit oluşumu)

1. İndirgeyici biyosentez: NADPH'da, NADH'a benzer şekilde indirgenmiş bir moleküldür yani yapısında bir çift elektron taşır. NADPH, **yağ asiti ve kolesterol biyosentezi** gibi sentezlerde elektron kaynağı olarak kullanılır (yağ asiti ve kolesterol biyosentezinde daha ayrıntılı bahsedilecektir).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EDITIM MERKEZİ

Biyokimya / Vitaminler

VİTAMİNLER

Vitaminler suda ve yağda çözünenler olmak üzere iki grupta incelenir. Suda çözünen vitaminlerden B vitaminleri ve C vitamini ana olarak koenzim olarak görev alırken, folat tek karbon transferlerini gerçekleştirir.

Yağda eriyen vitaminler hidrofobiktirler ve emilimleri için yağ absorpsiyonu normal olmalıdır. Ayrıca diğer lipitler gibi kanda taşınmaları için lipoproteinleri veya başka taşıyıcı proteinleri kullanırlar.

1. SUDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

Kobalamin (B_{12}) hariç vücutta depo edilmeyip fazla miktarda alındıklarında değişmeden idrarla atıldıkları için toksik dozlara ulaşmaları nadirdir. **Diyetle sürekli alınmaları zorunludur.** B vitaminleri grubundan bir vitaminin tek başına eksikliği genellikle nadirdir, beslenme yetersizliğinde çoklu B grubu vitamin eksikliği görülür. Kobalamin hariç, kan seviyelerinin ölçümü maruziyet konusunda yeterli bilgi verici değildir. Suda çözünen vitaminlerin eksikliğini

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 384

1.1. Tiamin (B_1 vitamini)

Tiamin yapısında, metilen köprüsü ile birbirine bağlanmış pirimidin ve tiazol halkaları bulunur. Karbonhidrat metabolizmasında anahtar bir rol oynar. Tiamin, kırmızı ve beyaz et, süt ve kepekli tahıllarda bulunur. Tiamine, tiamin difosfotransferaz enzimi aracılığıyla ATP'den bir pirofosfat grubunun transferiyle aktif şekli olan **tiamin pirofosfat** (TPP veya **tiamin difosfat**) oluşur. Tiamin pirofosfat, etkin bir aldehit biriminin aktarıldığı enzimsel tepkimelerin bir koenzimidir. Bu tip tepkimelerin iki tipi vardır:

1. α -Keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda

- α -ketoglutarat dehidrojenaz: α -ketoglutarat $\rightarrow$ Süksinil CoA
- pirüvat dehidrojenaz: pirüvat $\rightarrow$ asetil CoA
- lösin, izölösin ve valin gibi dallı zincirli amino asitlerin metabolizmasında rol oynayan dallı zincirli α -keto-asit dehidrojenaz (veya dekarboksilaz)

2. Transketolaz reaksiyonunda α -ketollerin yıkımı ve oluşumunda koenzim olarak rol oynar (örnek: pentoz fosfat yolunda, Riboz-5-fosfat $\rightarrow$ Gliseraldehit-3-fosfat).

Tiamin eksikliğinde TPP'nin koenzim olarak kullanıldığı tepkimeler engellenir ve α -ketoglutarat, pirüvat, dallı zincirli aminoasitler, pentoz şekerler birikir. Hücrelerin enerji metabolizmasında (özellikle sinir sisteminde) pirüvat ve α -ketoglutaratın oksidatif dekarboksilasyonun anahtar bir rol oynadığı düşünülürse tiamin eksikliğinde ATP üretimi azalacağı için hücre fonksiyonları bozulur. *Tiamin eksikliğine yol açan en önemli sebep alkolizmdir.*

Tiamin eksikliği iki tip klinik bozukluğa yol açar.

Berberi: Kendi içinde "yaş", "kuru" ve "kardiyak tip" olarak üçe ayrılır. Yaş berberide plevral-peritoniyal efüzyon ve asit görülürken, kuru berberide polinöropati, kardiyak tipte ise kardiyomyopati ön plandadır.

Wernicke (ensefalopati)-Korsakoff (psikoz) sendromu: Kronik alkoliklerde sıklıkla görülür. Ensefalopati bulguları, ataksi, konfüzyon ve göz kaslarında paralizyen, psikoz ise amnezi ile karakterizedir.

Tiamin eksikliği olan hastalarda tanı için eritrositlerde transketolaz aktivitesi ölçülür.

384

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Amino Asitler

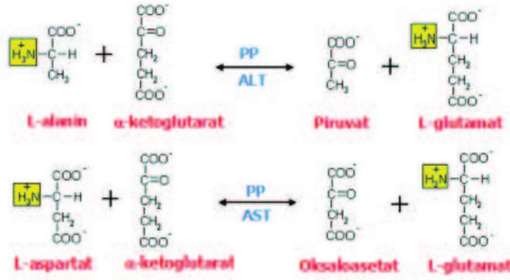
TUSEM
TIP TANI, EĞİTİM VE EĞİTİM

α -ketoglutaratı glutamata çevirir. Tüm transaminazlar gibi AST'de prostetik grup olarak **piridoksal fosfat** veya amin içeren formu **piridoksamin fosfat** kullanır. AST, aspartatın sentez ve yıkımında önemli bir enzimdir. AST, karaciğerde mitokondriyal diğer dokularda sitozolik yerleşir. AST kalp kası, iskelet kası, karaciğer ve böbrek kaynaklıdır. Myokard enfarktüsünde, karaciğer hastalıklarında ve kas yıkımıyla giden hastalıklarda serumdaki AST aktivitelerinde artma tesbit edilir.

ALT/SGPT (Alanin amino transferaz veya serum glutamik pirüvik transferaz): Alanin den bir amin grubunu α -ketoglutarata aktarır ve kendisi piruvata dönerken α -ketoglutaratı glutamata çevirir. Bu enzim de kofaktör olarak **piridoksal fosfat** kullanır. ALT ana olarak karaciğer ve böbrekte bulunur. ALT sadece sitoplazmik yerleşimli bir enzimdir.

Her iki reaksiyonda da amin grubunun koparılması ve transferi işlemini prostetik grup **piridoksal fosfat** yapar.

Şekil 3.5: Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz



Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 109

Transaminazların arttığı durumlar; akut ve kronik hepatitler, yağlı hepatit, ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonu, şok veya karaciğer iskemisi, sağ kalp yetersizliğine bağlı akut konjesyon, metabolik karaciğer hastalıkları, toksik hepatitler, karaciğer neoplazileri ve sistemik hastalıklar olarak sayılabilir.

Karaciğer hastalıkları, transaminazları yükselten en önemli patolojilerdir. Normalde SGOT/SGPT >1'dir bu orana **DeerHic oranı** denir. Bazı karaciğer hastalıklarında da serum ALT aktivitesi, AST aktivitesinden yüksektir (SGPT/SGOT > 1), bu durum alkolik hepatit, siroz ve karaciğer neoplazilerinde görülür. Viral hepatitler ve hepatik nekrozla giden birçok karaciğer patolojisinin de ALT ve AST aktivitesi; klinik semptomlardan ve diğer karaciğer enzimlerinden önce yükselir (referans değerinin 100 katı veya daha fazla). Akut bir viral hepatiti takiben, 6 ay boyunca yüksek seyreden ALT aktivitesi hepatitin kronikleştğini gösterir. Non-alkolik karaciğer yağlanması transaminazları arttıran sık sebeptir.

AST hem kalp hem de karaciğer hastalıklarında artarken, ALT sadece karaciğer hastalıklarında artar, bu yüzden **ALT karaciğer için daha spesifiktir.** Karaciğerin parankimal hastalıkları dışında ALT artışları nadiren gözlenir.

Kalp hastalıklarındaki AST artışı, kalp kasında AST miktarının diğer dokulara göre göreceli daha fazla olmasından kaynaklanır. AMİ'de 6-8 saatte artmaya başlar, 18-24 saatte pik yapar ve 4-5 günde normale döner. AST aktivitesinin maksimum değerleri kardiyak hasarın derecesi ile kabaca orantılıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Enzimler

2.1.2. ALKALEN FOSFATAZ (ALP):

Hücre membranında lokalizedir ve pH 10 civarında maksimal katalitik aktivite gösterir. Metabolik fonksiyonu tam anlaşılmasına rağmen, barsaklarda lipid taşınması ve kemikte kalsifikasyon ile ilişkili görünmektedir. Pratik olarak tüm dokularda bulunan ALP, **karaciğer, kemik, plasenta**, ince barsak epiteli ve böbreklerde yüksek miktarda yer alır. ALP ölçümleri iki grup hastalıkta önem kazanır; **hepatobiller** hastalıkları ve **osteoblastik aktivitenin** arttığı kemik hastalıkları.

Bir enzimin serum değerindeki değişiklikler hekimi bir organa ya da bir patolojiye yönlendirebiliyorsa değerlidir. Bu yüzden ALP ölçümündeki en büyük sıkıntı, yükselen ALP düzeyinin hangi organa ait olduğuna (özellikle karaciğer ve kemik patolojilerinin ayrımının yapılabilmesi) karar verebilmektir. Dolayısı ile kanda yükselmiş ALP aktivitesinin hangi izoform olduğunu belirleyebilmek önemlidir. ALP izoenzimlerinin ayırımında birkaç yöntem kullanılabilir.

- 1) Elektroforez: Karaciğer izoenzimi, elektroforezde en hızlı göç eden, anoda en yakın konumlanan fraksiyondur.
- 2) Isı ile inaktivasyon,
- 3) İnhibitör madde kullanarak,
- 4) Spesifik lektinler için afinite bakılarak,
- 5) Immüno kimyasal karakteristiklerine göre tanımlanarak

Karaciğer izoenzimi: Isıya kemik izoenziminden daha dayanıklıdır. Yüksek bulunan bir ALP düzeyi ayırımı için 56°C'de inkübe edilir ve tekrar ölçülür. Eğer yine yüksek saptanırsa ALP'nin karaciğer izoenzimi olduğu düşünülür. Akut ve kronik pankreatit, siroz, hepatik konjesyonlu kalp yetmezliği, kolestaz, karaciğer tümörlerinde ALP'nin karaciğer izoenziminin düzeyi artar.

Kemik izoenzimi: 56°C'ye ısıtmakla tamamen yok olur. Ayrıca lektinle de presipite olur. Kemikte **osteoblastik** aktivite sırasında artar. Hiperparatiroidi, Paget hastalığı, kemik tümörleri, osteomalazi, raşitizm, kemik kırıklarında artar, hipoparatiroidi, skorbüt, hipofosfatem, kreatenizm ve anemide düzeyleri azalır.

Plasenta izoenzimi: Özellikle 3. trimesterde gebelerde rastlanır. Gebeliğin son döneminde tüm gebelerde ALP yüksektir ve herhangi bir patolojiye işaret etmez. Isıya kemik ve karaciğer izoenzimlerine göre daha dayanıklıdır. 65°C'de 30 dakika inkübasyona dayanıklıdır ve bu izoformun belirlenmesi için spesifik bir yöntem olarak kullanılır.

Barsak izoenzimi: İnce barsak lezyonlarında yükselir.

Regan izoenzimi: Kardiyo plasental izoenzimde denir ve bazı malignitelerde aktive olan plasental ALP enziminin üretilmesidir. Malignite durumunda plasental izoenzim aktivitesi fazla değilse, regan izoenzimi yüksek olabilir.

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 110

Hepatobiller hastalıklar, serum ALP aktivitesinin artışına neden olur. Safra kanalı tıkanmasına yanıt olarak karaciğerde ALP sentezi artar. Yeni enzim sentezi safra kanalına komşu hepatositlerde olur. Bu hepatositlerden kana dökülen enzim, ALP'nin serum seviyelerini artırır. Karaciğer kanserlerinde ve metastazlarında da serum ALP aktiviteyi yüksek seyredir.

Osteoblastik aktivite artışı ile giden hastalıklar da ALP'yi artırır. Kemik hastalıkları içinde, en yüksek serum ALP düzeylerine **Paget hastalığı**nda rastlanır. Paget'de osteoklastların kontrol edilemeyen aktiviteyi sonucu rezorbe olan kemiğin yeniden yapılması için osteoblastik aktivite çok artar. Osteomalazi, raşitizm, primer-sekonder hiperparatiroidiler, osteojenik kemik kanserleri ve kırık kemiklerin iyileşme dönemi ALP'nin kemik izoenziminin arttığı diğer durumlardır. Ergenlik döneminin sonuna kadar çocuklarda osteoblastik aktivite yüksek olduğu için ALP seviyeleri de erişkinden yüksektir (çocuklarda referans aralığı da erişkinden yüksektir).

Hamileliğin 3. trimesterinde yükselen ALP, plasental kaynaklıdır. Gebelikte hipertansiyon ve preeklamps gibi durumlarda, tekrarlayan ölçümlerindeki ALP'nin değişiklikleri komplikasyonlar için haberci olabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

Biyokimya / Enzimler

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2.1.3. GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ (GGT):

Renal proksimal tubul, karaciğer, pankreas ve ince barsak GGT'nin en fazla bulunduğu bölgelerdir. Çoğu karaciğer kökenlidir. GGT, temel olarak γ -glutamil grubunu, bu grubu taşıyan bir bileşikten bazı alıcılara aktarılmasını katalizler. GGT, hücre membranında önemli oranda bulunur, amino asitlerin ve peptitlerin, γ -glutamil peptitleri şeklinde hücre içine alınmasını sağlar. Aşağıdaki reaksiyonu katalizleyerek, glutatyonla birlikte amino asit ve küçük peptitlerin membrandan taşınmasından sorumludur.

Amino asit + GSH $\rightarrow$ γ -glutamil amino asit + sisteinilglisin

Serumda bulunan GGT özellikle hepatobiller sistemden gelir ve tüm hepatobiller sistem hastalıklarında serumda GGT aktivitesi artar. Özellikle hepatobiller hastalıklarının en **sensitif** göstergesidir ama spesifitesi düşüktür. GGT'de en fazla artışlar intrahepatik ve posthepatik safra tıkanmalarında; karaciğerin kanser ve metastazlarında görülür. Tıkanma sarılığı, kolanjit ve kolesistitte ALP, 5'-NT ve transaminazlardan daha duyarlıdır, daha önce artmaya başlar ve daha uzun süre yüksek kalır.

Kemik ve plasenta da olmadığı için ALP yüksekliğiyle beraber değerlendirildiğinde, ALP yükselmesinin karaciğer kökenli olup olmadığını destekler. ALP ile birlikte yükselmeleri karaciğer patolojilerine işaret ederken, GGT normal sınırlardayken ALP yükselmesi kemik patolojilerini düşündürür.

GGT mikrozomal bir enzim olup **alkol kullanımı** da dahil olmak üzere, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ajan maruziyetinde yükselir. Bu yüzden alkolikler de hemen daima yüksektir. Bu yüzden alkolik hasta takibinde izlem amaçlı kullanılabilir. Mikrozomal enzim sistemini stimüle eden ilaçlarda da indüklenebilir (fenobarbital, antidepressanlar, anti-

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 111

2.1.4. 5'-NÜKLEOTİDAZ (5'-NT):

5'-nükleotidaz, purin nükleotitlerinin yıkımında etkilidir ve nükleotit-5-monofosfatlardan (AMP ve GMP) fosfat grubunu koparır.

5'-NT'da aynı GGT gibi, ALP yüksekliğinin karaciğer kökenli olup olmadığını ayırt etmede kullanılır. Çünkü 5'-NT hepatobiller hastalıklar dışında artmaz. Hepatobiller hastalıklarının en **spesifik** göstergesidir. Özellikle kolestaz da yükselirler.

2.1.5. GLUTAMAT DEHİDROJENAZ:

Serumda normal koşullarda az miktarda bulunan glutamat dehidrojenaz karaciğer hasarında artış gösterirler. Çinko içeren bir enzimdir mitokondriyal bir enzimdir. Başlıca karaciğer, kalp kası, böbreklerde ve daha az miktarda beyin, iskelet kası ile lökositlerde bulunur. Kanda artması yaygın karaciğer nekrozunu gösterir.

2.1.6. LÖSİN AMİNOPEPTİDAZ (LAP):

Lösin aminopeptidaz, proteinlerin amino terminallerindeki özellikle lösin amino asitinin oluşturduğu peptit bağlarına etki ederek onları parçalayan proteolitik bir enzimdir. Özellikle karaciğer, pankreas ve safra yolları enzimi olarak tanınır. İnce bağırsakta ve böbrekte de bulunur. Ekstrahepatik safra yolları tıkanıklığı, intrahepatik kolestaz, hepatit, kolesistit, metastatik karaciğer tümörleri, siroz, pankreatit, pankreas karsinomu durumlarında ve ağır gebelik eklampsisinde serum düzeyi yüksek bulunur.

Transaminazlar ve glutamat dehidrojenaz daha çok karaciğer parankimal hasarında değerlendirilir; ALP, GGT ve 5'-NT daha çok kolestaz başta olmak üzere bilier sistem patolojilerinin de değerlidir. Bazı karaciğer hastalıkları biyokimyasal açıdan karışık bir tablo ortaya koyar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Enzimler

2.2. İSKELET KASI VE KALP KASI ENZİMLERİ:

2.2.1. KREATİN KİNAZ (CK):

Kreatin ve ATP'den kreatin fosfat reaksiyonunu çift yönlü katalizler ve aktivasyonu için Mg^{+2} iyonu gerektirir.

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 112

İskelet kasi ve kalp kasi başta olmak üzere, beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistem de yer alır. Sitoplazmik ve mitokondriyal yerleşim gösterir. M ve B polipeptit zincirleri olmak üzere iki farklı subünitten meydana gelir:

CK-BB (CK1): Başlıca beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde bulunur. SSS patolojileri, karinsomlar ve malign hipertermide artar

CK-MB (CK2): Kalp kasında oldukça yüksektir, az miktarda çizgili kaslarda bulunur. Myokard enfarktüsü başta olmak üzere, Duchenne musküler distrofler, polimiyelit, Reye sendromu ve CO zehirlenmesi olarak sayılabilir.

CK-MM (CK3): İskelet kasi, kalp kasi gibi tüm çizgili kas dokusunda bulunur. Myokard enfarktüsü, iskelet kasi hastalıkları, malign hipertermi, aşırı fiziksel aktivite, intramuskuler enjeksiyon dahil olmak üzere kas yıkımlarında artar.

CK-MB, akut myokard enfarktüsünde 4-6 saatte yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 48-72 saatte normale döner. CK-MB mass son zamanlarda kullanıma girmiştir. Kütle ölçümü yaparak CK-MB tayini yapar. Kardiyak troponinlerin kullanıma girmesiyle eski önemi kaybetmiş olsa da, CK-MB myokard nekrozunun genişliğini belirlemede ve prognoz tayininde kullanılmaktadır.

Total CK seviyeleri tüm musküler distrofleride artar. Klinik semptomlar görülmeğe başlamadan önce distroflili çocuklarda 7-10 kat yüksek total CK seviyeleri görülür.

CK elektroforezinde atipik CK bantlarında bulunur.

1- Makro CK: CKBB'nin IgG'ler (bazen de IgA) ile yaptığı kompleksdir. CKBB-IgG kompleksi vücuttan elimine edilemez ve çok yüksek miktarlara ulaşır. GIS hastalıklarında, adenom ve karinsomlarda, kalp ve damar hastalıklarında görülebilir.

2- Mitokondrial CK (CK-Mt): Mitokondri iç ve dış membranlarında bulunur. Kas, beyin ve karaciğerde iç mitokondriyal membranda yerleşir. Normalde serumda yer almayan CK-Mt yoğun doku hasarı sonucu ortaya çıkabilir. Özel bir klinik tabloya işaret etmez. Malign tümörlerde ve kalp bozukluklarında saptanabilir.

Elektroforezde en hızlıdan, CK-Mi > CK-MM > Makro-CK > CK-MB > CK-BB en yavaşına doğru yürürler.

2.2.2. ALDOLAZ:

Glikolitik aktivitenin ve enerji gereksinimin yüksek olduğu iskelet kasi, karaciğer ve beyinde bulunan liyaz sınıfı bir enzimdir. Üç farklı izoenzimi vardır: Aldolaz A (kasta), Aldolaz B (karaciğer), Aldolaz C (beyinde) bulunur. AST, LDH ve CK gibi kas yıkım enzimlerine göre ölçüm yöntemi zor olduğu için günlük kullanımı sınırlıdır.

2.2.3. LAKTAT DEHİDROJENAZ (LDH):

Glikolitik yolda son basamak olan piruvat laktat dönüşümünü çift yönlü yapan, sitoplazmik bir enzimdir. Glikolitik yol tüm hücrelerde aktif bir yolak olduğu için tüm hücrelerde LDH enzimi mevcuttur. Hücre sitozolündeki miktarı serumun 1500-5000 katıdır. Bu yüzden en küçük doku hasarında kanda konsantrasyonu hemen yükselir. Dört polipeptit zincirden oluşmuş tetramerik bir proteindir. Enzim, EDTA tarafından inhibe edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Enzimler

2.2. İSKELET KASI VE KALP KASI ENZİMLERİ:

2.2.1. KREATİN KİNAZ (CK):

Kreatin ve ATP'den kreatin fosfat reaksiyonunu çift yönlü katalizler ve aktivasyonu için Mg^{2+} iyonu gerektirir.



İskelet kasi ve kalp kasi başta olmak üzere, beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistem de yer alır. Sitoplazmik ve mitokondriyal yerleşim gösterir. M ve B polipeptit zincirleri olmak üzere iki farklı subünitten meydana gelir:

CK-BB (CK1): Başlıca beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde bulunur. SSS patolojileri, karinsinmlar ve malign hipertermide artar

CK-MB (CK2): Kalp kasında oldukça yüksektir, az miktarda çizgili kaslarda bulunur. Myokard enfarktüsü başta olmak üzere, Duchenne musküler distrofiler, polimiyelit, Reye sendromu ve CO zehirlenmesi olarak sayılabilir.

CK-MM (CK3): İskelet kasi, kalp kasi gibi tüm çizgili kas dokusunda bulunur. Myokard enfarktüsü, iskelet kasi hastalıkları, malign hipertermi, aşırı fiziksel aktivite, intramusküler enjeksiyon dahil olmak üzere kas yıkımlarında artar.

CK-MB, akut myokard enfarktüsünde 4-6 saatte yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 48-72 saatte normale döner. CK-MB mass son zamanlarda kullanıma girmiştir. Kütle ölçümü yaparak CK-MB tayini yapar. Kardiyak troponinlerin kullanıma girmesiyle eski önemi kaybetmiş olsa da, CK-MB myokard nekrozunun genişliğini belirlemede ve prognoz tayininde kullanılmaktadır.

Total CK seviyeleri tüm musküler distrofilde artar. Klinik semptomlar görülmeye başlamadan önce distrofil çocuklarda 7-10 kat yüksek total CK seviyeleri görülür.

CK elektroforezinde atipik CK bantlarında bulunur.

1- Makro CK: CKBB'nin IgG'ler (bazen de IgA) ile yaptığı kompleksdir. CKBB+IgG kompleksi vücuttan elimine edilemez ve çok yüksek miktarlara ulaşır. GIS hastalıklarında, adenom ve karinsinmlarda, kalp ve damar hastalıklarında görülebilir.

2- Mitokondriyal CK (CK-Mt): Mitokondri iç ve dış membranlarında bulunur. Kas, beyin ve karaciğerde iç mitokondriyal membranda yerleşir. Normalde serumda yer almayan CK-Mt yoğun doku hasarı sonucu ortaya çıkabilir. Özel bir klinik tabloya işaret etmez. Malign tümörlerde ve kalp bozukluklarında saptanabilir.

Elektroforezde en hızlıdan, CK-Mi > CK-MM > Makro-CK > CK-MB > CK-BB en yavaş doğru yürürler.

2.2.2. ALDOLAZ:

Glikolitik aktivitenin ve enerji gereksinimin yüksek olduğu iskelet kasi, karaciğer ve beyinde bulunan liyaz sınıfı bir enzimdir. Üç farklı izoenzimi vardır: Aldolaz A (kasta), Aldolaz

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 112

2.2.3. LAKTAT DEHİDROJENAZ (LDH):

Glikolitik yolda son basamak olan piruvat laktat dönüşümünü çift yönlü yapan, sitoplazmik bir enzimdir. Glikolitik yol tüm hücrelerde aktif bir yolak olduğu için tüm hücrelerde LDH enzimi mevcuttur. Hücre sitozolündeki miktarı serumun 1500-5000 katıdır. Bu yüzden en küçük doku hasarında kanda konsantrasyonu hemen yükselir. Dört polipeptit zincirden oluşmuş tetramerik bir proteindir. Enzim, EDTA tarafından inhibe edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 113

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

LDH beş farklı izoenzimi olan bir tetramerdir. LDH izoenzimleri dördüncü yapı düzeyinde farklılaşır. LDH, H ve M gibi iki farklı polipeptit zincirinin dörtlü kombinasyonlarıyla oluşan bir tetramerdir ve sadece tetramerik molekül katalitik etkinliğe sahiptir. Sonuçta beş farklı tip izoenzim oluşur ve bu izoenzimlerin dokulardaki yoğunlukları farklıdır.

LDH1 → HHHH veya H ₄	→	Kalp kası
LDH2 → HHHM veya H ₃ M	→	Eritrosit
LDH3 → HHMM veya H ₂ M ₂	→	Akciğer, lenfosit, dalak ve pankreas
LDH4 → HMMM veya HM ₃	→	İskelet kası
LDH5 → MMMM veya M ₄	→	Karaciğer

Kalp, böbrek ve eritrositte LDH1 ve LDH2 baskındır. Karaciğer ve kasta ise LDH4 ve LDH5. Hemolitik anemilerde LDH1 ve LDH2 kanda yükselirler. Karaciğer hasarlarında ağırlıklı yükselen formlar LDH4 ve LDH5'tir.

Puberte sonrasında, testiste belirlenen LDH-X (veya LDH_x) izoenzimi yapısında dört tane X alt birimi yer alır. H (kalp tipi) ve M (kas tipi) alt birimlerin üretimi farklı şekilde ifade edilen aynı genetik lokuslar tarafından denetlenir. LDH-6 denen izoform ise ağır hastalıklarda rastlanan bir formdur.

- LDH1 elektroforezde anoda doğru en hızlı göç eden fraksiyondur (LDH5 ise en yavaş). Diğerleri de numara sırasına göre göç ederler.
- Eritrosit sitozölü çok fazla LDH içerir bu yüzden hemolizde en erken yükselen parametredir. Özellikle kan alım tekniğindeki hatalar sırasında oluşan kan tüpü içindeki hemolizlerde, örnekte LDH hemen yükselir, hemoliz daha şiddetliyse AST ve potasyum yükselmeleri de eşlik eder.
- Plazmada en fazla bulunan, eritrosit kaynaklı izoform LDH2'dir.
- LDH yükseltileri; 1) myokard enfarktüsünde, 2) hemolizde ve 3) karaciğer, böbrek, akciğer ve iskelet kası hastalıklarında artar.
- En fazla LDH artışı pernisiyöz anemilerde (veya megaloblastik anemiler) oluşur ve normalin 10-50 kat artışı ile karakterizedir.
- AMI'de 12-18 saate artmaya başlar, 48-72 saate pik yapar ve 6-10 günde normale gelir. Akut MI'da LDH1/LDH2 oranı artar (flipped LDH paterni). LDH1 dominant hale gelir ve CK artışı ile beraber tanıda yardımcıdır.

2.2.4. KARDİYAK TROPONİNLER:

Kontraktıl proteinlere tutunmuş troponinler üç farklı subunitten oluşur; Troponin-C (kalsiyum bağlayan komponent), troponin-I (inhibitor komponent) ve troponin T (tropomyozin bağlayan komponent). Troponinler, enzimatik aktiviteye sahip olmayan proteinlerdir. Troponinler, iskelet kası ve kardiyak kas kökenlidir. Troponin ana olarak myofibriller de (%94-97) ve çok az da sitoplazmik (%3-6) olarak bulunur. Troponin-C, kardiyak ve çizgili kasta aynıdır bu yüzden kardiyak marker olarak kullanılmaz. Kardiyak spesifik troponin T (cTnT) ve kardiyak spesifik troponin I (cTnI) ise kalbe spesiftir. Kanda bu izoformların görülmesi, hemen daima myokardial nekroz düşündürür.

Hem cTnI hem de cTnT akut myokardial enfarktüste, CK-MB gibi erken yükselen markirlardır ve 2-6 saate yükselmeye başlarlar. Normal referans değerlere 4-14 gün sonra dönerler. Özellikle CK-MB ile birlikte yüksekliği, kalp dışı patolojilerde görülen CK-MB yükselmelerini ekarte etrir. Göğüs ağrısı olanlarda risk değerlendirilmesine olanak verir.

AMI olmadan unstable angina'ya bağlı myokardial hasarın duyarlı bir göstergesidir. Göğüs ağrısı olan hastada normal EKG, normal CK-MB ve yükselmiş cTn saptanması gelişecek bir koroner arter hastalığı için yüksek riski gösterir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Epiteli bazal laminaya bağlayan bağlantı tipi...
Hemidesmozom ve fokal adezyon

Biyokimya / Hücre ve Organeller

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Hücre membranında bulunan proteinlerin doğru çalışmaması veya mutasyonları hastalıklara yol açar. Proteinler membranlarda, reseptör, taşıyıcı, iyon kanalı, enzim ve yapısal komponent olarak yer alırlar ve hemen hepsi glikozillenmiştir (glikoprotein şeklindedir). Membran proteinlerinin mutasyonlarıyla ilgili birçok genetik hastalık tanımlanmıştır.

Tablo 1.6: Membran proteinlerini kodlayan genlerde saptanan önemli mutasyonlar ve bunların sebep olduğu hastalıklar

HASTALIK	BOZUKLUK
Akondroplazi	Fibroblast growth faktör reseptör 3'ü kodlayan gende mutasyon
Ailesel hiperkolesterolemi (Tip II)	LDL reseptörünü kodlayan gende mutasyon
Kistik fibroz	Klor transport proteini olan kistik fibroz transmembran regülatör (CFTR) geninde mutasyon
Konjenital uzun QT sendromu	Kalpde iyon kanallarını kodlayan gende mutasyon
Wilson hastalığı	Bakır bağımı ATPaz'ı kodlayan gende mutasyon
I-hücre hastalığı	GlcNAc fosfotransferaz geninin mutasyonu sonucu mannoz-6-fosfat oluşmadığı için lizozomal glikoproteinler lizozoma yönlendirilemez.
Herediter sferositoz	Eritrositlerde spektrin veya diğer yapısal proteinleri kodlayan genlerde mutasyon
Metastaz	Membran glikoproteinleri ve glikolipitlerinin oligosakkarit zincirlerinde anormallikler
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	Eritrositlerde bazı proteinlerin GPI kancasının eksik bağlanması ile sonuçlanan mutasyonlar.

Plazma Membran Birleşmeleri:

- Gap junction (nexus):** Konneksin isimli proteinin oluşturduğu konneksyon denen kanallardır ve komşu hücrenin benzer yapısı ile birleşerek, hücreler arasında transfer kanalları oluştururlar. Hücreler gap junction'lar ve konneksionlar aracılığı ile kendi aralarında küçük moleküllerin ve iyonların alış-verişini yapabilirler. Konneksinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, sağırılık ve X'e bağlı Charcot-Marie-Tooth hastalığı ile ilişkilidir.
- Tight junction:** Bunlar sıkı bağlantılardır ve amaçları bazale madde geçişini engellemektir. İki tip tight junction'dan bahsetmek mümkündür:
 - Zonula okludens:** En yüzeysel bağlantılardır. Özellikle sekretuar epitelial hücrelerde,

Temel Bilimler 15. soru

Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 025

bağlantıdır ve bir çok epitelde izlenmektedir.

- Desmosom:** Hücreleri birbirine bağlayan sıkı bağlantı noktalarıdır. Amaçları hücreleri bir arada tutmaktır. Noktasal (spot desmosom) veya hücreler etrafında halkasal (ring desmosom) olabilirler. Derinin çok katlı yassı epitelinde sadece bu tip bağlantılar bulunur. Epitelial hücreler ile bazal laminanın temas ettiği bölgelerdeki bağlantı noktaları ise hemidesmosom olarak isimlendirilir.

2- ENDOPLAZMİK RETİKULUM.

Endoplazmik retikulum, nükleer dış zarın devamı olarak başlar ve kesintisiz, kıvrımlı bir membrandan oluşur. Hücrenin en büyük organelidir ve tüm hücre hacminin yaklaşık %10'unu, hücrenin membran içeriğinin ise yarısını oluşturur. Tam olarak farklılaşmış hücrelerde kaba ve düz olmak üzere 2 tipi bulunur (Düz Endoplazmik Retikulum; DER ve Granüllü Endoplazmik Retikulum; GER).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Korpus luteumun ana görevi...

Östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlamak

Biyokimya / Hormonlar

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

sunulan çok yüksek estradiol seviyeleri, pozitif bir uyarı etkisi yaratır. Bu estradiol artışı, hem hipotalamustan GnRH salınımını artırır hem de hipofizden GnRH'ya duyarlılığını artırır. Gelişen LH'nin granüloza plazminojen aktivatörünün üretimini uyarak plazmin üretimini artırır.

Temel Bilimler 17. soru

Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 443

Luteal Fonksiyonun Hormonal Kontrolü:

Preovulatuvar dönemde LH artışına yanıt olarak çoğalan granüloza hücreleri, teka interna hücreleri ve perifoliküler kan damarları, ovulasyon sonrasında kollabe olan folikülün boşluğunu işgal eder. LH'nin etkisi altında, granüloza ve invazif teka hücreleri, yüksek lipit içeriği ile karakterize edilen luteal hücrelere farklılaşır. Bu luteal hücreler steroidojenik ve büyük miktarlarda progesteron ve orta miktarda estradiol üretir. Yırtılmış folikül böylece korpus luteum şekline döner. Korpus luteum oluşumu ovulasyondan sonraki 1-4 içinde tamamlanır, bu sayede ovulasyondan yaklaşık 6 ila 7 gün sonra kademeli olarak luteal progesteron ve östradiol üretimi maksimuma çıkar. Bu nedenle, yumurtlamadan sonra dolaşımdaki östradiol düzeylerinin azaldığı yaklaşık 3 günlük bir aralık vardır ve bu aralık, yumurtanın fallop tüpünden uterusu uygun şekilde taşınması için gereklidir.

Luteal fazın ilk haftasında progesteron ve östradiol düzeylerindeki artış, endometriumun implantasyon ve gebelik için hazırlık olarak salgılayıcı hale gelmesi için gereklidir. Korpus luteumun yaklaşık 12 günlük bir ömrü vardır; ekstra yumurtalık hormonal stimülasyonu olmadan steroidleri otonom olarak sentezleyebilir. Korpus luteumun ürettiği yüksek progesteron ve östradiolün yarattığı negatif feedback ile hipofizden LH ve FSH salgısı baskılanır. Döllenme ve implantasyon gerçekleşmezse, korpus luteum dejenere olur (lutealiz) ve progesteron ve östradiol üretimi hızla azalır. Lutealiz sırasında progesteron ve östradiolün geri çekilmesi, endometriumun bozulmasına ve dökülmesine (menstrüasyon) neden olur. Döllenme ve implantasyon meydana gelirse, implante blastosist tarafından koryonik gonadotropin (hCG) salgılanması korpus luteumu progesteron üretmeye devam etmesi için uyarır ve lutealiz önlenir.

İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG):

Fallop tüpündeki ootidin döllenmesinden sonra, zigot uterus boşluğuna girdiğinde (ovulasyondan yaklaşık 4 gün sonra) bir blastosiste dönüşür. Ovulasyon sonrası yedinci günde, blastosist endometriumu tamamen gömülür; mitotik aktif sitotrofoblast ve mitotik olmayan sinsityotrofoblast olarak farklılaşmıştır. Sinsityotrofoblast, ovulasyon sonrası yaklaşık sekizinci günden itibaren hCG üretmeye başlar ve yaklaşık 6-8 haftalık hamilelikte maksimum seviyelere ulaşana kadar artan miktarlarda hCG üretmeye devam eder. hCG, korpus luteumu ovulasyondan sonraki sekizinci günden itibaren progesteron üretmeye devam etmesi için uyarır ve böylece korpus luteumu lutealizden korur. Daha önce bahsedildiği gibi, hCG, hamileliğin yaklaşık sekizinci haftasından itibaren fetal Leydig hücreleri tarafından testosteron üretimini uyarak fetüste erkek genotipinin ekspresyonunu destekler. Son olarak ve belki de en önemlisi hCG, CYP11A, 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz ve CYP19'u (aromataz) indükleyerek sinsityotrofoblastlarda 4-5 gebelik haftasından itibaren steroidogenezi uyarır. Bu enzimler, hamileliğin sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir, çünkü plasenta, hamileliğin altıncı haftasından sonra ana progesteron ve östrojen üreticisi olarak overlerin rolünü üstlenir.

Döllenmiş yumurtanın endometrium dışında bir yere implantasyonu ektopik gebelik olarak bilinir. Ektopik gebeliği olan hastalar sıklıkla amenore ile birlikte karın ağrısı sergilerler. Şimdiye kadar en yaygın neden, bozulmuş fallop tüpü işlevidir. Ektopik gebelikte, serum β-hCG seviyeleri, normal bir gebelikte aynı gestasyonel yaşta gözlenenden daha düşüktür.

443

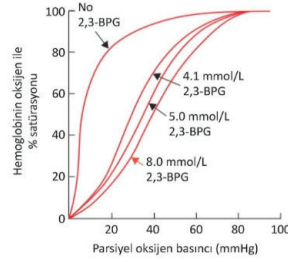
Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Fetal Hb, oksijen-Hb disosiasyon eğrisini hangi tarafa doğru kaydırır...
SOLa

Biyokimya / Amino Asitler, Peptitler ve Proteinler

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Şekil 2.17: 2,3-bisfosfoglisaratın hemoglobin disosiasyon eğrisi üzerine etkisi

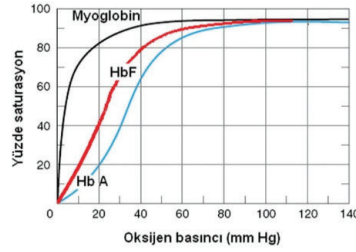


Eritrosit içi 2,3-BPG artışı hemoglobin oksijen disosiasyon eğrisini sağa kaydırır

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 059

Hemoglobin F'nin gamma (γ) zincirinde 2,3-BPG'nin bağlanacağı yerde histidin yerine **serin amino asidi** vardır (valin ve lizin yine aynı pozisyonunda yer alır). 2,3-BPG, yapısındaki fosfatlar sayesinde üzerinde iki adet negatif yük içerir, normalde Hemoalobin A'nın 6-zincirlerinde lizin ve histidin gibi pozitif yüklü amino asitlere iyonik etkileşimle bağlanır. Hemoalobin F'ye bağlanı bölgesinde ise lizin yine aynı yerde olmakla birlikte, **histidin yerine serin** vardır. Serin amino asiti 2,3-BPG ile bağ kuramaz, böylece bağlanı sadece lizin amino asiti üzerinden gerçekleştiği için; 2,3-BPG hemoalobin F'ye **daha zayıf bağlanır**. Dolayısı ile 2,3-BPG'in hemoalobin F'nin T formunu kararlı hale getirmesi üzerine etkisi daha azdır. Hemoalobin F'nin Hemoalobin A'ya göre oksijene daha yüksek bir afinite göstermesinin (Hb F'nin disosiasyon eğrisi bu yüzden Hb A'nın solundadır) ve plasenta düzeyinde anne hemoalobininden oksijeni çalabilmesinin sebebi, hemoalobin F'deki bu bağlanı farkıdır.

Şekil 2.18: Myoglobin, hemoglobin A ve hemoglobin F'nin oksijen disosiasyon eğrileri



KOAH, yüksek irtifa ve hipoksi gibi hemoglobin'in yeterli oksijenlenemediği durumlarda ve kronik anemide, 2,3-BPG'nin eritrosit içindeki miktarı artar. Doku oksijenlenmesinin azaldığı her durumda 2,3-BPG miktarı eritrosit içinde artar. Artan 2,3-BPG düzeyleri hemoglobinin oksijene olan ilgisini azaltarak kapillerde daha çok oksijen serbestleşmesine izin verir. **2,3-BPG'yi artıran en önemli fizyolojik sebep irtifa yükselmesidir.** İrtifa yükseldikçe atmosferik oksijen basıncı azalır, dolayısıyla solunan havada oksijen miktarı düşer, eritrositler de 2,3-BPG konsantrasyonlarını artırarak doku oksijenasyonunu sağlarlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Lenf damarının parazit ile tıkanması durumunda interstisyel alanın hidrostatik basıncında hangi durum gözlenir....
Hidrostatik basınç ARTAR (ödem)

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Amino Asitler, Peptitler ve Proteinler

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

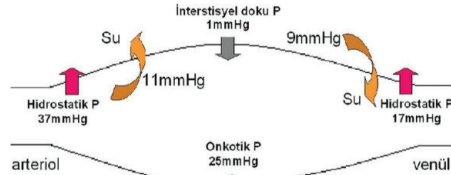
Temel Bilimler 28. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 079

Arteriolde hidrostatik basınç yaklaşık 37 mmHg kadardır. Buna karşı koyan interstisyel basınç (doku basıncı) 1 mmHg, plazma proteinlerinin oluşturduğu osmotik basınç (onkotik basınç) ise yaklaşık 25 mmHg'dir. Böylece arteriollerden sıvı interstisyel aralığa doğru iten 11 mmHg'lık net bir basınç vardır. Venüllerde ise hidrostatik basınç 17 mmHg'ya düşerken, onkotik ve doku basınçları ise çok değişmeden kalır (25 mmHg, 1 mmHg). Dolayısı ile suyu tekrar dolaşıma çeken 9 mmHg'lık net bir güç oluşmaktadır. Bu kuvvetlere "Starling Kuvvetleri" denir. Starling kuvvetleri birbirine zıt ve rakam olarak da güçlü iki basıncın (hidrostatik basınç ve onkotik basınç) farklarıyla kapiller bileşkede su giriş-çıkışlarını açıklar.

Hidrostatik basınç kandaki suyun oluşturduğu basınctır ve dışı doğru bir itim gücü oluştururken, onkotik basınç kandaki proteinlerin oluşturduğu basınctır ve suyu vasküler yatakta tutabilmek için bir çekim gücü oluşturur. Plazma proteinlerinin oluşturduğu onkotik basınç değişikliklerinin Starling kuvvetleri üzerine ve su dağılımı üzerine etkisi yorumsal açıdan önemlidir.

Plazma onkotik basıncı arttığında (plazma proteinlerinin konsantrasyonu arttığında), arterioller uçtan su yeteri kadar dışarı çıkamaz, venüller uçtan olması gerekenden fazla su emilir, sonuç olarak ekstrasvasküler alanlarda kalması gereken su damar içine çekilir. Plazma onkotik basıncı azaldığında (plazma proteinlerinin konsantrasyonu azaldığında), arterioller uçtan olması gerekenden fazla su dışarı çıkar, venüller uçtan olması gerekenden az su damar içine geri çekilir, sonuç vasküler yatakta kalması gereken su ekstrasvasküler alanlarda bırakılır. Bu durumda hastada klinik olarak hastada ödem gelişir. Dolayısı ile plazma proteinlerinin konsantrasyonu her bireyde sabit tutulmaya çalışılır. Bu anlamda organizma her koşulda plazma onkotik basıncını yani plazma proteinlerinin konsantrasyonunu sabit tutmak için çaba gösterir.

Şekil 2.28: Starling kuvvetleri



Onkotik basınç her zaman aynı seviyelerde tutulmalıdır. Onkotik basınçtaki değişiklikler vücut sıvılarının oranlarını değiştirir.

Plazma proteinlerinin çoğunun sentez yeri karaciğerdir. İmmüoglobulinlerin sentez yeri plazma hücreleridir. Klinik olarak plazma protein elektroforezi yorumlamak için immüoglobulinler dışında tüm plazma proteinleri karaciğer çıkışlıdır diyebiliriz. Çoğu glikoprotein yapıdadır (albümin şeker kalıntısı içermez, saf proteindir). Yine plazma proteinlerinin çoğu GER-Golgi-Salgı vezikülleri sırasını izleyen yolla karaciğer hücresinden amino ucu işaretli preproproteinler olarak çıkarlar ve bu yol sırasında proteoliz, glikozillenme ve fosforlanma gibi değişikliklere uğrarlar.

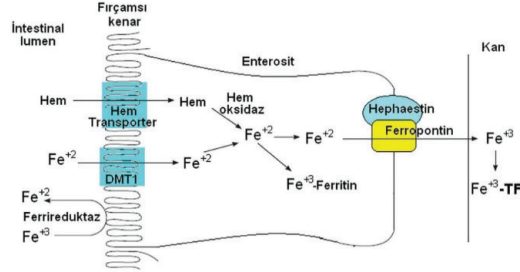
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini artırır

Biyokimya / Amino Asitler, Peptitler ve Proteinler

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Şekil 2.29: Demirin barsaktan emilimi, transferrin ve ferritin tarafından bağlanması



Transferrin miktarında yükselmeler demir eksikliği anemisinde ve gebelikte görülür. Transferrin bir negatif akut faz reaktandır bu yüzden enflamasyonda miktarı düşer. Düşmesi yine karaciğer parankim hasarının azaldığı durumlarda ve malnütrisyonunda görülür. Nefrotik sendrom ve protein kaybettiren enteropatiler yine düşüşlerine sebep olur.

Ferritin

Demir metabolizması ile ilişkili bir protein olan ferritinin görevi demir depolamaktır. Ferritin küre benzeri bir proteindir ve demiri merkezinde saklar ve bir ferritin proteini 4500'e kadar ferrik (Fe^{+3}) taşıyabilir. Ferritin normalde neredeyse tüm hücrelerde mevcuttur ve plazmada da bu hücre içindeki miktarıyla orantılı olarak bulunur. Bu sebeple kandaki ferritin ölçümü vücut demir depolarının göstergesi olarak kullanılır.

Ferritinin lizozomlarda parçalanması ile oluşan ve histolojik olarak belirlenen agregatlara hemosiderin denir. Hemosiderin ferritinin aksine suda çözünmez ve demiri bırakması çok yavaştır. Asırı demir yüklenen hastalarda hücre içinde birikmesi hemosiderozise yol açar.

Klinik Bilimler 113. soru

Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 087

Deri hemokromatoz tekrarlayan kan transfüzyonlarından sonra gelişir.

TfR 1 ve ferritin sentezi intrasellüler demir seviyelerine bağlıdır. Demir düşük olduğunda TfR 1 sentezi hızlanırken ferritin sentezi azalır. Demir fazlalığında ise tam tersi olur. Karaciğerde sentezlenen küçük bir protein olan **hepcidin** demir metabolizmasında önemli bir rol oynar. Hepsidin, ferroportine bağlanarak, ferroportinin hücre içine alınımını ve yıkımını sağlar. Böylece hepsidin sentezi arttıkça demirin diyetel girişi kısıtlanırken, hepsidin sentezini azaltmasıyla diyetel demir girişi artar. Demir ihtiyacına göre hepsidin üzerinden diyetel demir girişi dengelenir. Hepsidin ekspresyonun düzenlenmesinde **hemojuvelin** isimli bir protein rol oynar.

Demire eksikliği anemisinde, ferritin <15 (50-200 $\mu g/dL$), total demir bağlama kapasitesi >400 (300-360), serum demiri <30 (50-150 $\mu g/dL$), transferrin saturasyonu <10 (%30-50) ve eritrosit morfolojisi hipokrom mikrositik şekildedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124.DNA tamir defekti+BCC+SCC+Melanom
Kseroderma PigmentozumTUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Nükleik Asitler

olmaz. Dolayısı ile bu farklılık sayesinde spesifik proteinler adenin metilasyonunu kullanarak yeni sentez edilmiş DNA'yı tarar. Eğer uygunsu baz bulunursa GATC endonükleaz mutasyona sahip ipliği GATC'ye karşılık gelen bölgesinden keser. Daha sonra eksonükleaz bu ipliği sindirerek hatalı DNA'yı çıkarır. Bu defekt daha sonra baz eşleme kurallarına göre normal hücresel enzimler ile doldurulur. Uygunsuz onarım en sık görülen kalıtsal kanserlerden biri olan hereditör nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) ile ilişkilendirilmiştir.

2-Baz Eksizyon Onarımı: Pürinlerin N-glikozidik bağının termal labilliğinden ötürü spontan olarak ortaya çıkan DNA depürinasyonu 37°C'de 5000-10,000 hücre/gün oranında görülmektedir. Spesifik enzimler depürinasyona uğramış bölgeyi tanımakta ve fosfodiester omurga bozulmaksızın uygun pürin direk yerleştirilmektedir. DNA üzerinde bulunan sitozin, adenin ve guanin bazları deaminasyon ile sırasıyla, urasil, hipoksantin ve ksantine dönüşür. Bu bazların hiçbirinin normalde DNA'da bulunmaması nedeniyle spesifik N-glikozilazların bu anormal bazları tanınması ve DNA'dan çıkarması şartıdır. Bazın çıkarıldığı defekt bölgesi işaretlenir ve apürinik veya apirimidinik endonükleazın abazik sekeri eksizye etmesine

Klinik Bilimler 124. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 366

dir. MUTHY ilişkili polipozis (MAP) sendromu baz eksizyon tamirinin bozulmasıyla ilişkilidir.

3-Nükleotit Eksizyon-Onarımı: Bu mekanizma 30 baz uzunluğuna kadar olan hasarlı DNA bölgelerinin replasmanında kullanılmaktadır. Bu tür bir DNA hasarına en sık, ultraviyole (UV) ışığın oluşturduğu siklobütan pirimidin-pirimidin dimerleri ve sigara içiminin oluşturduğu benzo[*a*]pyrene-guanin bileşikler, oksidan stresler ve interkalasyon ajanları sebep olur. İyonizan radyasyon, kanser kemoterapi ilaçları ve çevrede bulunan çeşitli kimyasallar; baz modifikasyonu, zincir kırıkları, karşı iplikler üzerindeki bazlarda çapraz bağlantılar ve diğer birçok defekte neden olmaktadır. Bu defektler nükleotit eksizyon-onarımı ismi verilen bir süreç ile onarılır. İlk iki onarım tipine göre daha fazla gen ürünü gerektiren bu kompleks süreç, defekti taşıyan ipliğin üzerindeki iki fosfodiester bağının hidrolizini gerektirir. İplik çıkarıldıktan sonra başka bir polimerazın etkisi ile tam baz eşleşmesi ile replasman yapılır ve uçları mevcut ipliklere DNA ligaz ile bağlanır.

Xeroderma pigmentosum (XP) otozomal resesif genetik bir hastalıktır. Klinik sendrom güneş ışığına (ultraviyole) aşırı duyarlılık ile ardından multipl cilt kanserlerinin oluşumu ve erken yaşta ölümü içermektedir. Cilt kanseri gelişme riski 1000-2000 kat artmıştır. Kalıtsal defekt hasarlı DNA'nın onarımını, özellikle timin dimerlerini içeriyor gibi görünmektedir. Xeroderma pigmentosum hastalarının hücre kültürlerinde nükleotit eksizyon-onarım süreci açısından düşük aktivite görülmektedir. Cockayne sendromu ve trikotiyodistrofi yine bu onarımın kusuru ile ilişkilidir.

4-Homolog rekombinasyon ve homolog olmayan uçların birleşmesi: ikisi de DNA'nın çift zincir kırıklarını onarır. İkisi arasındaki ayırım hücre döngüsünün fazına ve DNA kırığının tipine bağlıdır. G₂/G₁ fazlarındaki çift zincir kırıkları homolog olmayan uçların birleşmesi ile olurken; S, G₂ ve M fazında ise bu kırıklar homolog rekombinasyon ile tamir edilir. DNA'nın onarılması için, hücre döngüsünün gecikmesinden, durdurulmasına, apoptoz ve hücresel yaşlanmaya kadar uzanan geniş bir yelpazedir. Homolog olmayan uçların birleşmesi bozulduğunda; şiddetli kombine immün yetmezlik (severe combined immunodeficiency, SCID) ve radyasyona duyarlı ağır kombine yetmezlik (Radiosensitive Severe Combined Immunodeficiency, RS-SCID) ortaya çıkar. Homolog rekombinasyon bozulduğunda ise; ataksi telanjektazi benzeri bozukluk, Nijmegen kırılma sendromu, Bloom sendromu, Werner sendromu, Rothmund-Thomson sendromu ve meme kanser duyarlılığı (BRCA-1 ve BRCA-2) görülür.

DNA ve kromozomun bütünlüğü siklinlerin ve siklin bağımlı kinazların (CDK) da katıldığı bir süreçle tüm hücre döngüsü boyunca takip edilir. Takip, hücre döngüsünün dört farklı noktasında yapılır ve eğer bu kontrol noktalarından herhangi birinde defekt tespit edilirse onarım yapılmıyca kadar döngünün ilerlemesi durdurulur. Tümör süpresör bir protein olan p53, G1 ve G2 kontrol noktalarında kilitleyici rol oynamaktadır.

366

DİĞER BRANŞ

ANKARA	Ziya Gökalp Cad. No: 3 (Sosyal İşhanı) Kat: 5 Kızılay/ANKARA 0 (312) 435 05 00
İSTANBUL	Beyazıtğa Mah. Topkapı Cad. No: 1 Kat: 3-4-5 Topkapı/İSTANBUL 0 (212) 523 10 00
ADANA	Yeni Baraj Mah. 68053 Sok. Aydın 6 Apt. No: 8/B Seyhan/ADANA 0 (322) 224 63 23
ANTALYA	Güllük cad. (Soytaş Ulukut İş Merkezi) Kat: 7 No: 10/27 Muratpaşa/ANTALYA 0 (242) 243 88 22
BURSA	Asimbey Cad. No: 12 Görükle Mah. B blok Daire: 2 Nilüfer/BURSA 0 (224) 441 74 14
EDİRNE	İstasyon Mahallesi Atatürk Bulvarı Libra Teras Evleri A blok Kat:2 No:193 D:16 MERKEZ /EDİRNE
ERZURUM	Lala Paşa Mah. İzzet Paşa Cad. Ömer Erturan İş Merkezi Kat: 1 No: 3 Yakutiye/ERZURUM 0 (442) 233 35 85
KOCAELİ	28 Haziran Mah. Turan Güneş Cad. No: 273 Kat: 1 İzmit/KOCAELİ 0 (553) 144 08 55
KONYA	Sahibi Ata Mahallesi Mimar Muzaffer Cad. Zafer Alanı Abide İş Merkezi: Kat: 4 Meram/KONYA 0 (332) 351 95 23
SAMSUN	Cumhuriyet Mah. 65. Sokak No: 3 Kat: 1 Atakum/SAMSUN 0 (362) 431 93 39



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



www.tusem.com.tr

