

PATOFİZYOLOJİK SÜREÇLERDE OKSİDATİF STRES VE EPİGENETİK

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ

Doç. Dr. E. Gülçeri GÜLEÇ PEKER



PATOFİZYOLOJİK SÜREÇLERDE OKSİDATİF STRES VE EPİGENETİK

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ

Doç. Dr. E. Gülçeri GÜLEÇ PEKER

YAZARLAR

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ

Prof. Dr. Alptekin TOSUN

Prof. Dr. Hasan YILMAZ

Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

Prof. Dr. Zeynep TAŞ CENGİZ

Doç. Dr. Emel BAHADIR YILMAZ

Doç. Dr. Emine DİRAMAN

Doç. Dr. E. Gülçeri GÜLEÇ PEKER

Doç. Dr. Şebnem ALANYA TOSUN

Dr. Öğretim Üyesi Doğan Sabri TOK

Dr. Öğretim Üyesi Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN

Dr. Öğretim Üyesi Hakan KOÇ

Dr. Öğretim Üyesi Kıvanç ÇELİKKALKAN

Dr. Öğretim Üyesi Mehmet ALKANAT

Dr. Öğretim Üyesi Özdem KAVRAZ TOMAR

Uzman Dt. K. İsen GÜLEÇ KOÇYİĞİT

Öğr. Gör. Fethi BARLIK

Arş. Gör. Dr. Ertürk ALTUN

Arş. Gör. Selahattin AYDEMİR



Copyright © 2023 by iksad publishing house

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social

Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TURKEY TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2023©

ISBN: 978-625-367-079-5

Cover Design: İbrahim KAYA

May / 2023

Ankara / Turkey

Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN

ÖNSÖZ.....1

BÖLÜM 1

DIYABETTE EPIGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN.....3

BÖLÜM 2

KANSER VE OKSİDATİF STRES

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ.....25

BÖLÜM 3

APIKAL PERİODONTİTİSTE OKSİDATİF STRES

Uzman Dt. K. İsen GÜLEÇ KOÇYİĞİT

Doç. Dr. E. Gülçeri GÜLEÇ PEKER.....43

BÖLÜM 4

ENDOMETRİOZİS PATOFİZYOLOJİSİNDE EPIGENETİĞİN ROLÜ

Doç. Dr. Şebnem ALANYA TOSUN.....59

BÖLÜM 5

OKÜLER HASTALIKLARDA OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Hakan KOÇ.....71

BÖLÜM 6

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA OKSİDATİF STRES

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ALKANAT.....83

BÖLÜM 7

İYONLAŞTIRICI RADYASYONA BAĞLI EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Prof. Dr. Alptekin TOSUN.....97

BÖLÜM 8

OKSİDATİF STRES VE BÖBREK HASTALIĞI

Dr. Öğr. Üyesi Özdem KAVRAZ TOMAR.....111

BÖLÜM 9

TESTİS HASTALIKLARI VE OKSİDATİF STRES

Dr. Öğr. Üyesi Doğan Sabri TOK

Arş. Gör. Dr. Ertürk ALTUN.....121

BÖLÜM 10

RUHSAL HASTALIKLAR VE EPİGENETİK

Doç. Dr. Emel BAHADIR YILMAZ.....139

BÖLÜM 11

OKSİDATİF STRES VE OBEZİTE

Doç. Dr. Emine DIRAMAN.....165

BÖLÜM 12

HELMİNT ENFEKSİYONLARININ PATOLOJİSİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

Öğr. Gör. Fethi BARLIK

Arş. Gör. Selahattin AYDEMİR

Prof. Dr. Zeynep TAŞ CENGİZ

Prof. Dr. Hasan YILMAZ.....183

BÖLÜM 13

YARA İYİLEŞMESİNİN EPİGENETİK REGÜLASYONU

Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

Doç. Dr. E. Gülçeri GÜLEÇ PEKER.....195

BÖLÜM 14

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA BESİN ALLERJİLERİ VE OKSİDATİF STRES

Dr. Öğr. Üyesi Kıvanç ÇELİKKALKAN.....211

ÖNSÖZ

Multidisipliner yaklaşımların, yenilikçi bilim ekolünde önemli bir yeri olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Bu bağlamda, tıbbi çalışmalarda; temel bilimleri ve klinik bilimleri birbirinden bağımsız ele almak mümkün görünmemektedir. Teknolojinin gelişmesi ve bilimsel araştırmaların hızla devam etmesi her gün yeni bir bilgiye ulaşmamızı sağlamaktadır.

Bu kitapta da bahsi geçen multidisipliner yaklaşımlar ışığında, çeşitli patofizyolojik süreçlerin hem epigenetik regülasyonu ve hem de oksidatif stres faktörünün fizyopatolojik etkileri; son yıllarda yapılan çalışmaların özenle incelenerek derlenmesi ile ortaya konulmaya çalışılmıştır. Biyokimya, dahiliye, çocuk hastalıkları, diş hekimliği, fizyoloji, genetik, göz hastalıkları, moleküler biyoloji, parazitoloji, psikiyatri, radyoloji ve üroloji bilim dallarından; alanında yetkin bilim insanları tarafından ortaklaşa yazılan bu eser, okuyucuları için zengin bir kaynak niteliğindedir.

“Patofizyolojik Süreçlerde Oksidatif Stres ve Epigenetik” isimli kitabımızı, bilim dünyasının hizmetine sunuyoruz. Okuyuculara faydalı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ

Doç. Dr. E. Gülçeri GÜLEÇ PEKER

Giresun-2023

BÖLÜM 1

DİYABETTE EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Öğretim Üyesi Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN ¹

¹ Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziyoloji Anabilim dalı Ankara, Türkiye.
gülbahar.boyuk@ankamedipol.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3453-2967

GİRİŞ

Hücrel farklılaşma, gen ekspresyon programlarının son derece koordineli bir şekilde yürütülmesini gerektirir. Bu ağırlıklı olarak transkripsiyon faktörleri (TF) ile genomik DNA üzerindeki tanıma bölgeleri arasındaki mekansal zamansal etkileşimler tarafından düzenlenir. Ek olarak, genom hem DNA'nın hem de etrafına sarıldığı histonların çeşitli kimyasal modifikasyonları ile dekore edilmiştir. Bu modifikasyonların genom ile TF etkileşimlerini ne ölçüde düzenlediği ve transkripsiyonel sonuçları etkilediği, kromatin biyolojisi ve epigenetik alanı için oldukça önemlidir.

Epigenetik, gen fonksiyonundaki deoksiribonükleik asit (DNA) dizisinden bağımsız kalıtsal ve biyolojik değişikliklerin incelenmesi olarak tanımlanmaktadır (Feinberg, 2007). En önemli epigenetik değişikliklerden biri, esas olarak bir sitozin nükleotidinin 5' → 3' yönünden bir guanin nükleotidi tarafından takip edildiği CpG bölgelerinde meydana gelen DNA metilasyonudur. Bu modifikasyon, özellikle onkogeneze ve inflamasyonda birçok biyolojik süreçte rol oynar (Lighthart vd., 2016). Epigenetik modifikasyonlar, altta yatan nükleik asit dizisini değiştirmeden bırakan, ancak fenotipik ekspresyonu etkileyebilen genomdaki biyokimyasal değişiklikleri içerir.

DNA metilasyonu, bir metil grubunun DNA dizisine, çoğunlukla bir guanin nükleotidine komşu olan bir sitozin nükleotidine bağlandığı çok önemli ve kararlı bir epigenetik mekanizmadır. DNA metilasyonu hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenir ve gen ekspresyonunu ve kromozom stabilitesini düzenler. DNA metilasyonu, transkripsiyonel baskılama ile ilişkili sitozin bazlarının yaygın bir kimyasal modifikasyonudur (Goll & Bestor, 2005). Memelilerde, bu modifikasyon ağırlıklı olarak CpG dinükleotid bağlamındaki sitozinlerde meydana gelir, ancak CpG'lerin dışındaki sitozinlerin embriyonik kök ve nöronal hücrelerde metillendiği bildirilmiştir (Lister vd., 2009).

Diabetes mellitus, insülin sekresyonundaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik bozukluğu temsil eder. En son Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre, dünya çapında her 11 yetişkinden biri 2019'da diyabet hastasıdır. Diabetes mellitus, retinopati, nefropati, periferik nöropati, vasküler lezyonlar ve bozulmuş yara iyileşmesi gibi birçok komplikasyona neden olabilir. Diyabet ve ilişkili komplikasyonlarının insidansı dünya çapında artmaktadır ve 2030 yılına kadar iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir. Amerikan Diyabet Derneği, her yıl 1,7 milyon Amerikalıya diyabet teşhisi konduğunu ve diyabetin dünya çapında beşinci önde gelen ölüm nedeni haline geldiğini tahmin etmektedir (Shaw vd., 2010).

Genel olarak, diyabet iki tipte sınıflandırılır. Tip1 diyabet (T1D), pankreas insülini üreten β hücrelerinin apoptoza uğradığı otoimmün bir hastalıktır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) (Hirschhorn & Daly, 2005), immün yanıtla ilişkili genleri artmış T1D riski ile ilişkilendirmiştir, ancak bu genlerin T1D duyarlılığını arttırdığı mekanizmalar aydınlatılamamıştır (Todd, 2010). Tip 2 diyabet (T2D) poligenik metabolik bir hastalıktır. GWAS, 40'tan fazla genin artmış T2D riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu genler, hücre gelişimini veya hücre kütlelerini β hücre fonksiyonunu düzenler (Bonfond vd., 2010), (McCarthy, 2010).TCF7L2, T2D riskini 1.7 kat artıran bir gen örneğidir. TCF7L2 proteini WNT sinyalizasyonunda rol oynar ve insülin sekresyonunu etkiler.TCF7L2'nin adacıklarda yıkılması, insülin sekresyonunu ve ekzositozu azaltır. T2D büyük ölçüde insülin direncinin bir hastalığı olarak kabul edildi; ancak günümüzde pankreas β hücre disfonksiyonunun T2D'nin ayırt edici bir özelliği olduğu kabul edilmektedir. Gerçekten de, insülin seviyelerindeki azalmayı normalleştirdikten sonra bile T2D'de glikoza bağımlı insülin sekresyonunda bir azalma vardır (Talchai vd., 2012).

Bununla birlikte, genetiğe ek olarak, çevresel faktörler diyabetle ilişkili patolojilerde önemli rol oynamaktadır. Diyabet riskini artıran

çevresel faktörler arasında obezite, yaş, hareketsiz yaşam tarzı ve egzersiz eksikliği bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu risk faktörlerine sahip birçok kişi aslında diyabet veya onunla ilişkili komplikasyonlar geliştirmez. Yapılan çalışmalar, epigenetik modifikasyonlar yoluyla genler ve çevre arasındaki etkileşimlerin, bireyin diyabet geliştirme duyarlılığını etkilediğini göstermektedir. Çevresel faktörler, epigenetik modifikasyonlar yoluyla gen ekspresyonunda değişikliklere yol açan hücre içi sinyal yollarını aktive edebilir (Todd, 2010). Epigenetik, nükleotid dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen fonksiyonundaki kalıtsal değişikliklerin incelenmesidir (Schübeler, 2015). Çevresel faktörler, T2D'nin gelişiminde kritik rol oynasa da epigenetik modifikasyonların hastalığın başlangıcındaki rolünü destekleyen veriler zayıftır; Öte yandan, metabolik hafıza ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar sürecinde epigenetik değişikliklerin rolü olduğuna dair kanıtlar biriktirmektedir. Gen ekspresyonunu değiştirebilen bazı önemli epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, histon post-translasyonel modifikasyonlar ve kodlamayan RNA aracılı yollardır.

Diyabette epigenetik değişiklikler

Diyabet, bir kişinin kan şekeri düzeylerinin yüksek olması durumudur. Tip 1 diyabet, otoimmün bir hastalıkken, tip 2 diyabet, genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu ile ilişkilidir. Epigenetik, DNA diziliminde bir değişiklik olmadan gen ifadesinin değiştirilmesi anlamına gelir ve çevresel faktörlerin gen ifadesindeki değişikliklerle ilişkilendirildiği bir mekanizmadır. Diyabet de dahil olmak üzere birçok hastalık, epigenetik değişikliklerin rol oynayabileceği önerilmiştir. Aşağıda diyabette epigenetik değişikliklere örnekler verilmiştir:

DNA metilasyonu: DNA metilasyonu, DNA dizilimindeki değişiklik olmadan DNA üzerindeki metil gruplarının eklenmesi veya çıkarılması yoluyla gen ifadesindeki değişiklikleri içerir. Diyabetli bireylerde, insülin salgılayan hücrelerdeki DNA metilasyonunun arttığı bulunmuştur.

Histon modifikasyonları: Histonlar, DNA'nın protein yapısıdır ve gen ifadesini düzenleyen değişikliklere duyarlıdır.

MikroRNA değişiklikleri: MikroRNA'lar, gen ifadesini düzenleyen küçük RNA molekülleri olarak işlev görür. Diyabetli

bireylerde, mikroRNA'ların ifadesinde değişiklikler olduğu tespit edilmiştir.

Bu epigenetik değişikliklerin, diyabetli bireylerde insülin salgılanması ve glukoz metabolizması gibi önemli biyolojik süreçleri nasıl etkilediği henüz tam olarak anlaşılammıştır. Ancak bu değişikliklerin diyabet gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Diyabetle ilişkili epigenetik değişiklikler üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir.

DNA metilasyonu

DNA metilasyonu, hücrelerin genetik materyali olan DNA üzerindeki kimyasal modifikasyonlardan biridir. Bu modifikasyonlar, gen ekspresyonunu etkileyebilir ve sonuç olarak sağlık ve hastalık durumlarını da etkileyebilir. Diyabet de dahil olmak üzere birçok hastalık, DNA metilasyonunda değişikliklere yol açabilir.

Diyabet, yüksek kan şekeri seviyeleriyle karakterize edilen bir metabolik bozukluktur. Diyabetli bireylerde, pankreasın yeterli insülin üretmemesi veya vücudun ürettiği insülini yeterince kullanamaması nedeniyle kan şekeri seviyeleri yükselir. Diyabetin tip 1 ve tip 2 olarak iki ana türü vardır.

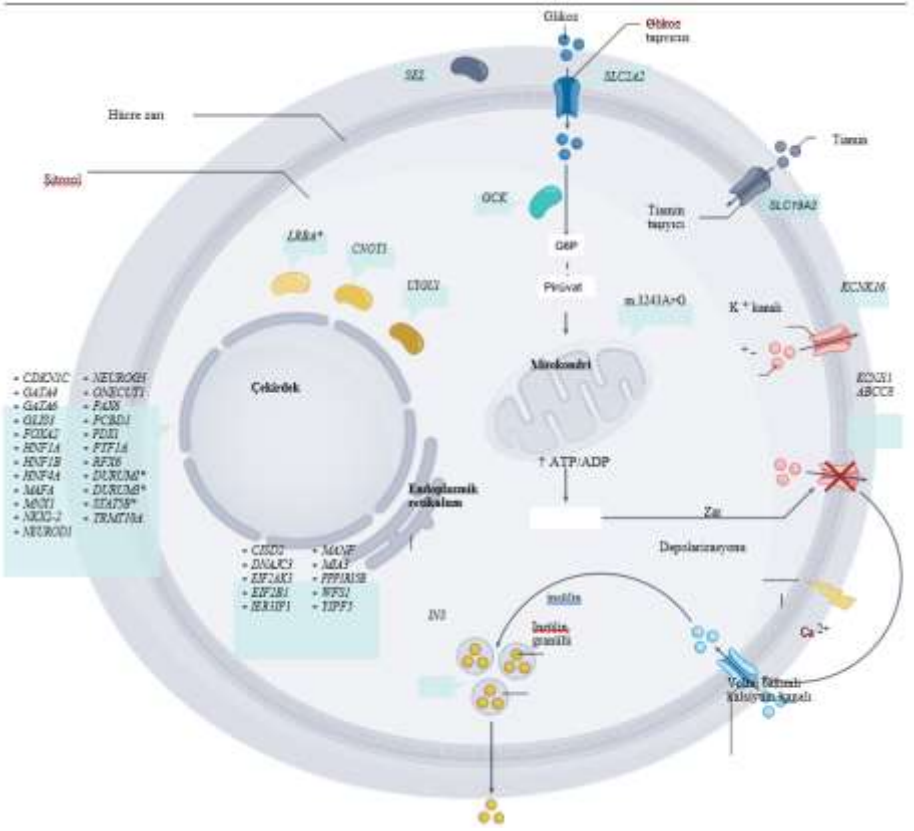
DNA metilasyonunun diyabetle ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, diyabetli bireylerde belirli genlerin DNA metilasyonunda değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Örneğin, insülin üreten hücrelerde bulunan insülin geninin DNA metilasyon düzeyleri, diyabetli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olabilir. Bu değişiklikler, gen ekspresyonunu etki ederek insülin üretimini değiştirebilir (Schübeler, 2015). İnsülin (Ins1) geninin ekspresyonu diyabette kritik öneme sahiptir. Ins1 gen ekspresyonu da DNA metilasyonu ile düzenlenir. Yüksek glikoz seviyeleri, Ins1 promotöründeki CpG DNA metilasyonunu indükler ve Ins1 mRNA ekspresyonunu inhibe eder. Ayrıca, yüksek glikoz seviyeleri DNA metil-transferaz aktivitesini aktive eder ve tet proteinlerini inhibe eder.

Metformin, DNA metilasyonunu baskılayarak insülin gen ekspresyonunu artırır (Ishikawa vd., 2015). Transdiferansiyasyon sürecinde hem pankreas ekzokrin hücrelerinden hem fibroblastlardan hem de WB-F344 (WB) sıçan karaciğer epitel hücrelerinden β hücrelere, insülin gen promotöründeki DNA metilasyon paternleri etkilenir. PDX1, Ngn3 (nörogenin 3) ve MafA'nın (v-maf muskuloaponevrotik fibrosarkom onkogen ailesi, protein A) pankreas ekzokrin hücrelerinin in vivo olarak β transdiferansiyasyonunu indüklediği bildirilmiştir. Bu dönüşüm tamamlanmamış olsa da bu üç protein aynı anda ekzokrin hücrelerde eksprese edildiğinde, her iki insülin geni de upregüle edilir. Primer insan dermal fibroblastlarının Langerhans adacıklarına transdiferansiyasyon modellerinde, insülin geni ile ilişkili histonlar hiperasetilleştirilmiştir ve insülin gen DNA'sı, insülin eksprese etmeyen hücrelere kıyasla adacık hücrelerinde daha az metillenmiştir (Akinci vd., 2012). Benzer sonuçlar WB hücrelerinin beta hücrelerine farklılaşması için de bildirilmiştir (Wang vd., 2013). Bu çalışmalar, insülin geninde DNA metilasyonunun hem hastalıkta hem de normal farklılaşmadaki önemini vurgulamaktadır.

Bazı çalışmalar, diyabet riskinin azaltılması için DNA metilasyonunu değiştirip terapötik stratejiler geliştirmeye yönelik araştırmalar yürütmektedir. Bu stratejiler arasında epigenetik terapiler ve yaşam tarzı değişiklikleri yer alabilir. Diyabetin türlerine özgü birçok gen ifadesi bildirilmiştir (Tablo 1).

Bir çalışma, kontrol adacıklarına kıyasla T853D adacıklarında diferansiyel DNA metilasyonu olan 2 gen tanımladı. Diferansiyel metillenmiş genlerin 102'si de T2D adacıklarında diferansiyel olarak eksprese edildi. Ayrıca, farklı şekilde eksprese edilen bu genlerin çoğunun fonksiyonel analizleri, insülin üretimi ve salınımında rol oynadıklarını ortaya koymuştur (Dayeh vd., 2014). Örneğin, β hücrelerden insülin salgılanmasında rol oynayan bir proteini kodlayan bir gen olan EXOC3L2, tip II pankreas adacıklarında da hipermetillenir. EXOC3L2 suskun insülin ekzositozunu azaltır. Ek olarak, diferansiyel

metillenmiş ve eksprese edilmiş genlerin başka bir grubu olan Cdkn1a, Pde7b ve Sept9'un aşırı ekspresyonu, sırasıyla β ve α hücrelerinde insülin ve glukagon sekresyonunu da bozmuştur. Mitokondriyal biyogenezi düzenleyen bir transkripsiyonel ko-aktivatör olan PPARGC1A'nın (peroksizom proliferatörle aktive edilmiş reseptör gama, koaktivatör 1 alfa) ekspresyonu, insan adacık hücrelerinden glikoz ile uyarılmış insülin salınımı ile pozitif ilişkilidir. Dahası, PPARGC1A promotöründeki metilasyon seviyeleri, sağlıklı bireylere kıyasla T2DM'li bireylerde iki katına çıkar ve diyabetik pankreas adacıklarında ekspresyonu azalır. Ayrıca, diyabet için bir risk faktörü olan hareketsiz yaşam tarzı olan bireyler, daha düşük PPARGC1a ekspresyon seviyelerine sahiptir. Başka bir gen UNC13B'nin de diyabetik hastalarda hiper-metillenmiş olduğu bulunmuştur. Hiperglisemi ekspresyonunu indükler ve UNC13B diyabetik nefropatide rol oynar. Birlikte ele alındığında, yukarıda belirtilen çalışmalar, insülin geninin DNA'sını veya insülin üretimini düzenleyen genlerin DNA'sını doğrudan etkileyerek insülin üretiminde DNA metilasyonunun önemini vurgulamaktadır. Azalmış insülin seviyelerinin her iki diyabet tipini de etkileyen başlıca kusurlardan biri olduğu göz önüne alındığında, bu çalışmalar insülin seviyelerini artırmak için terapötik bir mekanizma olarak DNA metilasyonunu hedefleme potansiyelini vurgulamaktadır (Al-Haddad vd., 2016). Günümüze kadar belirlenen pankreas ve diyabet ile ilişkili genler ve etkiledikleri bölgeler de daha fazla netlik kazanmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Pankreasın β -hücreleri içinde Monojenik diyabet gen ürünleri (Bonnefond vd., 2023).

Özetlemek gerekirse, DNA metilasyonu ve diyabet arasında bir ilişki vardır. Diyabetli bireylerde belirli genlerin DNA metilasyonunda değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler, gen ekspresyonunu ve insülin üretimini etkileyebilir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve diyabet riskini azaltmak için DNA metilasyonu değiştirmeye yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Histon metilasyonu

Histon metilasyonu, DNA molekülleriyle etkileşime giren histon proteinlerindeki kimyasal değişikliklerdir. Bu değişiklikler, histonların DNA'ya sarılma şeklini ve buna bağlı olarak gen ekspresyonunu etkiler.

Tablo 1. Monojenik diyabet genlerinin ve gen ürünlerinin ekspresyonu, işlevi ve lokalizasyonu.

Gen	Protein işlevi	Hücre altı lokalizasyon	İfade düzeyi (TPM) ^a		Yetişkin in pankreas adacık	Diğer ifade alanları
			Yetişkin β -hücresi	Fetal β -hücresi		
<i>ABCC8</i>	Potasyum kanalı alt birimi	Zar	1.010	232	226	Beyin (beyincik), hipofiz bezi
<i>KCNJ11</i>	Potasyum kanalı alt birimi	Zar	34	28	11	İskelet kası, pankreas, beyin (beyincik), kalp, tiroid, mide, hipofiz bezi
<i>KCNK16</i>	Potasyum kanalı alt birimi	Zar	182	97	68	Hiçbiri
<i>SLC2A2</i>	glikoz taşıyıcı	Zar	10	1	10	Karaciğer, ince bağırsak
<i>SLC19A2</i>	tiamin taşıyıcı	Zar	9	9	11	her yerde
<i>GCK</i>	glikoz kinaz	Sitosol	30	68	25	Karaciğer
<i>UYGU1</i>	Çok işlevli adaptör proteini	Sitosol	42	17	14	her yerde
<i>CEL</i>	Karboksil ester lipaz	Sitosol	yok	yok	86	Pankreas
<i>CNOT1</i>	mRNA deadenylazın yapı iskelesi bileşeni	Sitosol	yok	yok	71	her yerde
<i>LRBA</i> ^b	Vezikül kaçakçılığını düzenler	Sitosol	62	43	19	her yerde
<i>INS</i>	Peptit hormonu (insülin)	Granül	205.700	83.300	37.000	Hiçbiri
<i>PAX6</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	261	333	122	Beyin (beyincik)
<i>PCBD1</i>	Enzim dahil olmuşçinde fenilalanin hidroksilasyonu	çekirdek	53	113	48	her yerde
<i>RFX6</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	79	107	18	Hiçbiri
<i>PDX1</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	118	105	18	Pankreas
<i>CDKN1C</i>	CDK inhibitörü	çekirdek	107	27	54	her yerde
<i>NKX2-2</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	104	42	16	Beyin, hipofiz bezi
<i>NEUROD1</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	189	167	31	Beyin (beyincik)

<i>GLIS3</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	136	111	35	Tiroid
<i>STAT3b</i> -	transkripsiyon faktörü	çekirdek	110	32	81	her yerde
<i>FOXA2</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	42	43	23	Karaciğer, akciğer, mide, pankreas, kolon, tiroid
<i>NEUROG3</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	0	35	0	Beyin (hipokampus), ince bağırsak, kolon
<i>MAFA</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	97	13	26	İskelet kası, testis
<i>STAT5B</i> ^b	transkripsiyon faktörü	çekirdek	26	18	17	her yerde
<i>STAT1b</i> -	transkripsiyon faktörü	çekirdek	43	10	68	her yerde
<i>MNX1</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	35	21	9	Pankreas, kolon, hipofiz bezi, mide, ince bağırsak
<i>HNF1B</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	5	23	16	Böbrek, karaciğer, akciğer, pankreas, mesane, kolon, küçük bağırsak, karın, testis
<i>HNF1A</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	10	22	5	Karaciğer, böbrek, pankreas, kolon, ince bağırsak, mide
<i>HNF4A</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	5	12	15	Karaciğer, böbrek, pankreas, kolon, ince bağırsak, mide
<i>GATA6</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	yok	yok	14	her yerde
<i>GATA4</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	1	0	3	Pankreas, yumurtalık, kalp, testis, mide, atardamar
<i>TRMT10A</i>	tRNA metilaz	çekirdek	2	2	4	her yerde
<i>ONECUT1</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	yok	yok	4	Karaciğer, pankreas, testis
<i>FOXP3</i> ^b	transkripsiyon faktörü	çekirdek	0	2	0	Kan, testis, dalak, deri, ince bağırsak, akciğer, karaciğer
<i>PTF1A</i>	transkripsiyon faktörü	çekirdek	0	0	0	Pankreas

(Bonnefond vd., 2023).

Beta hücreleri, pankreasın insülin hormonunu üreten hücreleridir. Diyabet, vücudun insülini yeterince üretememesi veya üretilen insülinin yeterince işlev görmemesi sonucu oluşan bir hastalıktır.

Histon metilasyonunun β hücre fonksiyonu üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Bazı çalışmalar, β hücrelerinde histon metilasyonunun insülin üretimini etkilediğini göstermektedir. Örneğin, bazı histon metilasyonunun insülin geninin ifadesini arttırdığı, bazılarının ise azalttığı belirlenmiştir. PDX-1 transkripsiyon faktörünün β hücre fonksiyonunda önemli etkilere sahiptir. PDX-1 sadece DNA metilasyonu ile değil, aynı zamanda histon metilasyonu ile de düzenlenir. Set7/9, PDX-1 ile etkileşime giren ve Lys metilasyonuna aracılık eden bir Lys metiltransferazdır. Bu da PDX-1 transkripsiyonel aktivitesini artırır. Yapılan çalışmada β hücrelerinde Set7/9'un koşullu silinmiş olan farelerde, PDX-1 eksikliği olan farelere benzer glikoz intoleransı sergiledikleri tespit edilmiştir. Ayrıca bu farelerden izole edilmiş adacıklarda, Pdx1 hedef genlerinin ekspresyonunda azalmalar olmasıyla birlikte glukozla uyarılan insülin sekresyonunda da bozulma olduğu gösterilmiştir. Diyabet hastalarında, β hücrelerinin insülin üretiminde bozulma olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalar, diyabetli hastaların β hücrelerinde histon metilasyonunun değiştiğini göstermektedir. Örneğin, insülin genindeki belirli histon metilasyon paternleri, diyabetli hastalarda normal bireylere göre farklı olabilir (Maganti vd., 2015).

Ancak, bu alandaki araştırmalar henüz tamamlanmamıştır ve histon metilasyonunun β hücre fonksiyonuna etkileri tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte, bu konu üzerinde yapılan araştırmaların, diyabetin nedenleri ve tedavisi hakkında daha fazla bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir.

Histon metilasyonu ve diyabetik hafıza:

Histon metilasyonu, DNA üzerindeki histon proteinlerine metil gruplarının eklenmesiyle gerçekleşen bir epigenetik modifikasyondur.

Bu modifikasyon, gen ekspresyonunu etkileyerek hücre fonksiyonlarını düzenleyebilir.

Diyabetik hafıza ise, diyabetin uzun süreli komplikasyonlarından biridir ve yüksek kan şekeri seviyelerinin neden olduğu hasarın kalıcı hale gelmesi anlamına gelir. Diyabetik hafıza, diyabetin düzgün bir şekilde kontrol edilmediği durumlarda ortaya çıkabilir. Hücrelerin sinyal kaybolduktan sonra bile hiperglisemik durumdan etkilenmeye devam ettiği süreçte hiperglisemik bellek denir. Hiperglisemik hafızanın aktivasyonu, oksidatif stres ve gelişmiş glikasyon son ürünlerinin oluşumu ve mitojenle aktive edilmiş protein kinaz yolunun aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Son araştırmalar, hiperglisemik hafızanın gelişiminde epigenetik mekanizmaları da ima etmiştir. Hiperglisemik hafızanın bir örneği, önceki hipergliseminin bir sonucu olarak NFκB-p65 (NFκB-p65) gen ekspresyonunun önceden düzenlenmesini içerir. Hiperglisemi, p65 promotöründe artmış H3K4 ve azalmış H3K9 metilasyonu gibi kalıcı epigenetik işaretleri indükler. Bu değişiklikler, iki antagonistik enzim olan histon metiltransferaz SET7 ve histon demetilaz LSD1'in etkilerinden ve bunların p65 promotörüne katılmasından kaynaklanmaktadır. SET7'nin yıkılması, metabolik bellekte yer alan genlerin ekspresyonundaki rolünü doğrulamıştır. İlginç bir şekilde SET7 ayrıca DNMT1 metilasyonunu modüle eder. DNMT1'in SET7 aracılı metilasyonu, onu proteazom aracılı protein degradasyonuna yönlendirir. LSD1, metilasyon işaretini kaldırarak DNMT1 bozulmasını önleyebilir. Bu nedenle, DNMT1 etkileşimi ve modifikasyonu için SET7 ve LSD arasındaki rekabet, metabolik bellekte yer alan epigenetik gen düzenlemesinin bir mekanizması da olabilir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, histon metilasyonunun diyabetik hafıza ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Örneğin, fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek glukoz seviyelerine maruz kalan farelerde histon metilasyonunun arttığı ve bu artışın diyabetik hafızayı tetiklediği bulunmuştur. (Al-Haddad vd., 2016).

Bununla birlikte, histon metilasyonunun diyabetik hafızanın nasıl oluştuğunu tam olarak açıklamak için henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak, bu alandaki araştırmalar devam etmektedir ve bu konuda daha fazla bilgi edinilmesiyle, diyabetik hafızanın önlenmesi veya tedavi edilmesi için yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir.

Histon metilasyonu ve diyabet komplikasyonları:

Diyabet, yüksek kan şekeri seviyelerinin neden olduğu birçok sağlık sorununa neden olabilen bir metabolik bozukluktur. Diyabet komplikasyonları arasında nöropati, retinopati, nefropati ve kardiyovasküler hastalıklar bulunur. Bu komplikasyonlar, yüksek kan şekeri seviyelerine maruz kalmış olan hücrelerin, dokuların ve organların zarar görmesinden kaynaklanır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkmasında epigenetik faktörlerin rol oynayabileceğini göstermektedir. Özellikle, histon metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlar, diyabet komplikasyonlarının patogenezinde önemli bir rol oynayabilir.

Histon metilasyonu, DNA üzerindeki histon proteinlerine metil gruplarının eklenmesiyle gerçekleşen bir epigenetik modifikasyondur. Bu modifikasyon, gen ekspresyonunu etkileyerek hücre fonksiyonlarını düzenleyebilir.

Histon metilasyonu, DNA metilasyonundan farklıdır çünkü DNA metilasyonu DNA üzerindeki bazların kimyasal yapısını değiştirirken, histon metilasyonu sadece histon proteinlerini değiştirir. Bu nedenle, histon metilasyonu, hücrelerin DNA'yı paketleme ve düzenleme şekillerini değiştirerek gen ekspresyonunu etkiler.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, histon metilasyonunun diyabet komplikasyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Örneğin, fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek glukoz seviyelerine maruz kalan farelerde histon metilasyonunun arttığı ve bu artışın diyabetik nöropatiyi tetiklediği bulunmuştur. Süperoksit dismutaz (Sod2) promotör

metilasyonu ve buna bağlı olarak azalan Sod2 ekspresyonu, diyabet kaynaklı retinopati ile ilişkilendirilmiştir. Aslında, histon metiltransferaz ile H4K20me3'teki artışlar bu modifikasyondan sorumlu olanların Sod2'nin güçlendirici ve destekleyici bölgelerinde olduğu da bildirilmiştir. Ek olarak hiperglisemi, H3K4'ün promotörde (Sod2) mono- ve dimetilasyonunu azaltarak baskılanmasına neden olur. Bunun, LSD1 histon demetilazın Sod2 promotörüne alınması, demetilasyonunu artırması ve ardından da baskısını artırması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Hiperglisemi, başka bir gen olan NFκB-p65'ün promotörü üzerindeki H3K4'ün azalmış yerine artmış metilasyonu ile ilişkili olduğundan, bu sonuçlar promotöre özgü görünmektedir. Böylece, aynı histon proteinleri, farklı promotörlerde diferansiyel olarak düzenlenir. Bu gözlem, bu tür modifikasyonları hedefleyen terapötik yaklaşımların geliştirilmesini zorlaştırmakta ve spesifik enzimleri hedefleyen terapilerden ziyade kombinatoriyal terapilere ihtiyaç olabileceğini düşündürmektedir (Al-Haddad vd., 2016).

Kronik hipergliseminin ateroskleroz da dahil olmak üzere mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik komplikasyonların bir nedeni olduğu varsayılmıştır. Kan şekeri konsantrasyonlarındaki hızlı artışlar, diyabetik olmayan ve diyabetik hastaların yaşamında sık görülen olaylardır. Enfarktüs ile ilgili olarak, yapılan bir meta-analiz, diyabetik olmayan deneklerde bile glukoz serum konsantrasyonları ile prognoz şiddeti arasında sürekli bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Capes vd., 2000). Diyabetin hayatı tehdit eden makrovasküler komplikasyonları, fibroyağlı aterosklerotik plakların oluşumu ile tanımlanan kronik inflamatuvar bir hastalık olan aterosklerozdan kaynaklanmaktadır (Ross, 1999). Endotelin kronik hasarı, artmış vasküler geçirgenliğin yanı sıra immün hücre infiltrasyonunu destekleyen pro-inflamatuvar adezyon ve kemotaktik moleküllerin indüksiyonu ve vazoaktif uyarılara yanıtın azalması ile karakterize bir endotel disfonksiyonu durumunu ortaya çıkarır. Makrofaj alımı ve subendotel boşluğunda birikmesini, köpük hücre oluşumu ve inflamatuvar durumu yoğunlaştıran sitokin sekresyonu

izler. Hastalık ilerledikçe, aktive vasküler düz kas hücreleri (VSMC'ler) arteriyel ortamdan intima'ya göç eder ve burada çeşitli proliferatif, fibrotik, osteojenik ve enflamatuar faktörleri aktif olarak salgırlar. Hala tam olarak tanımlanmamış olmasına rağmen, Diyabetin ateroskleroz ve plak rüptürünü;

- i. Diyabetik ortama maruz kalan endotel hücreleri (ECs) tarafından adezyon ve kemotaktik faktörlerin ekspresyonunun artması,(Piga vd., 2007)
- ii. Hiperglisemiye bağlı VSMC migrasyonu ve proliferasyonu (Parathath vd., 2011), ve
- iii. Makrofaj birikiminin artması (Marian vd., 2011) olarak bildirilmiştir. Buradaki tartışmayla ilgili olarak, kanıtlar şimdi tüm bu elementlerin epigenetik mekanizmalar tarafından modüle edilmiş görüldüğünü ortaya koymaktadır.

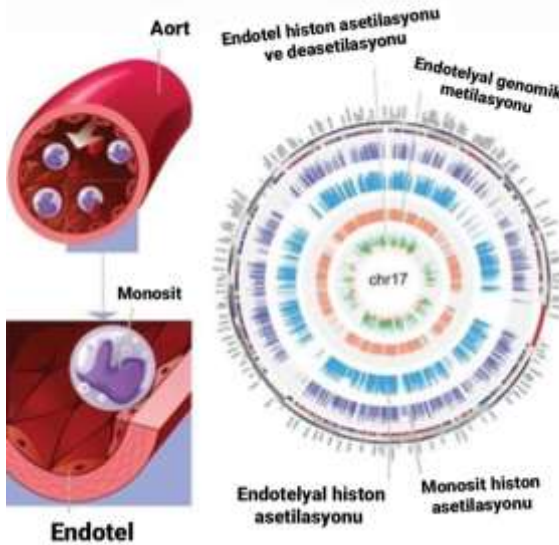
Genetik yatkınlık aterosklerozda önemli bir faktör olsa da, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, kardiyovasküler hastalık vakalarının sadece nispeten küçük bir kısmında kalıtsal bir bileşen olduğunu göstermektedir (Marian vd., 2011). Bu nedenle, epigenetik değişiklikler, yukarıda belirtilen aterojenik değişikliklerin altında yatan moleküler olaylarda giderek daha fazla rol oynamaktadır. Donör ile eşleşen sağlıklı ve aterosklerotik insan aort örneklerinin karşılaştırılması, hastalıklı damarda genom çapında CpG hipermetilasyonu ile karakterize ateroskleroza özgü bir epigenetik imza ortaya koymuş ve fonksiyonel olarak vasküler homeostaz ile ilişkili genlerde spesifik değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Sürekli olarak, son takiplerde, aterosklerotik plaklarda, lezyon progresyonu ile metilasyonda artış gösteren birçok CpG lokusu ortaya çıkarılmıştır (Valencia-Morales vd., 2015).(Şekil 2).

Tip 1 diyabet uzun süreli vasküler komplikasyonlarla ilişkilidir e hiperglisemiye bağlı reaktif oksijen türlerinin üretimine aracılık eden yolak, pro-inflamatuar aktivasyonun merkezinde yer almaktadır. Son deneysel veriler, enflamatuar genlerin sürekli aktivasyonunun post-

translasyonel histon H3 kuyruğundaki değişiklikler ile ilişkili olduğunu göstermektedir (El-Osta vd., 2008). H3 kuyruk varyasyonunun karmaşıklığına ek olarak, asetilasyon veya metilasyon gibi modifikasyon türüdür. Mesela düz kas hücrelerinde pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonu, azalmış gen baskılayıcı histon ile ilişkilidir.

Histon asetilasyonu

Histon asetilasyonu, DNA'nın etrafındaki histon proteinleri üzerinde gerçekleşen bir kimyasal işlemidir. Bu işlem, DNA'nın gen ekspresyonunu düzenlemede önemli bir rol oynar. Diyabet, kan şekeri düzeylerinin kontrolü ile ilgili bir metabolik hastalıktır ve çeşitli faktörlerin etkileşimiyle gelişir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, histon asetilasyonunun diyabet patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Histon asetilasyonu, histon asetiltransferazlar veya HAT'ler tarafından katalize edilir ve aktif olarak kopyalanan kromatin bölgeleri ile ilişkilidir. Asetil lizin işareti, sırayla kromatin yeniden modelleyicileri ve koaktivatörleri işe alan bromodomain proteinleri tarafından tanınır.



Şekil 2. İnsan monositlerinin ve endotel hücrelerinin epigenomik profillemesi (Keating vd., 2016)

Asetil grubunun çıkarılması, yardımcı baskılayıcı komplekslerle birleşebilen histon deasetilazlar (HDAC'ler) ile sağlanır. Histonların deasetilasyonu, DNA ve lizin bakımından zengin histon kuyrukları arasında daha sıkı yük-yük etkileşimleri yaratır. Bu, tipik olarak gen ekspresyonunun baskılanmasıyla ilişkilendirilen "kapalı" bir kromatin yapısına yol açar.

Bazı çalışmalar, diyabetli insanlarda histon asetilasyon düzeylerinin değişebileceğini ve bu durumun insülin direnci ve pankreas beta hücrelerinin fonksiyonu gibi diyabetin temel mekanizmalarını etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca, histon deasetilaz enzimleri ve histon asetil transferaz enzimleri, diyabet patogeneğinde önemli bir rol oynayan faktörlerdir ve bunların inhibisyonu veya aktivasyonu, diyabetin tedavisinde potansiyel bir strateji olarak araştırılmaktadır. GWAS hem T1D hem de T2D'nin patogeneğinde histon asetilasyonunu ve özellikle HDAC'lerinin etkili olduğunu bildirmiştir. Her iki hastalık türü de HDAC2'nin bulunduğu 6q21 kromozomal bölgeleriyle önemli ölçüde bağlantılıdır. İlginç bir şekilde, tek yumurta ikizi çalışmaları, T1D ve T2D'nin çevresel faktörler tarafından indüklenebileceğini göstermiştir (Poulsen vd., 1999). Bu çalışmalar, diyabette epigenetik ve özellikle histon asetilasyonunu içeren çalışmalardandır.

Dolayısıyla, histon asetilasyonu ve diyabet arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılammış olsa da bu alandaki araştırmalar devam etmektedir ve histon asetilasyonunun diyabet patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Histon Asetilasyonu, İnsülin Ekspresyonunu ve Glikoz Alımını Düzenler

Histon asetilasyonu, gen ekspresyonu düzenlemede önemli bir rol oynar ve son yıllarda yapılan araştırmalar, histon asetilasyonunun insülin ekspresyonu ve glikoz alımını düzenlemede de önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Histon asetilasyonu, hücrelerde DNA'nın histon proteinlerine sarılması sırasında gerçekleşen bir kimyasal modifikasyondur. Bu modifikasyon, DNA'nın paketlenmesini etkiler ve bu da genlerin ifade edilmesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir.

Bazı araştırmalar, histon asetilasyonunun insülin ekspresyonunu ve glikoz alımını düzenlediğini göstermiştir. Örneğin, pankreas beta hücrelerindeki histon asetilasyon düzeylerinin artması, insülin geninin ifadesini artırabilir ve insülin salınımını artırarak da kan şekerini düşürebilir. T2D, fetus intrauterin gelişme geriliğine maruz kaldığında uyarılabilir. Fetus için elverişsiz bir ortam, PDX1'i kodlayan genin yanı sıra kas insüline bağımlı glikoz taşıyıcı GLUT4'ü kodlayan genin düzenlenmesi yoluyla β -hücre gelişimini etkiler. HDAC1 ve Sin3A, PDX1 promotörüne alınır, burada promotör deasetilasyonunu uyarır ve ardından β -hücre gelişimi için gerekli olan PDX1 ekspresyonunun azalmasını sağlar. Ek olarak, intrauterin büyüme geriliği, GLUT4 genine HDAC1 ve HDAC4 alımını uyarır (Al-Haddad vd., 2016)

Bunun yanı sıra, histon deasetilaz enzimlerinin inhibisyonu, insülin duyarlılığı üzerinde olumlu bir etki yapabilir ve glikoz alımını artırabilir. Bu nedenle, histon asetilasyonunun insülin ekspresyonu ve glikoz alımını düzenlediği düşünülmektedir. Normal koşullar altında, insülin üretimi ve salgılanması glikoz seviyelerine bağlıdır. Glikoz, insülin gen promotöründe histon H4'ün hiperasetilasyonunu uyarır ve bu, artan insülin gen ekspresyonu seviyesi ile ilişkilidir (Maganti vd., 2015). β -hücrelerinde, insülin gen ekspresyonu hem PDX-1 hem de p300 aktivitesi gerektirir. Pankreatik β -hücrelerinde insülin geni ekspresyonunun glukoz aracılı regülasyonu, PDX-1'in HAT veya HDAC aktivitesini kullanma yeteneğine bağlıdır. Düşük glukoz koşullarında, PDX-1, insülin gen ekspresyonunu baskılamak için HDAC 1 ve 2 ile birleşir. Buna karşılık, yüksek glukoz koşulları altında, PDX-1, p300 histon asetiltransferaz ve histon metiltransferaz SET7'yi insülin promotörüne alarak H3/H4K asetilasyonuna ve H3K4me2 metilasyonuna neden olur ve ardından insülin ekspresyonunu destekler.

Aynı zamanda SET7, PDX1'in N-terminal kalıntıları Lys-123 ve Lys-131'i de metilleyerek PDX1'in transkripsiyonel aktivitesini artırır (Al-Haddad vd., 2016).

Ancak, histon asetilasyonunun diğer faktörlerin yanı sıra insülin ve glikoz metabolizmasında karmaşık bir rol oynadığı ve tam olarak nasıl düzenlendiğinin hala tam olarak anlaşılmadığı unutulmamalıdır.

Histon asetilasyon ve diyabet kaynaklı komplikasyonlar:

Diyabet, yüksek kan şekeri seviyelerinin neden olduğu bir dizi sağlık sorununa yol açabilir. Bu sağlık sorunlarına diyabetik komplikasyonlar denir ve histon asetilasyonu da dahil olmak üzere epigenetik mekanizmaların bu komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bazı araştırmalar, histon asetilasyonunun diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Örneğin, diyabetik nöropati (sinir hasarı) ile ilişkili genlerin histon asetilasyon düzeylerinde değişiklikler gözlenmiştir. Ayrıca, diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkili genlerin histon asetilasyonu da değişebilir ve bu da hastalığın ilerlemesinde rol oynayabilir. Diabetes mellitus epigenetik değişikliklerle yakından ilişkili olduğu için Diabetes mellitusa bağımlı epigenetik değişikliklerin periodontal dokuyu etkileyip etkilemediğini ve dolayısıyla periodontite duyarlılığın artması için potansiyel bir mekanizma olup olmadığını Li ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Aynı bilim adamları Diabetes mellitusun periodontal dokunun DNA metilasyon seviyesini önemli ölçüde değiştirdiğini, 599 genin up ve 564 genin down regüle edildiğini göstermişlerdir. Hipermetillenmiş genlerin fonksiyonel analizi, değişikliklerin periodontitis gelişiminde hayati süreçler olan lipid transportu, hormon sekresyonu, bağışıklık sistemi, inflamatuvar yanıtı, anjiyogenez ve metabolik aktivite ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (Li vd., 2021).

Histondaki asetil grupların modifikasyonu, inflamasyon ve oksidatif stres gibi patolojik mekanizmaların diyabetik komplikasyonlarının gelişimindeki rolü de araştırılmaktadır. Bu mekanizmalar, diyabetik komplikasyonlarının oluşumunda bir dizi sinyal yolunu aktive edebilir ve hücre hasarına yol açabilir.

Ancak, histon asetilasyonunun diyabetik komplikasyonlarının gelişimindeki rolü henüz tam olarak anlaşılmamıştır ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Son Söz:

DNA'nın ve genetik kodun tanımlanması ve daha fazla aydınlatılması, insan sağlığı ve hastalığı anlayışımızı ve yaklaşımımızı dönüştüren temel bir ilerleme olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda yaptığımız araştırmalarda, gen varyasyonlarından bağımsız olarak fenotipi belirleyebilen bir epigenetik kodun da var olduğunun daha yeni tanınmasının potansiyel önemini vurgulamaktadır. Epigenetik, genleri modüle eden farmakolojik bileşiklerin klinik gelişimini çok fazla ilgi görmektedir.

Mevcut teknolojik ve bilimsel gelişmelerle birlikte, kromatine bağımlı hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, gelecekteki terapötik ilerlemeleri destekleyecek şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu amaçla, son zamanlarda ortaya çıkan kavramlar kromatin düzenlemesi hakkında daha fazla fikir verebilir. Ayrıca, kromatin modifikasyonlarının yazılmasından ve çıkarılmasından sorumlu enzimlerin transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girdiği, modifiye ettiği de anlaşılmıştır. Böylece bu duruma giderek daha fazla önem verilmektedir.

KAYNAKÇA

- Bonnefond, A., Froguel, P., & Vaxillaire, M. (2010). The emerging genetics of type 2 diabetes. *Trends in Molecular Medicine*, 16(9), 407-416. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.06.004>
- Feinberg, A. P. (2007). Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*, 447(7143), Article 7143. <https://doi.org/10.1038/nature05919>
- Goll, M. G., & Bestor, T. H. (2005). Eukaryotic Cytosine Methyltransferases. *Annual Review of Biochemistry*, 74(1), 481-514. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.010904.153721>
- Hirschhorn, J. N., & Daly, M. J. (2005). Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Reviews Genetics*, 6(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/nrg1521>
- Ligthart, S., Marzi, C., Aslibekyan, S., Mendelson, M. M., Conneely, K. N., Tanaka, T., Colicino, E., Waite, L. L., Joehanes, R., Guan, W., Brody, J. A., Elks, C., Marioni, R., Jhun, M. A., Agha, G., Bressler, J., Ward-Caviness, C. K., Chen, B. H., Huan, T., ... CHARGE epigenetics of Coronary Heart Disease. (2016). DNA methylation signatures of chronic low-grade inflammation are associated with complex diseases. *Genome Biology*, 17(1), 255. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1119-5>
- Lister, R., Pelizzola, M., Downen, R. H., Hawkins, R. D., Hon, G., Tonti-Filippini, J., Nery, J. R., Lee, L., Ye, Z., Ngo, Q.-M., Edsall, L., Antosiewicz-Bourget, J., Stewart, R., Ruotti, V., Millar, A. H., Thomson, J. A., Ren, B., & Ecker, J. R. (2009). Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*, 462(7271), Article 7271. <https://doi.org/10.1038/nature08514>
- McCarthy, M. I. (2010). Genomics, Type 2 Diabetes, and Obesity. *New England Journal of Medicine*, 363(24), 2339-2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0906948>
- Schübeler, D. (2015). Function and information content of DNA methylation. *Nature*, 517(7534), Article 7534. <https://doi.org/10.1038/nature14192>
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
- Talchai, C., Xuan, S., Lin, H. V., Sussel, L., & Accili, D. (2012). Pancreatic β Cell Dedifferentiation as a Mechanism of Diabetic β Cell Failure. *Cell*, 150(6), 1223-1234. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.029>
- Todd, J. A. (2010). Etiology of Type 1 Diabetes. *Immunity*, 32(4), 457-467. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.04.001>

BÖLÜM 2

KANSER VE OKSİDATİF STRES

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ¹

¹ Giresun Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Giresun, Türkiye.
aysegul.cebi@giresun.edu.tr, _Orcid ID:_0000-0003-3804-7966

GİRİŞ

Hücrelerin kontrolsüz ve istilacı bir şekilde patofizyolojik proliferasyonuna kanser denilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre 2020 yılında yaklaşık olarak 10 milyon kişinin ölümüne neden olan kanser dünyada en yaygın ölüme sebebiyet veren hastalıklardandır. En sık rastlanan kanser tipleri meme, akciğer, kolon ve rektum, prostat, deri ve mide kanseridir (WHO, 2020).

Karsinogenez hücre çoğalması ve hücre ölümü arasındaki dengenin korunmasında, ayrıca işlevsel ve yapısal olmasını sağlayan karmaşık metabolik yolların düzenlenmesinde rol oynayan bir dizi gendeki mutasyonları içeren çok aşamalı kompleks bir süreçtir. Genlerdeki ilgili bozukluklar, kontrolsüz hücre büyümesine, hücresel dokunun parçalanmasına, kanser hücrelerinin komşu dokulara yayılmasına ve metastaza yol açabilir (Wang ve ark., 2013; Balkwill ve ark., 2012).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi ve hücrelerin antioksidan kapasitesindeki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Mitokondride meydana gelen oksidatif fosforilasyon sırasında moleküler O_2 'nin H_2O 'ya eksik indirgenmesiyle sürekli olarak aerobik hücrelerde süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH^-) gibi ROT üretilir. Hücre içi kaynaklı ROT, mitokondride oksijenli solunum esnasında elektron transport zincirinden, peroksizomlardan, membran bağlı NADPH oksidazlardan (Nox) ve metabolik enzimlerden kaynaklanmaktadır (Holmström ve Finkel, 2014). Örneğin süperoksit (O_2^-), eksik elektron transferinden ve elektron transport zinciri kompleksleri I, III ve IV yolunda elektronların sızmasından üretilir. Buna ilaveten, ROT stres, enfeksiyon, UV ışınlarına maruz kalma gibi bir dizi işlem sırasında da üretilir. Hücrede sağlanan bazal ROT düzeyi proliferasyon, hayatta kalma, apoptoz, farklılaşma ve bağışıklık tepkilerini aktive etmek için sinyal molekülleri olarak rol alır. ROT nörodejenerasyon, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve diğer birçok patolojiyle ilişkilendirilmiştir (Sies, 2015). Kanser hücreleri anormal redoks

homeostazı sergilemektedirler. Tümör hücrelerinin aşırı çoğalmasına yüksek ROT üretimi eşlik etmektedir. Bu durumu dengelemek için tümör hücreleri ROT kaynaklı proliferasyonu azaltmaya yönelik antioksidan durumlarını artırarak ve aynı zamanda yaşlanmayı, apoptozu veya ferroptozu başlatacak ROT eşiklerinden kaçınarak amacına ulaşır (Dodson ve diğerleri, 2019). Bununla birlikte, ROT seviyelerinin yüksek olması, onarılmadığı takdirde mutasyonlara neden olan ve karsinogenezi destekleyen DNA, protein ve lipitlere zarar verir. Bununla birlikte, aşırı ROT üretimi, tek veya çift sarmal kırılmaları, baz modifikasyonları ve sonuçta hücre ölümüne yol açan DNA çapraz bağları gibi kapsamlı geri dönüşümsüz DNA hasarına neden olur. Bu nedenle, hücrel homeostazın sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. Kanser hücrelerinin redoks homeostazı bozulmuştur. ROT protümörjenikken, yüksek ROT seviyeleri sitotoksiktir (Reczek ve ark., 2017).

Bu ilişkiler, ROT ve antioksidanların nispi bolluğu arasında bir dengenin kurulması gerektiğini vurgulamaktadır. Hücreler, böyle bir dengeyi sürdürmek için karmaşık biyokimyasal ve genetik mekanizmalara sahiptir ve bozulmalarının derin patofizyolojik sonuçları olabileceği açıktır.

Hücreler normal şartlar altında metabolizmanın bir sonucu olarak ROT üretmelerinin yanında reaktif nitrojen türleri (RNT) de üretirler. Hücre içi sinyal molekülü olarak kullanılan bu moleküller potansiyel olarak zararlıdır. ROT/RNT sinyal süreçlerini dengede tutmak ve oksidatif zarardan korumak için hücreler antioksidan sisteme sahiptirler. Direk etki eden antioksidan sistemlerin yanında indirek etki eden antioksidan sistemlerde hücrede görev almaktadır. Bunlar ROT/RNT oluşumunu sınırlandırarak ya da üretilen reaktif metabolitleri detoksifiye ederek etkisini gösterir. Oksidatif stres olarak adlandırılan antioksidan kapasiteye göre ROT/RNT oranının antioksidan kapasiteye göre dengesiz şekilde yükselmesiyle ortaya çıkan oksidatif stres durumunda, glutatyon (GSH) ve tioredoksin (TXN) molekülleri, bu molekülleri

indirgenmiş durumda tutan NADPH desteği ile oksidatif strese karşı koymada merkezi rol oynar. Akut ROT maruziyetinde glukoz 6 fosfat dehidrojenaz (G6PD) enzimi tarafından üretilen NADPH oksidatif stresle baş etmede önemli yere sahiptir. H_2O_2 'in toksik olmayan bir seviyede olması bir sinyal molekülü olarak davranmasına yol açar ve glikoz metabolizmasının yeniden düzenlenmesine yol açarak pentoz fosfat yoluyla G6PD enzimini harekete geçirerek NADPH üretilmesini sağlar.

Oksidatif stres, kanser gelişiminin aşamaları ile ilişkilidir: Başlangıç, teşvik, ilerleme ve metastaz aşamalarında oksidatif stres elemanları yer alırlar. Başlangıç aşamasında, oksidatif stres elemanları genotoksiktir, onkojenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde mutasyonlara yol açar. Teşvik aşamasında, H_2O_2 hücre proliferasyonuna aracılık eden sinyal molekülü olarak görev alır. İlerleme aşamasında ise H_2O_2 epitelyalden mezenkimale geçişini (EMG) ve tümörle ilişkili makrofajların protümörijenik hareketlerini destekler. Fakat tümör hücrelerini öldürmek için bağışıklık hücreleri O_2^- ve $ONOO^-$ kullanır. Metastaz aşamasında bazı kanser türlerinde sirkülasyondaki yüksek seviyeli oksijen apoptozisi uyarır (Hayes ve ark., 2020).

Kanserin patofizyolojisinde oksidatif stresin ne kadar rol aldığına dair bazı belirteçler bulunmaktadır.

Kanser sürecinde ortaya çıkan oksidatif stres belirteçleri:

I. 8-Hidroksi 2-deoksiguanozin

8-Hidroksi 2-deoksiguanozin (8-OHdG), yaygın olarak gözlemlenen oksidatif stresle ilişkili bir DNA eklentisidir. 8-OHdG, bir HPLC'ye bağlı bir elektrokimyasal detektör (ECD) tarafından yüksek hassasiyetle ölçülebilir. 8-OHdG'nin yüksek seviyeleri, komşu normal dokulara veya normal hücre hatlarına kıyasla prekanseröz ve kanserli dokularda veya kanser hücre hatlarında tespit edilir (Kasai, 2016). 8-OHdG'nin varlığı, DNA replikasyonundan önce onarılmazsa, transforme edilmiş bir hücre üretecek olan GC'den TA'ya yanlış anlamlı

mutasyonlarla sonuçlanır. Ayrıca, tütün dumanının neden olduğu oksidatif strese maruz kalan sigara içenlerin akciğerlerinde gözlenen tümör süpresör (TP53) ve onkogen (KRAS) mutasyonlar sıklıkla 8-OHdG oluşumu ile ilişkilidir.

Bazı kanser türlerinde yapılan çalışmalarda 8-OHdG seviyesi ölçüldüğünde artış gözleendiği rapor edilmiştir. Kronik atrofik gastrit ve mide kanserli hastalarda 8-OHdG seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Ma ve ark., 2013).

Yapılan başka bir çalışmada 8-OHdG'nin epitelyal yumurtalık karsinomunda prognostik bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Yüksek 8-OHdG seviyeleri, kötü prognoz ve sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.

Mide ve kolon kanserli hastalarda 8-OHdG düzeyi ve glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesi azalmış, süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi artmıştır. Ayrıca SOD aktivitesi, kanser antijeni 15-3 (CA-15-3, mide kanseri grubunda prognoz için standart belirteç) ile pozitif korelasyon göstermiştir. Düşük 8-OHdG plazma seviyesi ve değişmiş antioksidan aktivite, mide ve kolon kanserli hastalarda oksidatif DNA hasarının yetersiz onarımına işaret edebilir (Dinçer ve ark., 2007).

II. Malondialdehit (MDA)

Oksidatif stres sırasında üretilen serbest radikaller, hücreler veya biyolojik sıvılarda bulunan hassas moleküllerle reaksiyona girebilir. Lipitler, proteinler ve nükleik asitler özellikle duyarlıdır, ancak karbonhidratlar da zarar görebilir.

Lipitler canlılarda hücre zarlarının bileşenleri olarak, hücresel kompartımanların oluşumu için önemli olmasına karşın oksidatif stresten kaynaklanan hasarları patolojik sonuçlar doğurabilir. Mekanistik olarak, lipid peroksidasyon (LPO) bir radikal zincir reaksiyonu olarak ilerler ve başlama, yayılma ve sonlanma aşamalarına ayrılır. Zincir reaksiyonu, tipik olarak bir metilen grubundan (başlatma, bir hidrojen atomu çıkaran ve yağlı açıl radikalleri üreten ROS tarafından başlatılır (Schneider,

2009). Hızlı zincirleme reaksiyon sırasında, bu açıl radikalleri, ek hidrojen atomlarını soyutlayarak daha fazla alkil radikali üretebilen peroksil radikallerini üretmek için oksijenle daha fazla reaksiyona girer. OH• radikalleri tüm yağ asitleri ile zincir reaksiyonları başlatabilirken, O₂- özellikle aktifleştirilmiş yağ asitleri ile reaksiyona girer (Ayala ve ark., 2014). Zincir sonlandırma, 2 radikalın radikal olmayan bir ürün oluşturması veya kararlı radikaller oluşturan söndürücü moleküller (antioksidanlar) ile reaksiyona girmesi yoluyla gerçekleşir. LPO ve ilişkili parçalanma sırasında, alkanlar, aldehitler, ketonlar ve furanlar gibi genotoksisite dahil olumsuz fizyolojik özelliklere sahip çok çeşitli doymuş ve doymamış reaktif moleküller oluşturulabilir ve bunların bazıları LPO'nun belirteçlerini oluşturabilir (Ecgl ve Bresgen, 2017).

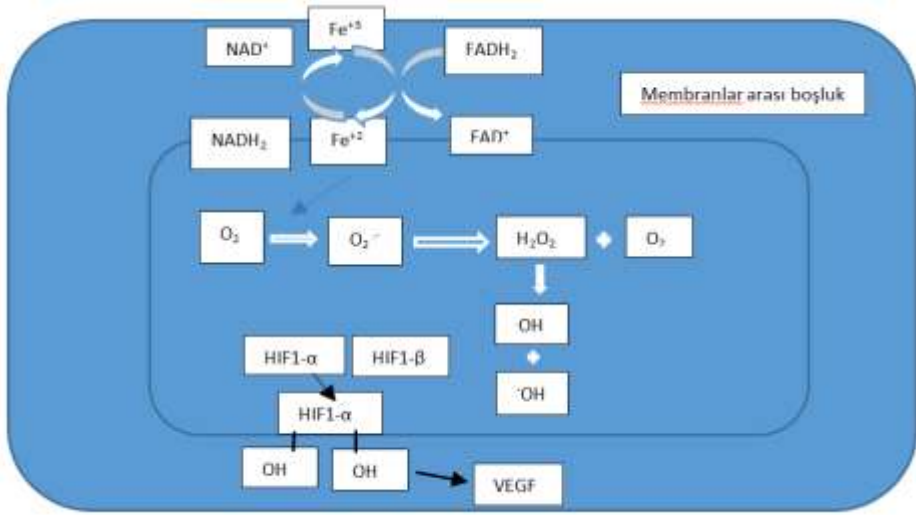
Örneğin, reaktif bir dialdehit olan MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA'lar), özellikle araşidonik asit ve daha uzun moleküllerden, bir peroksil radikali ve O₂ ile reaksiyona girmesiyle oluşur. Bununla birlikte MDA, araşidonik asidin tromboksana enzim katalizli dönüşümünden de meydana gelebilir. MDA, LPO'nun başlıca ortaya çıkan ürünüdür. Bununla birlikte, HNE veya akroleinin çok daha reaktif olduğu rapor edilmişse de hücrede bulunma oranları 80 kat daha azdır (Menzel ve ark., 2021). Sonuç olarak, MDA ve diğer aldehitler genellikle LPO için ikincil belirteçler olarak kullanılır. Tespitleri genellikle tiyobarbitürik asitle reaktif maddeler (TBARS) olarak spektrofotometrik olarak ölçülür. MDA, TBARS'nin kromatografik olarak ayrılmasıyla, örneğin HPLC ile daha seçici bir şekilde tespit edilebilir. TBARS yöntemi özellikle serum/plazma ve idrarda MDA saptanmasında sıklıkla uygulanmaktadır (Kaya ve ark, 2011). Akciğer kanserli hastalarda lipid peroksidasyonu ve DNA zararı MDA ve 8-OHdG seviyeleri ölçerek tespit edilmiştir (Çobanoğlu ve ark., 2011).

Metastaz ile ilişkili faktörler

I. Hipoksik koşullar

Bir dokuda uygun kan perfüzyonu olmasına rağmen hücrelerin yeterli oksijen kaynağından mahrum kaldığı patolojik duruma “hipoksi” denilmektedir. Kanser hücreleri de yeni kan damarları oluşturulmadığı takdirde yüksek hipoksik bir ortam oluşturan proliferasyon oranlarına sahiptir. Hipoksik çevreyi ortadan kaldırmak için, kanser hücrelerinin pro-anjiyojenik genleri yüksek derecede ifade etme yönünde düzenlenmesi gerekmektedir. Normal koşullar altında HIF-1 α ve HIF-2 α proteinleri ubikinlenirken hipoksik koşullar altında, HIF-1 α ve HIF-2 α proteinleri ubikinlenmez, bu da onların birikmesine, çekirdeğe translokasyonuna, HIF-1 β ile dimerizasyonuna ve hedef genlerin transaktivasyonuna neden olmaktadır. Kanser hücrelerinde, Nox türevli ROT enzimleri, PI3K/Akt/p706K ve MEK/ERK yolaklarını aktive ederek HIF-1 α alt biriminin indüksiyonunda yer alır (Shi ve ark., 2005; Skinner ve diğerleri, 2004). Ras'ın aşağı akış yönündeki MAPK sinyalinin, translasyonel aktivitesini uyaran bir işlem yoluyla HIF-1 α fosforilasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (Şekil 1).

Kanser hücreleri, çoğu solid tümörün iç kısmında ortaya çıkan hipoksik koşullara adaptasyon göstermektedir. Özellikle, HIF-1 α 'ı ve diğer pro-anjiyojenik genleri sentezlenmesi yönünde düzenleme yaparak adaptasyonunu sağlamaktadır (Liao ve Johnson, 2007). Anjiogenezis tümör gelişimi ve metastaz için yeni damar oluşumuna yol açan bir süreçtir. Tümör hücreleri vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü-2 (VEGF2) gibi proanjiyojenik faktör üretmektedirler. Hipoksik koşullar, ROT üretimi, büyüme faktörleri ve sitokinler çoğu tümörlerde VEGF seviyelerini artırmaktadırlar. Bu nedenle, anti-anjiyojenik tedavi yöntemleri genellikle VEGF ve VEGFR2'yi bloke etmek için antikor ve tirozin kinaz inhibitörlerini kullanmak yönünde olmaktadır (Sosa, 2013; Fei ve ark., 2009; Carmeliet ve Jain, 2000).



Şekil 1. Transkripsiyon faktörü hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in (HIF-1) düzenlenmesi. HIF-1, genleri yapısal olarak eksprese edilen HIF-1 α ve HIF-1 β alt birimlerinden oluşan bir heterodimerik proteindir. Mitokondri iç zarında elektron transportunda meydana gelen elektron kaçaklarıyla oluşan serbest radikallerin HIF-1 proteinlerine etkisi şekilde gösterilmiştir.

II. Nox Enzimleri

Çeşitli dokularda ROT üreten NADPH oksidaz (Nox) ve Dual oksidaz (Duox) enzimlerinin bulunduğu ve bu enzimler tarafından ROT üretiminin düzenlendiği bilinmektedir. Nox kaynaklı ROT ile ilişkili en yaygın patolojik durumlar arasında ateroskleroz, hipertansiyon, diyabetik nefropati, akciğer fibrozu, ve kanser de dahil olmak üzere yaşlılık dönemlerinde ortaya çıkma eğiliminde olan kronik hastalıklar söylenilebilir (Lambeth, 2007). Nox2 tarafından üretilen nötrofil kaynaklı ROT, süperoksit ve nitrik oksitten üretilen HONO ve myeloperoksidaz (MPO) tarafından üretilen HOCl, akut ve kronik enflamasyonda görülen doku hasarında rol oynamaktadır (Lambeth, 2007; Malech ve Gallin, 1987).

Son 30 yıldır yapılan çalışmalarda kanser hücreleri de dahil olmak üzere hızla çoğalan hücrelerin reaktif oksijeni aşırı ürettiği gösterilmiştir. NADPH oksidaz enzim inhibitörleri ve antioksidan elementlerin hücre

proliferasyonunun azalması ile ilişkili olduğuna dair araştırmalar da bulunmaktadır (Dröge, 2002). Genellikle ortaya çıkan ROT' un kaynağının Nox olduğu söylenebilir. Nox1 ve Nox 5 prostat kanseri, Nox 4 ve Nox5 glioblastoma, Nox4 melanom, Nox1 Helicobacter pylori bakterisinin indüklediği mide kanseri ile ilişkilidir (Brar ve ark., 2002; Brar ve ark., 2003; Lim ve ark., 2005; Kawahara ve ark., 2005)

Nox'un aşırı ekspresyonu, birçok kanser hücresinin bir özelliği gibi görünse de, birçok genin ifadesinin değişmesi, kanserin sık görülen bir özelliğidir.

Non-fagositik Nox enzimlerinin hücre bölünmesinde, hücre transformasyonu ve kanserde rol oynadığı öne sürülmüştür (Suh ve ark., 1999). Barrett's özofageal adenokarsinom hücrelerinde Nox5 ekspresyonunun baskılanması proliferasyonu inhibe ettiği rapor edilmiştir (Fu ve ark., 2006). Proliferasyon gösteren keratinositler, çoğalmayan hücrelere göre daha yüksek ROT ve Nox1 seviyelerine sahiptir.

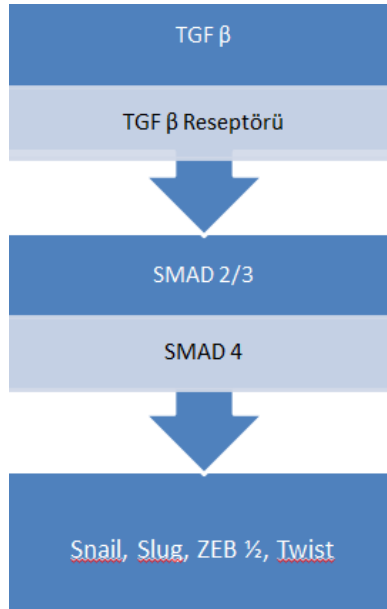
Nox enzimi hücre proliferasyonunun yanısıra anjiogenezis, apoptozisin inhibisyonu ve integrin sinyali ile ilişkilidir.

Hayvanlarda, Nox1'in aşırı ifadesi, agresif tümör fenotipi ile ilişkili anjiyojenik faktör VEGF'yi indükleyerek anjiyogenezisi önemli ölçüde artırdığı rapor edilmiştir (Ushio-Fukai ve Alexander, 2004).

III. Epitelyal-Mezenkimal Geçiş (EMG)

Epitel hücrelerinin daha agresif bir mezenkimal fenotipinin gelişmesine izin veren metastaza yol açan biyolojik ve kimyasal değişikliklere uğradığı biyolojik süreç EMG olarak tanımlanır (Mani ve diğerleri, 2008). Epitel hücrelerinin apikal-bazal polaritesini ve hücre-hücre adezyonunu kaybetmesi sonucunda invaziv mezenkimal hücrelere geçişi süreci olarak da tanımlayabiliriz. Öte yandan mezenkimal-epitelyal geçiş (MEG), hücrelerin hareketli, çok kutuplu mezenkimal tiplerden polarize epitel tiplerine geçişini içeren EMG'nin tersi sürecidir. EMG, embriyonik gelişim, yara iyileşmesi, kanser hücresi metastazı ve

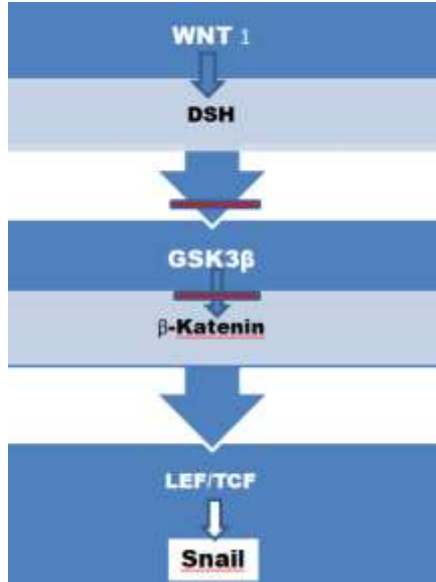
ilaç direnci dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik ve patolojik süreçte yer alır (Hay, 1995; Kalluri ve Weinberg, 2009; Du ve Shim, 2016). EMG ile ilişkili sinyal yollarından TGF- β yolağı TGF- β ligandlarının bağlanmasıyla aktive olur. TGF- β reseptörlerinin uyarılmasıyla SMAD bağımlı ve SMAD bağımsız yollar bölünür. Trimerik SMAD kompleksleri çekirdeğe geçerek bazı transkripsiyon faktörlerini aktifleştirir (Şekil 2) (Kaimori ve ark., 2007).



Şekil 2. EMG ile ilişkili sinyal yollarından TGF- β SMAD4 kompleksiyle birlikte SMAD 2 ve SMAD 3' ü aktifleştirir. Trimerik SMAD kompleksleri çekirdeğe girerek EMG transkripsiyon faktörlerini aktifleştirir.

Metastaz aşamasında kanser hücreleri ECM proteinlerinin de artmasıyla göç özelliği kazanıp kan dolaşımı yoluyla vücudun diğer bölgelerine hareket etme özelliği kazanmışlardır. EMG sürecine dahil olan çeşitli ROT ile ilişkili sinyal yolları vardır. Bu yollar arasında SMAD proteinleri (tümör büyüme faktörü (TGF- β) tarafından aktive edilir), snail, E-kadherin, β -katenin, integrin, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), hepatosit büyüme faktörü reseptörü (HGFR/c-Met), AP1

(PKC aktivatörü tarafından aktive edilir), v-ets eritroblastoz virüsü E26 onkojen homolog 1 (Ets-1) ve dönüştürücü büyüme faktörü ile aktive edilen β kinaz 1 (TAK1) çoğunlukla ROT ile bağımlı bir şekilde aktive edilir (Haorah ve ark., 2007; Omori ve ark., 2012). SMAD bağımsız yollardan WNT1 yolağı şekil 3' de gösterilmiştir (Yook ve ark., 2005).



Şekil 3. EMG ile ilişkili sinyal yollarından Wnt1 sinyalinin aktivasyonu, DSH yoluyla glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK-3 β) içeren yıkım kompleksini inhibe ederek β -katenin'in çekirdeğe girmesini ve Snail transkripsiyonunu aktive etmesini kolaylaştırır.

ROT ve EMG arasındaki direk ilişki ilk defa TGF- β sinyali ile ilgili bulunmuştur. TGF- β aktivasyonu hücre içi ROT'nin artışı tetikler. Ayrıca, hücre içi ROT, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ile sıkı iş birliği içinde NF- κ B'yi içeren bir mekanizma yoluyla EMG'yi düzenleyebilir. EMG aracısı olarak ROT'nin işlevi, matriks metaloproteinaz 3 (MMP-3) tarafından daha da desteklenmektedir. MMP-3 enzimi kollajen, fibronektin ve laminini parçalayarak tümör metastazlarında kilit rol oynar. Meme kanseri gibi

bazı kanser türlerinde MMP-3 yukarı regüle edilmektedir. Metastazın dahil olduğu Wnt/TCF (T hücre faktörü), integrin aracılı MAPK sinyali, protein kinaz C (PKC), protein tirozin fosfatazlar ve p21 ile aktive olan kinaz 1 (PAK-1) gibi diğer hücrel yolaklar ROT tarafından hedeflenir (Almeida ve ark., 2007).

KAYNAKÇA

- Almeida M, Han L, Martin-Millan M, O'Brien CA, Manolagas SC. Oxidative stress antagonizes Wnt signaling in osteoblast precursors by diverting beta-catenin from T cell factor- to forkhead box O-mediated transcription. *J Biol Chem.* 2007;282(37):27298-27305. doi:10.1074/jbc.M702811200
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438. doi:10.1155/2014/360438
- Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci.* 2012;125(Pt 23):5591-5596. doi:10.1242/jcs.116392
- Brar SS, Corbin Z, Kennedy TP, et al. NOX5 NAD(P)H oxidase regulates growth and apoptosis in DU 145 prostate cancer cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003;285(2):C353-C369. doi:10.1152/ajpcell.00525.2002
- Brar SS, Kennedy TP, Sturrock AB, et al. An NAD(P)H oxidase regulates growth and transcription in melanoma cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;282(6):C1212-C1224. doi:10.1152/ajpcell.00496.2001
- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000;407(6801):249-257. doi:10.1038/35025220
- Cobanoglu U, Demir H, Cebi A, et al. Lipid peroxidation, DNA damage and coenzyme Q10 in lung cancer patients--markers for risk assessment?. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(6):1399-1403.
- Dincer Y, Himmetoglu S, Akcay T, Ersoy EY, Gunes KN, Tortum O. Prognostic significances of oxidative DNA damage evaluated by 8-hydroxy-deoxyguanosine and antioxidant enzymes in patients undergoing resection of gastric and colon carcinoma. *Neoplasma.* 2007;54(2):131-136.
- Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol.* 2019;23:101107. doi:10.1016/j.redox.2019.101107
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82(1):47-95. doi:10.1152/physrev.00018.2001
- Du B, Shim JS. Targeting Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) to Overcome Drug Resistance in Cancer. *Molecules.* 2016;21(7):965. Published 2016 Jul 22. doi:10.3390/molecules21070965
- Eckl PM, Bresgen N. Genotoxicity of lipid oxidation compounds. *Free Radic Biol Med.* 2017;111:244-252. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.002
- Fei J, Hong A, Dobbins TA, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor in squamous cell carcinomas of the tonsil in relation to human

- papillomavirus status and epidermal growth factor receptor. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(10):2908-2917. doi:10.1245/s10434-009-0579-1
- Fu X, Beer DG, Behar J, Wands J, Lambeth D, Cao W. cAMP-response element-binding protein mediates acid-induced NADPH oxidase NOX5-S expression in Barrett esophageal adenocarcinoma cells. *J Biol Chem.* 2006;281(29):20368-20382. doi:10.1074/jbc.M603353200
- Haorah J, Ramirez SH, Schall K, Smith D, Pandya R, Persidsky Y. Oxidative stress activates protein tyrosine kinase and matrix metalloproteinases leading to blood-brain barrier dysfunction. *J Neurochem.* 2007;101(2):566-576. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04393.x
- Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel).* 1995;154(1):8-20. doi:10.1159/000147748
- Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell.* 2020;38(2):167-197. doi:10.1016/j.ccell.2020.06.001
- Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(6):411-421. doi:10.1038/nrm3801
- Kaimori A, Potter J, Kaimori JY, Wang C, Mezey E, Koteish A. Transforming growth factor-beta1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes in vitro. *J Biol Chem.* 2007;282(30):22089-22101. doi:10.1074/jbc.M700998200
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition [published correction appears in *J Clin Invest.* 2010 May 3;120(5):1786]. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1420-1428. doi:10.1172/JCI39104
- Kasai H. What causes human cancer? Approaches from the chemistry of DNA damage. *Genes Environ.* 2016;38:19. Published 2016 Jul 1. doi:10.1186/s41021-016-0046-8
- Kawahara T, Kohjima M, Kuwano Y, et al. Helicobacter pylori lipopolysaccharide activates Rac1 and transcription of NADPH oxidase Nox1 and its organizer NOXO1 in guinea pig gastric mucosal cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;288(2):C450-C457. doi:10.1152/ajpcell.00319.2004
- Kaya Y, Ari E, Demir H, et al. Accelerated atherosclerosis in haemodialysis patients; correlation of endothelial function with oxidative DNA damage. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):1164-1169. doi:10.1093/ndt/gfr443
- Menzel A, Samouda H, Dohet F, Loap S, Ellulu MS, Bohn T. Common and Novel Markers for Measuring Inflammation and Oxidative Stress Ex Vivo in Research and Clinical Practice-Which to Use Regarding Disease

- Outcomes?. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):414. Published 2021 Mar 9. doi:10.3390/antiox10030414
- Lambeth JD. Nox enzymes, ROS, and chronic disease: an example of antagonistic pleiotropy. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(3):332-347. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.027
- Liao D, Johnson RS. Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26(2):281-290. doi:10.1007/s10555-007-9066-y
- Lim SD, Sun C, Lambeth JD, et al. Increased Nox1 and hydrogen peroxide in prostate cancer. *Prostate*. 2005;62(2):200-207. doi:10.1002/pros.20137
- Ma Y, Zhang L, Rong S, et al. Relation between gastric cancer and protein oxidation, DNA damage, and lipid peroxidation. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:543760. doi:10.1155/2013/543760
- Malech HL, Gallin JI. Current concepts: immunology. Neutrophils in human diseases. *N Engl J Med*. 1987;317(11):687-694. doi:10.1056/NEJM198709103171107
- Omori E, Inagaki M, Mishina Y, Matsumoto K, Ninomiya-Tsuji J. Epithelial transforming growth factor β -activated kinase 1 (TAK1) is activated through two independent mechanisms and regulates reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(9):3365-3370. doi:10.1073/pnas.1116188109
- Reczek CR, Birsoy K, Kong H, et al. A CRISPR screen identifies a pathway required for paraquat-induced cell death. *Nat Chem Biol*. 2017;13(12):1274-1279. doi:10.1038/nchembio.2499
- Schneider C. An update on products and mechanisms of lipid peroxidation. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(3):315-321. doi:10.1002/mnfr.200800131
- Shi YH, Wang YX, Bingle L, et al. In vitro study of HIF-1 activation and VEGF release by bFGF in the T47D breast cancer cell line under normoxic conditions: involvement of PI-3K/Akt and MEK1/ERK pathways. *J Pathol*. 2005;205(4):530-536. doi:10.1002/path.1734
- Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015;4:180-183. doi:10.1016/j.redox.2015.01.002
- Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, LLeonart ME. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):376-390. doi:10.1016/j.arr.2012.10.004
- Suh YA, Arnold RS, Lassegue B, et al. Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox1. *Nature*. 1999;401(6748):79-82. doi:10.1038/43459
- Ushio-Fukai M, Alexander RW. Reactive oxygen species as mediators of angiogenesis signaling: role of NAD(P)H oxidase. *Mol Cell Biochem*. 2004;264(1-2):85-97. doi:10.1023/b:mcbi.0000044378.09409.b5

- Wang RA, Li ZS, Zhang HZ, et al. Invasive cancers are not necessarily from preformed in situ tumours - an alternative way of carcinogenesis from misplaced stem cells. *J Cell Mol Med.* 2013;17(7):921-926. doi:10.1111/jcmm.12078
- Yook JI, Li XY, Ota I, Fearon ER, Weiss SJ. Wnt-dependent regulation of the E-cadherin repressor snail. *J Biol Chem.* 2005;280(12):11740-11748. doi:10.1074/jbc.M413878200

BÖLÜM 3

APİKAL PERİODONTİTİSTE OKSİDATİF STRES

Uzman Dt. K. İsen GÜLEÇ KOÇYIĞIT ¹
Doç. Dr. E. Gülçeri GÜLEÇ PEKER ²

¹ Ankara-Türkiye. kidgulec@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-6649-3413

² Giresun Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü Giresun-Türkiye. gulceri.peker@giresun.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-7244-0281

GİRİŞ

Periapikal lezyon (PL), nekrotik veya enfekte dişlerin apeksi çevresinde gelişen, kök kanal sisteminin bakteriyel enfeksiyonunun neden olduğu inflamatuvar bir süreçtir. Bakteriler nekrotik kök kanallarını kolonize ederek periradiküler dokularda hasara neden olur ve inflamatuvar değişikliklere yol açar (Rôças & Siqueira, 2010)

Apikal periodontitis (AP), kök ucunun etrafındaki bir tahribata karşı inflamatuvar yanıtıdır. Genellikle pulpa nekrozuna yol açan farklı mikroorganizmalar tarafından pulpanın geri dönüşümsüz enfeksiyonundan kaynaklanır. Tedavi edilmeyen diş çürüklerinin en sık görülen sekeli olup sıklıkla diş kaybıyla sonuçlanır. AP, yaşam kalitesi üzerinde önemli etkisi olan ve sağlıkla ilgili önemli maliyetlere neden olan yaygın bir durumdur. Kök ucunda, konakçının bağışıklık savunmasının enfeksiyonu lokalize etme ve yayılmasını durdurma girişiminde, ilgili dokuların (periodontal bağ, sement ve kemik) parçalanması gerçekleşir. Apikal periodontitis genellikle biyofilmlerde organize oldukları dişlerin kök kanalı içindeki anaerobik bakterilerin neden olduğu pulpa enfeksiyonundan kaynaklanır. Endodontik bakteriler ve ürünleri, inflamatuvar yanıtı ve bazı önemli mekanizmaları tetikler.

Oksidatif stres, aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlik tarafından indüklenir. Periapikal bölgede lokal enflamasyon ve kemik rezorpsiyonunun varlığı, serbest radikallerin ve ROS üretiminin artmasına neden olabilir (Basu et al., 2001).

Reaktif oksijen türleri (ROS), oksijen metabolizmasının oldukça reaktif yan ürünleridir ve çeşitli hücresel süreçlerde sinyal molekülleri olarak önemli bir rol oynarlar. ROS, oksijen türevi serbest radikalleri ve radikallere dönüştürülecek radikal olmayanları içerir. Bakteriyel patojenlere karşı bir konak savunma mekanizması olarak, NADPH oksidaz tarafından gerçekleştirilen ROS üretimi, fagositik infiltrasyonla ilişkili patolojilerde esastır. NADPH oksidaz, konak yanıtları sırasında viral ve bakteriyel enfeksiyonlar dahil olmak üzere çok çeşitli

uyaranlarla aktive olarak iletişim kuran, membran ve sitozolik bileşenlerden oluşan çok alt birimli bir enzimdir(Panday et al., 2015). Oksidatif metabolizma genellikle “solunum patlaması” olarak bilinir ve fagosit tarafından oluşturulan fagolizozom tarafından çok sayıda oksitleyici molekülün üretilmesi ile karakterize edilir(Babior, 1984) . Bu oksitleyici moleküller, fagolizozomdaki mikroorganizmaları yok eder. Bu reaksiyonun birincil ürünleri, süperoksit dismutaz (SOD) tarafından H₂O₂'ye dönüştürülebilen süperoksit iyonlarıdır.

Periodontal ligament fibroblastları, periodontal yumuşak ve sert doku homeostazı için anahtar hücrelerdir. 10µM'den yüksek hidrojen peroksit konsantrasyonları, insan periodontal bağ fibroblastlarının birincil kültürleri için toksikken, daha düşük konsantrasyonlar (5µM) hücre canlılığını ve morfolojisini koruyarak savunma amaçlı enzimatik antioksidanı tetikler(Cavalla et al., 2015).

Bakteriyel patojenlere yanıt olarak fagositik hücreler tarafından üretilen (ROS), önemli bir konak savunma mekanizmasıdır(Hernández-Ríos et al., 2017). Derlenen birkaç çalışmada yazarlar, iNOS üretiminin endotelial hücrelerin fonksiyonlarını artırabileceğini ve bunun da inflamatuvar yanıtın başlamasına yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir(Cassanta et al., 2017). Nitrik oksidin periapikal lezyonlarda inflamatuvar reaksiyonun düzenlenmesinde sitokinlerin birlikteliği ile önemli bir rol oynadığı sonucuna varılabilmektedir. Endotelial tek tabakanın sıvıya, enflamatuvar hücrelere ve makromoleküllere ve oksidatif stres durumunda enflamatuvar hücrelere geçirgenliği artar (McQuaid & Keenan, 1997). ROS'un, özellikle nitrik oksidin (NO) işlevinin bir diğer önemli tali hasar özelliği, proinflamatuvar sitokinler ve prostaglandinlerin üretimiyle kurulan konak kaynaklı doku yıkımını etkilemesidir(Kendall et al., 2001). Bir makrofaj, Gram-negatif bakterilerle temasa geçtiğinde, bakteriyel dış zarın lipopolisakkaritleri (LPS) tarafından aktive edilir. Uyarılan makrofajlar daha sonra makrofajlarda ve osteoblastlarda apoptozu indükleyen NO salgılar. Bu olaylar dizisi, periapikal lezyonun ilerlemesini destekler. Artan ROS

seviyeleri, proteinlerde, lipidlerde ve DNA nükleik asit bazlarında oksidatif hasara neden olarak inflamatuvar sürecin gelişmesine katkıda bulunur (Dalle-Donne et al., 2006).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, normal hücrel metabolizmanın vaz geçilmez bir özelliğidir ve gen ekspresyonu, proliferasyonu, hücre ölümü, hücre göçü ve iltihaplanmayı içeren hücrel fonksiyonlarını etkileyen hücre indüklenmesi ve metabolik süreçlerde yer alır(Xiang et al., 2010). Enzimlerin aracılık ettiği çeşitli ROS üreten katalitik yollar, Nitrik Oksit sentazları (NOS), solunum zincirinin enzimleri, sitokrom P450 monoksijenazlar, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz dahil olmak üzere hücrelerin içinde farklı biçimlerde lokalizedir(Shackelford et al., 2000). ROS, oksijen türevi serbest radikalleri ve radikal olmayanları içerir. İlki, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren ve genellikle diğer türlerle reaktif olan türlere karşılık gelir. Klasik olarak süperoksit (O_2^-) ve hidroksil anyonu ($\bullet OH$) içerirler . Radikal olmayan türler oksitleyici maddelerdir veya diğerlerinin yanı sıra hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi kolayca radikallere veya her ikisine de dönüştürülür(Brock et al., 2004). Ek olarak, diğerlerinin yanı sıra nitrik oksit ($NO\bullet$) ve hipokloröz asit ($HOCl$) gibi nitrojen ve klordan türetilen diğer reaktif türler de hastalıkta önemli olabilir (Biswas, 2016).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu, istilacı patojene karşı konakçı savunma mekanizmaları olarak fagositik infiltrasyon ve kemik rezorpsiyonunu içeren hastalıklar için önemli bir patojenik mekanizmadır. ROS, oksidatif hasar varlığında; radikallerin diğer organik moleküllerle reaksiyona girerek sonrasında ortaya çıkması beklenen reaksiyonları tetikleme yeteneğine sahiptir.

Antioksidanlar, serbest radikallerin etkilerini antagonize eder ve "oksitlenebilir bir substrata kıyasla düşük konsantrasyonlarda bulduklarında, o substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktiren veya engelleyen maddeler" olarak tanımlanabilirler(Halliwell & Gutteridge, 2015).

ROS kısa bir yarı ömre sahiptir, oldukça reaktiftir ve serbest radikallerin neden olduğu zincirleme reaksiyonları başlatarak önemli doku hasarına neden olabilir. Vücut, ROS'u üretildiğinde inhibe edebilen veya ROS'un neden olduğu hasarı onarabilen doğuştan gelen bir antioksidan sistemine sahiptir (I. L. Chapple, 1997). Antioksidanlar, "düşük konsantrasyonlarda bulduklarında diğerlerine kıyasla oksitlenebilir bir substratınkilere, o substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktirecek veya engelleyecektir" (Halliwell & Gutteridge, 2015). Vücutta, homeostazın korunmasına yardımcı olan oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge vardır. , Apikal patolojilerde aşırı ROS üretimi vardır ve mevcut antioksidanlar bu dengeyi koruyamaz ve oksidatif strese neden olur.

Antioksidan mekanizmalar hem enzimatik hem de enzimatik olmayan reaksiyonları içerir. Birincil enzimler, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve tiyole bağımlı peroksidazlar, yani glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ve peroksiredoksinlerdir. Genel olarak, enzimatik olmayan antioksidanlar, tiyol antioksidanlar, koenzim Q10, ürik asit veya bilirubin gibi metabolik antioksidanları; veya hem suda hem de yağda çözünen vitaminler, polifenolik bileşikler ve eser elementler (karotenoidler, askorbik asit, tokoferoller, polifenoller, folik asit ve sistein) içeren besinlerden eksojen olarak elde edilen maddeler(I. L. C. Chapple & Matthews, 2007).

Aynı zamanda insan vücudu, peroksidaz sistemi, bazı proteinler, vitaminler, ürik asit, vb. gibi bir dizi enzimatik ve enzimatik olmayan sistemi içeren antioksidan savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Prooksidanlar lehine bir dengesizlik oksidatif stres (OS) olarak adlandırılır(Inchingolo et al., 2014).

Genel olarak, ROS ve antioksidan mekanizmalar, normal fizyolojik süreçleri sürdürmek için denge içinde etkileşime girer. Oksidatif stres, "pro-oksidan-antioksidan dengesinde öncekinin lehine bir bozulma olup, redoks sinyalinin bozulmasına ve/veya moleküler hasara yol açar(Halliwell & Whiteman, 2004)."

Oksidatif stres lokal periapikal doku hasarına neden olur ve ayrıca ateroskleroz dahil sistemik hastalıklara da katkıda bulunur.

APIKAL PERİODONTİTİSTE OKSİDATİF STRESİN YEREL ETKİLERİ

Endodontik enfeksiyon sırasında, fagosit yüzeyindeki Toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) bakteriyel motifler veya ölmekte olan hücreler tarafından ligasyonu (I. L. Chapple, 1997), aktivasyonu, fagositozu, ROS sentezini, hümoral ve hücrel tepkilerin aktivasyonunu ve sitokinler ile matris metaloproteinazlar(MMPler) gibi inflamatuvar mediatörlerin üretimini tetikler. (Dezerega et al., 2012).

ROS, istilacı patojenlere karşı önemli bir konak savunma mekanizması oluşturur. Bu nedenle, bakteriyel fagositoz ile bakterilerin öldürülmesine ve sindirilmesine yardımcı olan proteolitik enzimlerin ve immünomodülatör bileşiklerin salgılanmasının kombinasyonuna "solunum patlaması" eşlik eder.

Mitokondriyal olmayan oksidatif metabolizmadaki ani artış, NADPH oksidaz kompleksi aracılığıyla süperoksit radikallerinin ve bir başka ROS oluşmasıyla sonuçlanır(Babior, 1984). Bununla birlikte, oksidanlar, enzimler ve matris bileşenleri, lipid peroksidasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu ve MMP'ler gibi hidrolitik enzimlerin yanı sıra proteaz inhibitörlerinin inaktivasyonunu içeren DNA ve protein hasarı yoluyla doku hasarına da neden olabilir(I. L. Chapple, 1997). Ek olarak, hücre dışı olarak aşırı üretilen H₂O₂ , biyolojik zarlardan serbestçe geçebilir ve hücre içi ikinci haberciler olarak işlev görerek çeşitli sinyal iletim yollarını aktive eder(Mody et al., 2001). Enflamasyon ve oksidatif stres arasındaki yakın ilişki göz önüne alındığında, ROS ve antioksidan sistemlerin periodontal doku hasarının patogenezindeki rolü son yıllarda yeniden dikkat çekmiştir. Çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun bir ürünü olan malondialdehitin (MDA), periapikal granülomlarda sağlıklı diş eti dokusuna kıyasla önemli ölçüde yükseldiği ve GSH-PX(Glutatyon peroksidaz)

aktivitesinin azaldığı da oksidatif bir dengesizliği bildirilmiştir(Marton et al., 1993). Apikal granülomlardan elde edilen PMN, cerrahi tedaviden sonra normalleşme eğiliminde olan artan hidrojen peroksit ve süperoksit anyonu üretimini göstermektedir(Minczykowski et al., 2001). Periapikal lezyonlarda ROS üretimi ve eliminasyonu arasındaki dengesizlik, toplam oksidan durum (TOS) ve toplam antioksidan durum (TAS) ile değerlendirilebilir(Brock et al., 2004). Yapılan malışmalarda TOS'un apikal lezyonlarda sağlıklı periodontal ligament gruplarından önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Oral gingival oluk sıvısının analizi, asemptomatik AP dişlerinde azalmış TAS seviyeleri gösterdi ve endodontik tedaviden sonra normal seviyelere geri döndü(Dezerega et al., 2012). Bu raporlar, Apikal lezyonlarda ROS artışları ve/veya azalmış antioksidan savunma sonucunda ortaya çıkan lokal oksidatif stresin varlığını kanıtlamaktadır.

ROS, moleküler hasara veya hücre sinyal yollarında bozulmaya neden olarak apikal doku hasarı oluşturur. Bu hasar, hücre ve hücre dışı matris bileşenlerinin (DNA, protein ve lipidler) yapısal hasarının yanı sıra matriks metaloproteinaz (MMP) gibi matriks bozan enzimlerin oksidatif modifikasyonunu ve doku inhibitörlerinin (TIMP'ler) inhibisyonunu içerir.

ROS, osteoblastik farklılaşmayı inhibe ederek ve osteoklastogenezi uyararak alveoler kemik oluşumunu baskılar(Mody et al., 2001). ROS, reseptör aktivator nükleer kappa B (RANKL) aracılı osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu, MMP ekspresyonunu ve aktivitesini ve proinflamatuvar yanıtı uyarır.

Periodontal bağ fibroblastlarının hidrojen peroksite doğrudan maruz kalması hücre canlılığını, proliferasyonunu ve osteoblast farklılaşmasını durdurur. Bu etkilere Wnt/ β -katenin sinyali ve NF κ B yolları aracılık ediyor gibi görünmektedir (Kook et al., 2016). Buna karşılık, osterix ve Runx2 transkripsiyon faktörlerinin indüksiyonunun eşlik ettiği osteoblastik farklılaşma, sürekli ve düşük konsantrasyonlarda hidrojen peroksit tarafından uyarılırken, bu etkiler katalaz tarafından

inhibe edilir(Choe et al., 2012). Bu sonuçlar, kemik oluşumunda ROS'un ve özellikle hidrojen peroksitin doza bağlı ikili bir rolü olduğunu göstermektedir.

Nükleer faktör-kappa B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü, hücrelerin monosit-makrofaj öncülerinden osteoklastlara farklılaşmasını, olgunlaşmasını ve hayatta kalmasını uyararak kemik kaybına yol açar. RANKL'nin, ROS aracılı osteoklastogenezde yer aldığı tespit edilmiştir. Diğerlerinin yanı sıra hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazların (ERK) ve nükleer faktör eritroid türevli 2 ile ilişkili faktörün (Erf-2) katılımıyla süperoksit ve hidrojen peroksit kaynaklı RANKL aşırı ekspresyonu, farklı insan ve fare osteoblastik hücrelerinde gösterilmiştir(Kanzaki et al., 2014).

Deneysel çalışmalar, ROS sinyalinin, özellikle periodontal dokularda MMP'leri ve enflamatuar mediatörleri indükleyebildiğini veya aktive edebildiğini göstermektedir. MMP-2 ve MMP-9 , toksik olmayan düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarına maruz kalan periodontal ligament fibroblastları dahil olmak üzere farklı hücre sistemlerinde ROS tarafından aktive edilebilmektedir(Binker et al., 2011). Aynı modelde, stromal türevli faktör (SDF)-1/CXCL-12, IL-6 ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri, MMP'ler tarafından modüle edilen etki olan peroksit uyarımı ile arttırılmıştır(Cavalla et al., 2015). IL-1 β ve ROS, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ile enfekte olmuş RAW264 makrofajlarında indüklenirken, tiyol bazlı bir antioksidan olan N-Asetil-sistein, IL-1 β üretimini engellemiştir(Okinaga et al., 2015).

Benzer şekilde peroksit, hücre sitotoksitesi ile ilişkili yüksek konsantrasyonların varlığında ortadan kaldırılan periodontal bağ fibroblastlarında IL-8'in MAPK aracılı salgılanmasını indükleyebilmektedir(Kook et al., 2016). Bu sonuçlar, öldürücü olmayan ROS konsantrasyonlarının, bir apikal lezyon gelişimine yol açan apikal dokularda yıkıcı amplifikasyon döngülerine katkıda bulunan proinflamatuvar araçları ve hücre dışı matris enzimlerini geliştirdiğini destekler.

Sistemik tedavi olarak antioksidanların, C vitamini gibi antioksidanların sistemik uygulanmasının yaralanma kaynaklı oksidatif stresi azalttığına dair kanıtlar vardır (Guo et al., 2018). Ayrıca ağrıyı azaltmak dışında antioksidanlar da inflamatuvar yanıtın düzelmesini/çözülmesini hızlandırmak için kullanılabilir. Kök kanal boşluğundaki mikrobiyal enfeksiyon ortadan kalktığında ve AP'nin çözülmesini teşvik etmek için antioksidanların uygulanması yardımcı olabilir. Periodontoloji alanında sistematik bir derlemede özetlenen çalışmalar, kronik periodontitisin normal periodontal tedavisini tamamlayıcı olarak likopen ve E vitamini uygulamasından sonra periodontal parametrelerde bir iyileşme göstermektedir(Muniz et al., 2015). Kronik apikal ve marjinal periodontitisin immünolojik yanıtının afinitesi göz önüne alındığında, bu şekilde antioksidanların uygulanması da AP'nin çözülmesinde faydalı olabilir. Bugüne kadar ve bilgimize göre, AP'den iyileşirken veya AP'nin neden olduğu ağrıyı azaltmak için antioksidanların faydalarını inceleyen hiçbir klinik veya hayvan çalışması olmamıştır.

Genel olarak ROS, hücre hedefine, konsantrasyonuna ve maruz kalma modellerine bağlı olarak çok sayıda sinyal yolunu ve etkisini indükleyebilir(Choe et al., 2012).

Porphyromonas endodontalis ve Porphyromonas gingivalis gibi Porphyromonas türleri AP'de en sık tanımlanan taksonlar arasındadır(Rôças & Siqueira, 2010). Kendinden ve kendinden olmayan antijenler arasındaki dizi benzerliği veya yapısal benzerlik, moleküler taklit adı verilen bağışıklık tepkisine yol açar (Cusick et al., 2012). Bu aynı zamanda periodontitis ve kardiyovasküler hastalık ilişkisinin arkasındaki potansiyel bir mekanizma olarak kabul edilir (Harvey A Schenkein & Loos, 2013).

Öz antijenler ile benzer veya yakından ilişkili korunmuş moleküller, otoantikor üretimine yol açan bakterilerde bulunabilir. (Leishman et al., 2012).Periodontitis hastalarında tanımlanan bu tür antikorlar arasında antifosforilkolin (H A Schenkein et al., 1999), anti-

oxLDL (Monteiro ve diğerleri, 2009) ve anti-kardiyolipin (Schenkein ve diğerleri, 2003) yer alır; ve bu periodontal bakteriler çok çeşitlidir. Bunu destekleyen kanıtlar yakın zamanda MDA ile modifiye edilmiş LDL (MDA-LDL) üzerindeki bir oxLDL epitopuna özgü doğal IgM'nin *P. gingivalis* üzerindeki antijenleri tanıdığı gösterildiğinde kanıtlanmıştır (Turunen ve diğerleri, 2012). Bu bakterinin en önemli virülans faktörleri ise gingipain ve proteaz olarak tanımlanmıştır. Bu gözlemi doğrudan ateroskleroz ile ilişkilendirmek için, farelerin MDA-LDL ile bağışıklanmasının, *P. gingivalis* tehdidinden sonra aort lipid biriktirme alanını azalttığını kaydedilmiştir (Turunen ve diğerleri, 2015).

Moleküler taklide yol açan diğer ana moleküller, ısı şoku proteini (Hsp) ailelerinin üyeleridir. Hsp, hem insanlarda hem de bakterilerde bulunan yüksek oranda korunmuş stres molekülleridir. Bunlara karşı antikor yanıtı, ateroskleroz ve marjinal periodontitis ile ilişkilendirilir (Buhlin et al., 2009).

Enflamasyon her zaman ROS ile ilişkili olmakla birlikte lokal (endodonsiyum, bağ dokusu) ve sistemik oksidatif stres düzeylerinde farklılıklar izlenebilmektedir. Nötrofillerde ve diğer fagositik hücrelerde ROS üretimi mikroorganizmaları ortamdan uzaklaştırmak için gerekliyken, iltihap bölgesinde doku hasarına da yol açmaktadır. Oksidatif stres seviyesi bir taraftan bakteriyel enfeksiyonla ilişkili enflamasyonla, diğer taraftan antioksidan kapasitenin gücü ile bağlantılıdır. Pro-oksidan ve antioksidan seviyeleri, normalde tüm vücutta olduğu gibi ağız boşluğunda da denge halindedir. Bazal seviyede ROS, hücreler arası iletişim, büyüme, hücresel farklılaşma ve antibakteriyel aktivite gibi birçok biyolojik fonksiyon için gerekli olmakla beraber artan ROS üretimi proteinleri, lipidleri, nükleik asitleri inaktive ederek veya hücresel işlev bozukluklarını indükleyerek hücre ve doku hasarında rol oynamaktadır. Periapikal lezyonlarda, oksijen radikallerinin üretimi ve ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlik, kronik apikal periodontitiste periapikal hasar ve kemik kaybında önemli bir faktör olarak öne sürülmüştür (Graunaite et al., 2012).

Oksidatif stres ayrıca ağrı ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (Vengerfeldt et al., 2017). Reaktif oksijen türleri, kollateral hücre ve doku hasarında büyük rol oynar ve artan prostanoid sentezi yoluyla bu tür ağrılara neden olabilir. Prostanoidlerin, uygulanmaları hiperaljezi ve diğer önemli enflamasyon belirtileri ürettiğinden, enflamasyona ve bağıışıklık tepkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir. Periferik bir yaralanma, omuriliğin dorsal boynuzunda (spinal oksidatif stres) mitokondri kaynaklı oksidatif stres türleriyle ilişkili duyarlılaşmaya neden olabilir (Vengerfeldt et al., 2017). Daha spesifik olarak, bir çalışma (vn, AP'nin nasıl spinal ve sistemik oksidatif strese yol açabileceğini bildirmiştir (Schwartz et al., 2009). Sistemik olarak üretilen 8-izoprotaminler, periapikal oksidatif stresin yanı sıra kemik yıkımı ve ağrıya katkıda bulunabilir.

SONUÇ

Özetle, oksidatif stres AP'nin patogenezinde merkezi bir rol oynar. ROS, endodontik bakteri tehdidine karşı önemli bir konakçı savunma mekanizmasını temsil etse ve hücre sinyalini modüle etse de oksidan dengesizliği, doğrudan moleküler hasar ve redoks sinyali yoluyla AL'nin oluşumuna ve ilerlemesine yerel olarak katkıda bulunur. Toplamda, bu mekanizmalar, bozulmuş kemik homeostazı, proinflamatuvar yanıt ve MMP'lerin sentezi ve aktivasyonu ile sonuçlanır. Ek olarak, AP sırasında sistemik oksidatif stres ve ateroskleroz arasında bağlantı kuran ilk mekanik kanıtlar vardır. ROS'un apikal doku parçalanmasındaki karmaşık etkilerini ve bunlarla ilişkili sistemik hastalıkları ve ayrıca adjuvan antioksidan tedavilerin potansiyel katkılarını ortaya çıkarmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Babior, B. M. (1984). Oxidants from phagocytes: agents of defense and destruction. *Blood*, 64(5), 959–966.
- Basu, S., Michaëlsson, K., Olofsson, H., Johansson, S., & Melhus, H. (2001). Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 288(1), 275–279. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5747>
- Binker, M. G., Binker-Cosen, A. A., Gaisano, H. Y., de Cosen, R. H., & Cosen-Binker, L. I. (2011). TGF- β 1 increases invasiveness of SW1990 cells through Rac1/ROS/NF- κ B/IL-6/MMP-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 405(1), 140–145. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.01.023>
- Biswas, S. K. (2016). Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 5698931. <https://doi.org/10.1155/2016/5698931>
- Brock, G. R., Butterworth, C. J., Matthews, J. B., & Chapple, I. L. C. (2004). Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(7), 515–521. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00509.x>
- Buhlin, K., Hultin, M., Norderyd, O., Persson, L., Pockley, A. G., Pussinen, P. J., Rabe, P., Klinge, B., & Gustafsson, A. (2009). Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. *Atherosclerosis*, 206(2), 518–522. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.035>
- Cassanta, L. T. de C., Rodrigues, V., Violatti-Filho, J. R., Teixeira Neto, B. A., Tavares, V. M., Bernal, E. C. B. A., Souza, D. M., Araujo, M. S., de Lima Pereira, S. A., & Rodrigues, D. B. R. (2017). Modulation of Matrix Metalloproteinase 14, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 4, and Inducible Nitric Oxide Synthase in the Development of Periapical Lesions. *Journal of Endodontics*, 43(7), 1122–1129. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.02.020>
- Cavalla, F., Osorio, C., Paredes, R., Valenzuela, M. A., García-Sesnich, J., Sorsa, T., Tervahartiala, T., & Hernández, M. (2015). Matrix metalloproteinases regulate extracellular levels of SDF-1/CXCL12, IL-6 and VEGF in hydrogen peroxide-stimulated human periodontal ligament fibroblasts. *Cytokine*, 73(1), 114–121. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.02.001>
- Chapple, I. L. (1997). Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(5), 287–296. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00760.x>

- Chapple, I. L. C., & Matthews, J. B. (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology* 2000, 43, 160–232. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x>
- Choe, Y., Yu, J.-Y., Son, Y.-O., Park, S.-M., Kim, J.-G., Shi, X., & Lee, J.-C. (2012). Continuously generated H₂O₂ stimulates the proliferation and osteoblastic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. *Journal of Cellular Biochemistry*, 113(4), 1426–1436. <https://doi.org/10.1002/jcb.24017>
- Cusick, M. F., Libbey, J. E., & Fujinami, R. S. (2012). Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 42(1), 102–111. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8294-7>
- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D., & Milzani, A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical Chemistry*, 52(4), 601–623. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.061408>
- Dezerega, A., Madrid, S., Mundi, V., Valenzuela, M. A., Garrido, M., Paredes, R., García-Sesnich, J., Ortega, A. V., Gamonal, J., & Hernández, M. (2012). Pro-oxidant status and matrix metalloproteinases in apical lesions and gingival crevicular fluid as potential biomarkers for asymptomatic apical periodontitis and endodontic treatment response. *Journal of Inflammation (London, England)*, 9(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-9-8>
- Graunaite, I., Lodiene, G., & Maciulskiene, V. (2012). Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 2(4), e1. <https://doi.org/10.5037/jomr.2011.2401>
- Guo, T.-Z., Wei, T., Huang, T.-T., Kingery, W. S., & Clark, J. D. (2018). Oxidative Stress Contributes to Fracture/Cast-Induced Inflammation and Pain in a Rat Model of Complex Regional Pain Syndrome. *The Journal of Pain*, 19(10), 1147–1156. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.04.006>
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001>
- Halliwell, B., & Whiteman, M. (2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British Journal of Pharmacology*, 142(2), 231–255. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705776>
- Hernández-Ríos, P., Pussinen, P. J., Vernal, R., & Hernández, M. (2017). Oxidative Stress in the Local and Systemic Events of Apical Periodontitis. *Frontiers in Physiology*, 8, 869. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00869>
- Inchingolo, F., Marrelli, M., Annibali, S., Cristalli, M. P., Dipalma, G., Inchingolo, A. D., Palladino, A., Inchingolo, A. M., Gargari, M., & Tatullo, M. (2014).

- Influence of endodontic treatment on systemic oxidative stress. *International Journal of Medical Sciences*, 11(1), 1–6. <https://doi.org/10.7150/ijms.6663>
- Kanzaki, H., Shinohara, F., Kajiya, M., Fukaya, S., Miyamoto, Y., & Nakamura, Y. (2014). Nuclear Nrf2 induction by protein transduction attenuates osteoclastogenesis. *Free Radical Biology & Medicine*, 77, 239–248. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.006>
- Kendall, H. K., Marshall, R. I., & Bartold, P. M. (2001). Nitric oxide and tissue destruction. *Oral Diseases*, 7(1), 2–10.
- Kook, S.-H., Lee, D., Cho, E.-S., Heo, J. S., Poudel, S. B., Ahn, Y.-H., Hwang, J.-W., Ji, H., Kim, J.-G., & Lee, J.-C. (2016). Activation of canonical Wnt/ β -catenin signaling inhibits H₂O₂-induced decreases in proliferation and differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 411(1–2), 83–94. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2570-4>
- Leishman, S. J., Ford, P. J., Do, H. L., Palmer, J. E., Heng, N. C. K., West, M. J., Seymour, G. J., & Cullinan, M. P. (2012). Periodontal pathogen load and increased antibody response to heat shock protein 60 in patients with cardiovascular disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(10), 923–930. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01934.x>
- Marton, I. J., Balla, G., Hegedus, C., Redi, P., Szilagyi, Z., Karmazsin, L., & Kiss, C. (1993). The role of reactive oxygen intermediates in the pathogenesis of chronic apical periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 8(4), 254–257. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.1993.tb00570.x>
- McQuaid, K. E., & Keenan, A. K. (1997). Endothelial barrier dysfunction and oxidative stress: roles for nitric oxide? *Experimental Physiology*, 82(2), 369–376. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1997.sp004032>
- Minczykowski, A., Woszczyk, M., Szczepanik, A., Lewandowski, L., & Wysocki, H. (2001). Hydrogen peroxide and superoxide anion production by polymorphonuclear neutrophils in patients with chronic periapical granuloma, before and after surgical treatment. *Clinical Oral Investigations*, 5(1), 6–10. <https://doi.org/10.1007/s007840000095>
- Mody, N., Parhami, F., Sarafian, T. A., & Demer, L. L. (2001). Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radical Biology & Medicine*, 31(4), 509–519. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00610-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00610-4)
- Muniz, F. W. M. G., Nogueira, S. B., Mendes, F. L. V., Rösing, C. K., Moreira, M. M. S. M., de Andrade, G. M., & Carvalho, R. de S. (2015). The impact of antioxidant agents complimentary to periodontal therapy on oxidative stress and

- periodontal outcomes: A systematic review. *Archives of Oral Biology*, 60(9), 1203–1214. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.05.007>
- Okinaga, T., Ariyoshi, W., & Nishihara, T. (2015). Aggregatibacter actinomycetemcomitans Invasion Induces Interleukin-1 β Production Through Reactive Oxygen Species and Cathepsin B. *Journal of Interferon & Cytokine Research : The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 35(6), 431–440. <https://doi.org/10.1089/jir.2014.0127>
- Panday, A., Sahoo, M. K., Osorio, D., & Batra, S. (2015). NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cellular & Molecular Immunology*, 12(1), 5–23. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.89>
- Rôças, I. N., & Siqueira, J. F. J. (2010). Distribution of Porphyromonas gingivalis fimA genotypes in primary endodontic infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 109(3), 474–478. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.11.009>
- Schenkein, H A, Gunsolley, J. C., Best, A. M., Harrison, M. T., Hahn, C. L., Wu, J., & Tew, J. G. (1999). Antiphosphorylcholine antibody levels are elevated in humans with periodontal diseases. *Infection and Immunity*, 67(9), 4814–4818. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.9.4814-4818.1999>
- Schenkein, Harvey A, & Loos, B. G. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40 Suppl 1(0 14), S51-69. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12060>
- Schwartz, E. S., Kim, H. Y., Wang, J., Lee, I., Klann, E., Chung, J. M., & Chung, K. (2009). Persistent pain is dependent on spinal mitochondrial antioxidant levels. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(1), 159–168. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3792-08.2009>
- Shackelford, R. E., Kaufmann, W. K., & Paules, R. S. (2000). Oxidative stress and cell cycle checkpoint function. *Free Radical Biology & Medicine*, 28(9), 1387–1404. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00224-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00224-0)
- Vengerfeldt, V., Mändar, R., Saag, M., Piir, A., & Kullisaar, T. (2017). Oxidative stress in patients with endodontic pathologies. *Journal of Pain Research*, 10, 2031–2040. <https://doi.org/10.2147/JPR.S141366>
- Xiang, M., Fan, J., & Fan, J. (2010). Association of Toll-like receptor signaling and reactive oxygen species: a potential therapeutic target for posttrauma acute lung injury. *Mediators of Inflammation*, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/916425>

BÖLÜM 4

ENDOMETRİOZİS PATOFİZYOLOJİSİNDE EPİGENETİĞİN ROLÜ

Doç. Dr. Şebnem ALANYA TOSUN¹

¹ Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı
Giresun, Türkiye. sebnem_alanya@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-2044-1044

GİRİŞ

Endometriozis, endometrial bezler ve stroma gibi histolojik bileşenlerin endometriyum kavitesi dışındaki organlarda anormal şekilde farklılaşması ile karakterize kronik inflamatuvar bir jinekolojik hastalıktır (1). Genellikle kronik pelvik ağrı, infertilite, cinsel ilişkide ağrı gibi semptomlarla karşımıza çıkabileceği gibi, diskezi, disüri gibi diğer pelvik organlara ait semptomlarla da kendini gösterebilmektedir. Kadınları üreme çağında fiziksel ve ruhsal olarak derinden etkileyen östrojen bağımlı kronik inflamatuvar bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Endometriozis öncelikle overler olmak üzere, anteriyor cul-de-sac, posteriyor cul-de-sac, uterosakral ligamanlar gibi pelvik dokuları etkileyen östrojen bağımlı kronik inflamatuvar bir süreçle karakterize karmaşık bir klinik sendromdur (2, 3). Genel popülasyonda %6-10 oranında görülmek ile beraber, üreme çağında pelvik ağrı ve infertilite ile başvuran hastaların %35-50'sinde endometriozis saptanmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık 175 milyon kadını etkilediği düşünülmektedir.

Üreme çağındaki kadınlarda kronik pelvik ağrının yaygın bir nedenidir ve ovulasyon, menstrüel siklus ve siklus sırasında hâkim olan östrojen hormonu ile güçlü bir ilişkisi vardır (3). Multifaktöryel etiyojisi ve yüksek prevalansı, inflamatuvar barsak hastalığı ve gastroözofageal reflü bozukluğu gibi kadınlarda ağrı ile ilişkili olan diğer kronik inflamatuvar bozukluklara benzese de inflamasyonun temel tetikleyicisinin östrojen gibi bir steroid hormonu olması endometriozisi benzersiz kılar (2, 3). Ayrıca, endometriozisin sadece pelvise sınırlı olmaması, literatürde plevra, dalak, göz gibi pelvis dışı organlarda da bulunması dikkat çekici bir özelliğidir (4, 5).

Endometriozis, günümüzde lezyonların cerrahi olarak görselleştirilmesine dayanan revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (rASRM) kriterlerine göre sınıflandırılmaktadır (6). Evre I/II hastalığı, yüzeysel peritoneal lezyonları ve minimal adezyonları ve evre

III/IV'ü, kistik yumurtalık endometriozisi (endometrioma) ve yaygın skarlaşma, fibroz ve adezyonlar dahil olmak üzere daha yaygın hastalığı içerir. Derin endometriozis varlığı (rektovajinal lezyonlar, bağırsak, üreter, mesaneyi infiltre edebilen >5 mm derinliğindeki lezyonlar) rASRM evreleme algoritmasında dikkate alınmaz. Hastalık her hastada farklı prezente olur ve oldukça heterojendir.

Klinik olarak tanımlanması oldukça zordur, bu nedenle ilk bulguların ortaya çıkması ile endometriozis hastalığı tanısı konmasına kadar geçen süre ortalama 7 yılı bulabilmektedir (7, 8). Endometriozis odaklarının görünümü tipik olarak hastalığı gösterebileceği gibi, ince odaklar, kistik veya derin odaklar şeklinde çeşitlilik gösterebilir, bu durum tanıyı güçleştirir. Ayrıca günümüzde endometriozisin sadece endometriyumu olan kadınlarda bulunan bir hastalık olmadığını, histerektomi olmuş kadınlarda ve erkeklerde de görülebileceğini bilmekteyiz (9, 10, 11, 12). Endometriozisin tanısı yaş, semptomlar, klinik muayene, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve gerektiği takdirde altın standart yöntem laparoskopik cerrahinin deneyimli bir klinisyen tarafından bütünleştirilmesi ile ancak konabilmektedir.

Çok bilinmezli bu kronik inflamatuvar hadisenin patofizyolojisinde, Sampson teorisi, çöломik metaplastik teori, kök hücre teorisi, Mülleriyan artık teorisi ve vasküler ve lenfatik metastaz teorisi gibi birçok teori ileri sürülmüştür (1). Uterusun dışında endometriyum benzeri hücrelerin ektopik implantasyonu, artan proliferasyonu ve dokular arası göçü ile yayılan, ancak malign olmayan bu iyi huylu lezyonların patofizyolojisini en doğru şekilde ortaya koymak için uzun yıllardır birçok kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır. Patofizyolojiyi mümkün olduğunca doğru tanımlamak hastalığın önlenmesi, tanısı ve tedavisinde önemli bir basamaktır. Bu bölümde endometriozisin patofizyolosinde rol oynadığı düşünülen en güncel teorilerden epigenetik faktörü ele alacağız.

GENETİKTEN EPİGENETİĞE

Endometriozis kalıtsal bir hastalık olarak bilinmektedir. Literatürde, üreme çağında bir kadında endometriozis gelişme riski, birinci derece akrabasında endometriozis olan bir kadında %6-9 daha fazla ve yine birinci derece akrabasında ciddi endometriozis hastalığı olanlarda %15 daha yüksek orandadır (9). Coxhead ve ark.'nın vaka kontrol çalışmasında endometriozis teşhisi konan 64 kadından oluşan bir İngiliz popülasyonda, hastaların %9.4'ünün birinci derece akrabalarında endometriozis saptanmıştır (13). Endometriozis Filipin, Hint, Japon ve Kore kökenli kadınlarda daha sık görülmektedir (14). Patogenezinde yukarıda da bahsi geçen birçok teori mevcut olsa da şimdilerde literatürde endometriozisin endometriyal veya kök hücredeki genetik ve epigenetik değişikliklerden sonra başladığını ve kalıtsal faktörlerin endometriozisin %50'sinden sorumlu olduğu, farklı etnik gruplardan kadınlarda genetik polimorfizmlerin sıklığının değiştiği ve endometriozisin prezentasyon şekli açısından birtakım farklılıklar meydana getirdiği de gösterilmiştir (15, 16).

Endometriozis, birden fazla genetik, epigenetik ve çevresel faktörün birleşik etkisi ile oluşturulan ve her endometriozis hastasında kendine has heterojen fenotipini ortaya çıkarmak için birbiriyle etkileşime giren multifaktöriyel bir hastalıktır (17). Önceki dekatlarda yapılan genetik çalışmalarda, endometriozis hastalık riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olan genetik varyantlar araştırıldı, ancak bu varyantların tanımlanmasında başarılı olunamadı. Son dekatta ise, Zondervan ve ark.'nın ileri teknolojik uygulamalar kullanarak yaptığı endometriozis ilişkili aday gen çalışmaları ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları sayesinde bugün halihazırda 30'dan fazla aday genin olduğunu bilmekteyiz (18). Ancak bu genlerin endometriozis patogenezinin anlaşılmasındaki yararlılığının belirlenmesine yönelik ileri çalışmalar devam etmektedir. Bugüne kadar, 20'den fazla bağımsız tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism-SNP'ler), genom ilişkilendirme çalışmaları kapsamında endometriozis ile önemli ölçüde

ilişkilendirilmiştir ve bu polimorfizmler hastalık varyanslarının %5'inden fazlasını açıklamakta oldukça önemlidir (19).

Endometriozis örneklerinde bakılan genom boyunca ilişkilendirme çalışmaları ile, hücre adezyonu, matris yeniden modelleme, transkripsiyon düzenleme, hücre döngüsü düzenleme ve sinyalleme, oksidatif stres, enflamasyon, immünite, ve steroid hormon reseptörlerinde yer alan hastalığa yatkınlık lokusları gibi spesifik durumların saptanması sağlanmıştır (20).

ENDOMETRİOZİSTE EPİGENETİĞİN ÖNEMİ

Epigenetik, gen ifadesindeki değişiklikleri kapsamaktadır; DNA dizisinde değişiklik olmaksızın mitotik ve/veya mayotik olarak gerçekleşen kalıtsal fenotip modifikasyonlarına neden olan değişimleri içermektedir (21). Histon proteininin posttranslasyonel modifikasyonu, kromatinin reorganizasyonu, DNA metilasyonu ve/veya hidrometilasyonu, non-coding RNA aktivasyonu bunlara örnektir (22). Kadın üreme hayatında ise, bu genetik ve/veya epigenetik değişimler halen çok bilinmezli endometriozis hastalığına olan yatkınlığı, endometriozis ile ilişkili %30'lara varan infertiliteyi, immünolojik değişimleri açıklamaya yardımcı olmaktadır.

Genlerin ekspresyonunu etkileyebilecek faktörler, hem hücre içi faktörleri hem de çevresel uyaranları içerir. Hücresel düzeyde, epigenetik bilgi DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA ekspresyonu düzeyi tarafından yansıtılır (23). Bu epigenetik oyuncular, hipoksi, proinflamatuvar sitokinler ve yerel olarak üretilen estradiol gibi düzenlenmiş mikroçevresel ipuçlarıdır ve süreci veya bu uyaranlara verilen yanıtı karşılıklı olarak düzenlerler.

Endometriozis hastalığı, östrojen düzeyinin arttığı puberteden sonra en fazla görülmektedir, bu dönemde östrojenler menstrüel siklusu ve cinsel isteği başlatmaktan sorumludur (24). Endometriozis en fazla over tutulumu göstermekle birlikte, uterosakral ligaman, peritonel yüzeyler, barsak serozası gibi yüzeylerde lezyon oluşturabilmekte ve bu

lezyonlar değişken biçimde klonal olarak büyüyebilmektedir. Lezyonlar ancak fibrozis dokusu oluşturduğunda kendi kendini sınırlayarak büyümesini durdurur. Bu noktada patofizyolojide devreye giren retrograd menstrüasyon, ürogenital mikrobiyom, oksidatif stres gibi durumların varlığı ise tam aksine endometriyotik lezyonların büyümesine neden olmaktadır. Lezyonların birbirinden moleküler olarak farklı oluşması ve klonal olması pelvik ağrının derecesi ile endometriyal lezyonun boyutunun aynı oranda olmamasını bize açıklamaktadır. Bu heterojenite aynı zamanda bize, güçlü aromataz aktivitesine sahip lezyonların büyümesinde lokal üretilen östrojenin yeterli olabilmesini, salpingooferektomi geçiren hastalarda dolaşımdaki östrojenin azalmasına rağmen lezyonun lokal aktivitesinin yeterli olmasını ve bazı lezyonlardaki progesteron direnci ile progesteron veya oral kontraseptiflerden oluşan medikal tedaviye direnci açıklayabilmektedir (9).

EPİGENETİK FARKLILAŞMALAR

Endometriozis, gen ekspresyonu, yolaklar ve diğer faktörlerdeki genetik ve epigenetik değişiklikler nedeniyle artan over kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (25). Epigenetik modifikasyonlarda CpG adalarındaki DNA metilasyon miktarında bozulmalar gözlenmiştir (26). Histon arginin metiltransferazların (PRMT2, PRMT8 ve CARM1) downregülasyonunun, endometriozis ile ilişkili bir ovaryen yanıt gerçekleştirebileceği bilinmektedir, bir yılı aşkın endometriozis sonrası CARM1'in protein seviyesinin granüloza ve preovulatar oositlerde daha düşük olduğu bildirilmiştir (26). Yapılan çalışmalar, arginin metiltransferazlar gibi kromatini değiştiren enzimlerin düzeylerinde değişiklikler olduğunu göstermektedir (26). Arginin metiltransferazlar PRMT8 geninin promotör bölgesi, endometriozis nedeniyle DNA metilasyon süreci tarafından değiştirilmiş gibi görünmektedir (26). DNA metilasyonu gibi epigenetik modifikasyon ve histonların translasyon sonrası modifikasyonu, kromatin konformasyonunu etkili bir şekilde

değiştirerek endometriozis patogenezinde rapor edilmiştir; böylece, kromatin yeniden modellenmesini ve transkripsiyonel yolları etkiler (27).

DNA metilasyonunun en yaygın şekli olan 5-metilsitosini katalize eden DNA metiltransferazlardan DNMT1'in endometriozisli hastalarda downregulasyona uğradığı gösterilmiştir (27). ER α aktivasyonu, hormonal ortamın düzenlenmesinde yer alan CARM1 geni tarafından düzenlenmekle beraber, CARM1 ve PRMT1'in her ikisi de TP53 geninin aktive eder (26). TP53 bir tümör baskılayıcı genidir ve CARM1'deki serbestleştirme, TP53 genlerinin transkripsiyonel regülasyonunu etkileyerek benign ve malign neoplazilere yol açabilir (26). Bunun dışında, 15q21 kromozomunda CYP19'da görülen mutasyonlar, aromataz üretiminin artmasına neden olur ve endometriozisli hastalarda ektopik endometrium dokularında östrojen seviyelerini artırır (28).

Endometriyal hücrelerde östrojen reseptörleri, ER α ve ER β olmak üzere iki ayrı şekildedir. Yüksek ER β seviyeleri ve düşük ER α seviyeleri ile endometriozis proliferasyonunu meydana gelmektedir (28). Progesteron hormonu, endometriyal stromal hücrelerinin, glandüler salgılayıcı fenotipine farklılaşmasıyla ilişkilendirilmiştir (28). Progesteron işlevine dayalı olarak üretilen bazı biyobelirteçler glikodelin ve prolaktindir (28). Foliküler dönemde progesteron reseptörleri (PR-A ve PR-B) endometriyumdaki proliferatif faz sırasında upregüle olur, bu upregulasyon ovulasyon öncesi gerçekleşmiş olur; ancak endometriozis varlığında PR-A reseptör düzeylerinin downregüle olduğu gösterilmiştir. PR-B seviyeleri de downregüle olup sınır seviyesine düşmektedir (28).

HOX1A geninin endometriozis hastalarında downregüle olduğu bildirilmiştir (28). Bu genin promotör bölgesi hipermetilasyona uğradığında gen ekspresyonu azalmaktadır ve bu durum östrojen ve progesteron seviyeleri ile de düzenlenir (28).

ENDOMETRİOZİS VE OVER KANSERİ

Endometriozis hastalığı bulunan olguların %0.7-%2.5'inde endometriyal odakların over kanserine dönüşebildiği bildirilmiştir (29).

Kralickova ve ark. Endometriozis ve over kanserinin aynı risk faktörlerine sahip olduğunu ve endometriozisli hastalarda endometriotik hücrelerden kanser hücrelerinin gelişebileceğini bildirmiştir (30). COX-2 aşırı ekspresyonu, PTEN baskılanması, artan östrojen etkisi, ARID1A mutasyonu, HNF-1 β aktivasyonu ve TP53 modifikasyonu ile mikroçevresel faktörler, endometriotik hücrelerin kansere dönüşümünde suçlanmaktadır (31). ARID1A geni downregule olarak, tümör süpresör genleri baskılayarak over kanseri dönüşümüne neden olmaktadır (32). PTEN, PIK3CA ve ARID1A genlerindeki mutasyonlar berrak hücreli over karsinomu ile ilişkili olduğu için, endometriozis hastalarında görülen over kanserinin histopatolojisi berrak hücreli karsinom veya endometrioid tip karsinom olarak gelmektedir (33).

ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİNDE EPİGENETİĞİN YERİ

Endometriozisin tedavisinde ilk basamak medikal tedavi ve dirençli olgularda tercih edilen tedavi olarak cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Medikal tedavi ile hedeflenen östrojen ve progesterinlerin kullanımı ile endometriyal kanamanın baskılanmasıdır; bu durum oksidatif stresin azalmasına yardımcı olacaktır (34). Ayrıca progesterinler endometriotik dokularda apoptozu arttırmada ve inflamasyonu azaltmada yardımcıdır (34).

Epigenetik değişimlerin önemli rolünün saptanması ile oral kontraseptiflerin kullanımı, beslenmenin düzenlenmesi ve egzersiz yoluyla bağırsak mikrobiyomunun manipülasyonu, oksidatif stresin azaltılarak antioksidanların artırılması bireye özgü endometriozis tedavisinde başarıyı getirebilir.

Cerrahi tedavi uygulanacak vakalarda, fibrotik doku varlığı yok ise, derin nodüllerin çevresinde metaplastik değişiklik gösteren geri dönüşümlü hücreler var ise, cerrahinin radikal olması gerekmemektedir, bu durum radikal cerrahinin getireceği komplikasyonları azaltmada önemlidir (9).

KAYNAKÇA

- 1- Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. 2023 Jan 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 33620854.
- 2- Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1048-1079. doi: 10.1210/er.2018-00242. PMID: 30994890; PMCID: PMC6693056.
- 3- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261–275.
- 4- DeRuyter NP, Kamanda S, Sobel RK. Ectopic endometriosis of the eyelid. *Orbit.* 2022 Feb;41(1):138. doi: 10.1080/01676830.2020.1856145. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33272077.
- 5- Ingraham C, Carter AS, Kramer S, Pacis M. Accessory Spleen and Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022 Feb;29(2):185-186. doi: 10.1016/j.jmig.2021.10.010. Epub 2021 Oct 31. PMID: 34732380.
- 6- ASRM. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 67, 817–21 (1997).
- 7- Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for noninvasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:257–263.
- 8- Ballard K, Lowton K, Wright J. What’s the delay? A qualitative study of women’s experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;86:1296-301.
- 9- Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019 Feb;111(2):327-340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30527836.
- 10-Giannarini G., Scott C.A., Moro U., Grossetti B., Pomara G., Selli C.: Cystic endometriosis of the epididymis. *Urology* 2006; 68: pp. 203.
- 11-Jabr F.I., Mani V.: An unusual cause of abdominal pain in a male patient: endometriosis. *Avicenna J Med* 2014; 4: pp. 99-101.
- 12-Kawano Y., Hirakawa T., Nishida M., Yuge A., Yano M., Nasu K., et. al.: Functioning endometrium and endometrioma in a patient with Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser syndrome. *Jpn Clin Med* 2014; 5: pp. 43-45.
- 13-Coxhead D, Thomas EJ. Familial inheritance of endometriosis in a British population. A case control study. *J Obstet Gynaecol Lahore.* 1993;13:42–44. doi: 10.3109/01443619309151773.
- 14-Yamamoto A., Johnstone E.B., Bloom M.S., Huddleston H.G., Fujimoto V.Y. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017;34:765–774. doi: 10.1007/s10815-017-0919-1.
- 15-Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *J Clin Med.* 2020

- May 2;9(5):1309. doi: 10.3390/jcm9051309. PMID: 32370117; PMCID: PMC7291215.
- 16-Lee SH et al. Estimation and partitioning of polygenic variation captured by common SNPs for Alzheimer's disease, multiple sclerosis and endometriosis. *Hum Mol Genet* 22, 832–41 (2013).
- 17-Vassilopoulou L., Matalliotakis M., Zervou M.I., Matalliotaki C., Krithinakis K., Matalliotakis I., Spandidos D.A., Goulielmos G.N. Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp. Ther. Med.* 2019;17:3267–3281.
- 18-Zondervan K.T., Rahmioglu N., Morris A.P., Nyholt D.R., Montgomery G.W., Becker C.M., Missmer S.A. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin. Reprod. Med.* 2016;34:242–254.
- 19-Rahmioglu N., Banasik K., Christofidou P., Danning R., Galarneau G., Giri A., MacGregor S., Mortlock S., Sapkota Y., Schork J.A., et al. Large-scale genome-wide association meta-analysis of endometriosis reveals 13 novel loci and genetically-associated comorbidity with other pain conditions. *bioRxiv*. 2018 doi: 10.1101/406967.
- 20-Uimari O., Rahmioglu N., Nyholt D.R., Vincent K., Missmer S.A., Becker C., Morris A.P., Montgomery G.W., Zondervan K.T. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2017;32:780–793. doi: 10.1093/humrep/dex024.
- 21-Szukiewicz D. Epigenetic regulation and T-cell responses in endometriosis - something other than autoimmunity. *Front Immunol.* 2022 Jul 22;13:943839. doi: 10.3389/fimmu.2022.943839. PMID: 35935991; PMCID: PMC9355085.
- 22-Tollervey JR, Lunyak VV. Epigenetics: judge, jury and executioner of stem cell fate. *Epigenetics* (2012) 7(8):823–40. doi: 10.4161/epi.21141.
- 23-Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiasi M, Møller PL, Stefansdottir L, Galarneau G, et al. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nat Genet.* 2023 Mar;55(3):423-436. doi: 10.1038/s41588-023-01323-z. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36914876; PMCID: PMC10042257.
- 24-Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, Amro B, Al-Maamari B, Hakim Z, Tahlak M. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 25;12:745548. doi: 10.3389/fendo.2021.745548. PMID: 34899597; PMCID: PMC8656967.
- 25-Throwba H PK, Unnikrishnan L, Pangath M, Vasudevan K, Jayaraman S, Li M, Iyaswamy A, Palaniyandi K, Gnanasampanthapandian D. The epigenetic correlation among ovarian cancer, endometriosis and PCOS: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Dec;180:103852. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103852. Epub 2022 Oct 23. PMID: 36283585.
- 26-Barreta, A., Sarian, L., Ferracini, A.C., Eloy, L., Brito, A.B.C., de Angelo Andrade, L., et al., 2018. Endometriosis-associated ovarian cancer: population characteristics and prognosis. *Int. J. Gynecol. Cancer* 28 (7), 1251–1257.

- 27-Bas-Esteve, E., Perez-Arguedas, M., Guarda-Muratori, G.A., Acien, M., Acien, P., 2019. Endometriosis and ovarian cancer: their association and relationship. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* X 3, 100053.
- 28-Tanase, Y., Kawaguchi, R., Takahama, J., Kobayashi, H., 2018. Factors that differentiate between endometriosis-associated ovarian cancer and benign ovarian endometriosis with mural nodules. *Magn. Reson Med Sci.* 17 (3), 231–237.
- 29-Murakami, K., Kotani, Y., Shiro, R., Takaya, H., Nakai, H., Matsumura, N., 2020. Endometriosis-associated ovarian cancer occurs early during follow-up of endometrial cysts. *Int. J. Clin. Oncol.* 25 (1), 51–58.
- 30-Kralickova, M., Lagana, A.S., Ghezzi, F., Vetvicka, V., 2020. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know. *Arch. Gynecol. Obstet.* 301 (1), 1–10.
- 31-Baumann, C., Olson, M., Wang, K., Fazleabas, A., De La Fuente, R., 2015. Arginine methyltransferases mediate an epigenetic ovarian response to endometriosis. *Reproduction* 150 (4), 297–310.
- 32-Moga, M.A., Balan, A., Dimienescu, O.G., Burtea, V., Dragomir, R.M., Anastasiu, C.V., 2019. Circulating miRNAs as biomarkers for endometriosis and endometriosis-related ovarian cancer – an overview. *J. Clin. Med* 8 (5).
- 33-Elsherif, S.B., Faria, S.C., Lall, C., Iyer, R., Bhosale, P.R., 2019. Ovarian cancer genetics and implications for imaging and therapy. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 43 (6), 835–845.
- 34-Vercellini, P., Buggio, L., Berlanda, N., Barbara, G., Somigliana, E., Bosari, S., 2016. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil. Steril.* 106 (7), 1552–1571.

BÖLÜM 5

OKÜLER HASTALIKLARDA OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

Dr. Öğretim Üyesi Hakan KOÇ¹

¹Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Giresun,Türkiye
hakankoc028@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-1241-1686

GİRİŞ

Serbest radikallerin neden olduğu yaşlanma teorisinin 1956'da yayınlanmasından sonra¹, çeşitli araştırmalar, oksidatif stresin düzensizliğini, birçok patolojik süreçte ve hastalıkların gelişiminde hızlandırıcı veya şiddetlendiren kritik faktör olarak yavaş yavaş doğrulamaktadır. Oksidatif stresle ilişkili hastalıklar arasında kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar yer almaktadır.² İnsan gözü yaşlanma ile ilgili süreçlere karşı dirençli değildir. Gözün ön kısmında bulunan kornea ve lens, güneş tarafından yayılan ultraviyole (UV) ışığa doğrudan maruz kalmasından dolayı oksidatif strese karşı özellikle hassastır. Oldukça metabolik bir doku olan retina, artan oksidatif stres ve nörodejenerasyona katkıda bulunan yaşla ilişkili süreçlerin riski altındadır. Bu hücre katmanlarının hasar görmesi, görme keskinliğinde azalmaya veya ilerleyici görme kaybına sebep olabilmekte, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir.³ Son yıllarda, stratosferik ozon tabakasındaki incelme⁴ ve ışık yayan diyot (LED) elektronik ürünlerinin kullanımının artması sonucunda⁵ çevreden göze gelen uzun süreli foto-oksidatif stres sonucunda dejeneratif oküler hastalıkların prevalansını artıracağını düşündürmektedir.

Terapötik olarak değerlendirildiğinde, bu oksidatif streslere karşı koymak, birçok oküler hastalıkta önemli ve henüz yeterince tanınmayan bir tedavi hedefi olabilir.

OKSİDATİF STRES KAYNAĞI

Reaktif Oksijen Molekülleri (ROM): Oksidatif stres, antioksidan savunma sistemi ile süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve tekli oksijen (1O_2) dahil olmak üzere reaktif oksijen türlerinin (ROM) üretimi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Özellikle, eşleşmemiş bir elektrona sahip süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$) ve hidroksil radikali ($\cdot OH$) serbest radikaller olarak da bilinir⁶. Reaktif oksijen molekülleri, çeşitli enzimatik ve

oksidasyon reaksiyonlarının süreçleri sırasında üretilir. Mitokondriyal solunum zinciri, Reaktif oksijen molekül üretiminin ana kaynağıdır.⁷

Sigara Kullanımı: Sigara dumanı, ROM'un eksojen kaynaklarından biri olarak bilinmekle birlikte nikotin ve kadmiyum gibi birden fazla ROM kaynağı içerir. Nikotin, nitrik oksit (NO) üretimini uyarır ve proanjiojenik faktörleri artırır.⁸

Işık Maruziyeti: Işığa maruz kalma lipofuksin otofloresansını azaltır. Otofloresan ışıkla ağartma, lipofuksinin fotooksidasyonunun bir göstergesidir. Uzun süreli ışığa maruz kalma veya mavi ışığa maruz kalma gibi daha yüksek bir ışığa maruz kalma, otofloresans modelini kalıcı olarak değiştirebilen RPE bozulması meydana gelir.⁹

Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi: Oksidatif stres, endoplazmik retikulum (ER) stresi ile yakından bağlantılıdır.

İnflamasyon: Oksidatif stres inflamasyonla bağlantılıdır.¹⁰ Proinflamatuvar sitokinler, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati veya retinal ven tıkanıklığı olan hastaların gözlerinde up-regüle haldedir^{11,12,13}.

KORNEA

Kornea, gözün ön tarafında yer alan yaklaşık 500 µm kalınlığında şeffaf bir avasküler doku tabakasıdır. Kornea üç temel hücresel katmandan oluşur: çok katlı bir epitel, stromal keratositler ve tek katmanlı bir endotel. Kornea epiteli, çevresel patojenlere, kimyasal maddelere ve yaralanmaya karşı ön cephe savunması görevi gören harici bir hücresel yüzey oluşturur. Kornea epitel hücreleri yüksek konsantrasyonlarda oksijene ve UV radyasyona maruz kalır ve bu nedenle oksidatif hasarı önlemek için güçlü antioksidan savunmalara ihtiyaç duyar. Korneal stroma içinde, keratositler bulunur¹⁴.

Kuru Göz: Kuru göz, oküler kuruluk, ağrı ve gözyaşı filmi instabilitesi ile karakterize çok faktörlü bir hastalıktır. Mevcut kanıtlar, UV radyasyonu ve kirlilik gibi çevresel faktörlerden üretilen ROM'un kuru göz hastalığının patogeneze katkıda bulunduğunu göstermektedir¹⁵. Gözyaşı filmi, kornea yüzeyini ve konjonktivayı kaplayan, lipid tabakası, aköz tabaka ve mukus tabakasından oluşan ince bir sıvı tabakasıdır. Lipid tabakası, göz kapaklarında bulunan meibomian bezi tarafından salgılanır; lakrimal bez, aköz tabakanın büyük kısmına katkıda bulunur. Mukus tabakası, konjonktival goblet hücreleri ve kornea epitel hücreleri tarafından salgılanan müsenden oluşur. Üç katmandan herhangi birinin bozulması kuru göz hastalığına yol açar. Kuru göz hastalığında ROM ile ilgili mevcut literatür, öncelikle lakrimal ve meibomian bezlerinin işlev bozukluğuna odaklanmaktadır.¹⁶ Doğrudan yapısal hasara ek olarak, oksidatif stres gözyaşı salgısının nöral refleksi arkını bozabilir. Kornea ve konjonktiva, trigeminal gangliyonlardan çıkan duyu sinir uçları tarafından innerve edilir.¹⁷ Oküler yüzeydeki prooksidanlar, afferent duyu sinirinin miyelinine zarar vererek, gözyaşı bezine sinyal iletiminin azalmasına neden olur ve bu da gözyaşı salgısının azalmasına yol açar.¹⁸

Keratokonus: Keratokonus, dünya çapında yaklaşık 500 ila 2000 kişiden 1'ini etkileyen korneal ektazidir.¹⁹ Keratokonus, merkezi korneanın öne doğru bombeleşmesine, şiddetli astigmatizmanın gelişmesine ve görme kusurlarına yol açan kornea stromasının incilmesi ile karakterizedir. Patofizyoloji açısından, artan kanıtlar oksidatif stresin keratokonusun altta yatan etiolojisinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^{20,21} Yüksek lipid peroksidasyonu, Malondialdehit (MDA) seviyeleri, reaktif oksijen ve nitrojen türleri ve daha düşük toplam antioksidan kapasitesinin tümü keratokonus ile ilişkilendirilmiştir.²⁰ IL-6, TNF- α ve matris metalloproteinaz (MMP)-9 dahil olmak üzere yüksek proinflatuar faktörler, keratokonus

hastalarının gözyaşında tespit edilmekle birlikte daha yüksek seviyeler, artan keratokonus hastalığının şiddeti ile ilişkilidir.²²

KATARAKTTA OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, yaşlılık kataraktı da dahil olmak üzere vücutta yaşa bağlı süreçlerde önemli bir faktör olarak kabul edilir. ROM üretimi ve endojen antioksidanların azalması katarakt oluşumuna katkıda bulunur.²³ Kristalin lens, radyasyon ve diğer kaynaklardan sürekli olarak oksidatif strese maruz kalır ve bu durum kristal proteinlere, lipidlere, polisakkaritlere ve nükleik asitlere zarar verebilir. Oksidatif stres önemli bir patojenik mekanizmadır ve lensteki antioksidan kapasitesindeki azalma senil katarakt oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.²⁴ Hem lensteki oksidatif basınçtaki bir artış hem de ROM'u çıkarma yeteneğindeki bir azalma lens opasifikasyonuna yol açar.²⁵

Serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonu, katarakt oluşumuna yol açan ilk mekanizmadır. Perokside lipidler, hücre zarlarının geçirgenliğini etkileyebilir ve hücrelerin iç bileşimini, konfigürasyonunu daha da değiştirebilir, bu da protein fonksiyonunun kaybına neden olarak sonunda katarakt oluşumuna yol açabilir.^{26,27}

RETİNA

Görsel olarak uyarılmış potansiyel sinyalleri oluşturmak ve iletmek için, retinanın yüksek metabolik hızını sürdürmesi gerekir; böylece mitokondride büyük miktarda ROM üretilir. Bu nedenle, retinal hücreler diğer dokulardan daha yüksek oksidatif basınca sahiptir. Retina pigment epiteli (RPE) hücreleri, retinanın normal işlevini sürdürür. RPE hücrelerinde ki oksidatif stres, parainflamasyonu²⁸, otofajik hücre ölümünü²⁹ ve apoptozu³⁰ indükleyebilir.

Senil Maküla Dejenerasyonu (SMD): Retina, ultraviyole (UV) ışığa sürekli maruz kalmaktan kaynaklanan fotokimyasal hasara karşı oldukça hassastır, ancak kısa dalga boylu radyasyon ve mavi ışık retina

pigment epitelinde önemli oksidatif strese neden olmasına rağmen, UV ışığına maruz kalma ile SMD arasındaki ilişki net değildir.³¹ SMD patogenezinde ROM'un neden olduğu hücre hasarı ile oksidatif stresli ilişkilendiren birkaç rapor vardır. Janick-Papis ve ark, oksidatif stresin SMD'nin patogenezinde önemli bir faktör olduğunu vurgulamıştır. Hücrelerde demir iyonlarının birikmesi, güneş ışığına maruz kalma ve tütün dumanının bir sonucu olarak hücreler ROM'a maruz kalabileceğini bildirmişlerdir.³²

Klein ve ark, kataraktın; erken SMD insidansı, yumuşak belirsiz drusen, artmış retinal pigmentasyon ve SMD'nin ilerlemesi ile ilişkili olduğunu, katarakt oksidatif stres ile ilişkilendirildiğinden, SMD ile ilişkisi aynı etiyojolojiye işaret edebileceğini düşünmüşlerdir.³³

Diyabetik Retinopati: Diyabet, çeşitli diyabetik komplikasyonların patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülen artmış oksidatif stresten sorumlu tutulmuştur, ancak hipergliseminin neden olduğu oksidatif stresin kaynağı net değildir.³⁴ Süperoksit seviyeleri, diyabetik sıçanların retinasında ve yüksek glikoz ortamında inkübe edilen retinal hücrelerde yükselir³⁵ ve diyabetik sıçanların retinasında hidrojen peroksit içeriği artar.³⁶ ROM'un neden olduğu hasarın sonuçları olan membran lipid peroksidasyonu ve DNA'da oksidatif hasar (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, 8-OHdG ile gösterilir), diyabet hastalarında retinada yükselir.³⁷

Proliferatif Vitreoretinopati: Proliferatif Vitreoretinopati hastalarının vitreusunda serbest radikal oluşumunda artış ve antioksidan aktivitede (Süperoksit Dismutaz (SOD) ve Katalaz seviyeleri) azalma gözlenmiştir.³⁸

GLOKOM

Glokoma, optik sinir hasarının ve müteakip ganglion hücre kaybının temel özellik olduğu bir optik nöropati olarak yaklaşırsa,

oksidatif stres, hastalığın başlaması ve ilerlemesi resmine kolaylıkla dahil edilebilir. Glokomda retina ganglion hücre ölümünün, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve etkileri ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁹ Artan göz içi basıncının neden olduğu aksonal hasar ve sonuçta ganglion hücre apoptozu, daha sonra hasar görmemiş ganglion hücrelerinin ölümüne katkıda bulunabilen reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olur. SOD ve katalaz gibi reaktif oksijen türleri temizleyicilerin etkisi altında azalmış apoptozu gösteren deneyler, oksidatif stresin apoptoz yoluyla hücre kaybında çok önemli olmasa da önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Reaktif oksijen türleri aynı zamanda glial hücre disfonksiyonuna ve ayrıca antijen sunumunun uyarılmasına yol açan hücre sinyal molekülleri olarak işlev görebilir.⁴⁰

SONUÇ

Laboratuvar ve epidemiyolojik bulgular, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresin oküler hastalıklar için ciddi etkileri olduğunu göstermektedir. Göz sağlığı uzmanlarının, hastalarını uygun şekilde eğitebilmeleri için göz hastalıklarının patogenezinde oksidanların ve oksidatif stresin rolünün farkında olmaları önemlidir. Ayrıca, diyet alımı ve takviyesi ile ilgili olarak müşterilerine uygun şekilde tavsiyede bulunabilmeleri için çeşitli diyet ve ek antioksidan kaynakları hakkında bilgi sahibi olmalıdırlar. Sigara, serbest radikallerin ve oksidatif stresin önemli bir kaynağı olarak kabul edildiğinden, göz doktorlarının, ilişkili hastalıkların yükünü azaltmak için hastalarına sigara içmemelerini önermeleri de önemlidir.

KAYNAKÇA

1. Harman D. Aging: A Theory on Free Radical Radiation Chemistry. *J Gerontol.* 1956;11:298-300.
2. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol.* 2012;22(17):R741-R752. doi:10.1016/j.cub.2012.07.024
3. Shu DY, Chaudhary S, Cho KS, et al. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases: A Balancing Act. *Metabolites.* 2023;13(2). doi:10.3390/metabo13020187
4. Fuentes-León F, Peres de Oliveira A, Quintero-Ruiz N, et al. DNA Damage Induced by Late Spring Sunlight in Antarctica. *Photochem Photobiol.* 2020;96(6):1215-1220. doi:10.1111/php.13307
5. Park S II, Jang YP. The Protective Effect of Brown-, Gray-, and Blue-Tinted Lenses against Blue LED Light-Induced Cell Death in A2E-Laden Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Ophthalmic Res.* 2017;57(2):118-124. doi:10.1159/000452174
6. Masuda T, Shimazawa M, Hara H. Retinal Diseases Associated with Oxidative Stress and the Effects of a Free Radical Scavenger (Edaravone). *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/9208489
7. D.X.Zhang and D.D.Gutterman. "Mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling in endothelial cells,." *Am J Physiol Circ Physiol.* 2007;292(H2023–H2031,):5.
8. Nowak A, Pawliczak R. Cigarette smoking and oxidative stress. *Alergol Pol - Polish J Allergol.* 2022;9(2):89-98. doi:10.5114/pja.2022.116285
9. Morgan JIW, Hunter JJ, Merigan WH, Williams DR. The reduction of retinal autofluorescence caused by light exposure. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(12):6015-6022. doi:10.1167/iovs.09-3643
10. Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:17-19. doi:10.1155/2016/5698931
11. Querques G, Delle Noci N. Proinflammatory cytokines and angiogenic and antiangiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and Eales' disease (ED). *Retina.* 2009;29(1):817-824.
12. Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F, et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(2):98-103. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02292.x
13. Jonas JB, Tao Y, Neumaier M, Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humour of eyes with exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(5):381-388. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02414.x

14. Hassell JR, Birk DE. The molecular basis of corneal transparency. *Exp Eye Res.* 2010;91(3):326-335. doi:10.1016/j.exer.2010.06.021
15. Seen S, Tong L. Dry eye disease and oxidative stress. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(4):e412-e420. doi:10.1111/aos.13526
16. Uchino Y, Kawakita T, Miyazawa M, et al. Oxidative Stress Induced Inflammation Initiates Functional Decline of Tear Production. *PLoS One.* 2012;7(10). doi:10.1371/journal.pone.0045805
17. Rocha EM, Alves M, Rios JD, Dartt DA. The aging lacrimal gland: Changes in structure and function. *Ocul Surf.* 2008;6(4):162-174. doi:10.1016/S1542-0124(12)70177-5
18. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Executive summary. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1922-1929. doi:10.1167/iovs.10-6997a
19. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2020;39(2):263. doi:10.1097/ICO.0000000000002150
20. Navel V, Malecaze J, Pereira B, et al. Oxidative and antioxidative stress markers in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(6):e777-e794. doi:10.1111/aos.14714
21. Arnal E, Peris-Martínez C, Menezo JL, Johnsen-Soriano S, Romero FJ. Oxidative stress in keratoconus? *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):8592-8597. doi:10.1167/iovs.11-7732
22. Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology.* 2005;112(4):654-659. doi:10.1016/j.ophtha.2004.11.050
23. Ho MC, Peng YJ, Chen SJ, Chiou SH. Senile cataracts and oxidative stress. *J Clin Gerontol Geriatr.* 2010;1(1):17-21. doi:10.1016/j.jcgg.2010.10.006
24. Zoric L, Elek-Vlajic S, Jovanovic M, et al. Oxidative stress intensity in lens and aqueous depending on age-related cataract type and brunescense. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(5):669-674. doi:10.1177/112067210801800501
25. Spector A. Review: Oxidative stress and disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000;16(2):193-201. doi:10.1089/jop.2000.16.193
26. Kusic B, Miric D, Zoric L, Ilic A, Dragojevic I. Antioxidant capacity of lenses with age-related cataract. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/467130
27. Miric DJ, Kusic BM, Zoric LD, Miric BM, Mirkovic M, Mitic R. Influence of cataract maturity on aqueous humor lipid peroxidation markers and antioxidant enzymes. *Eye.* 2014;28(1):72-77. doi:10.1038/eye.2013.207

28. Lin T, Walker GB, Kurji K, et al. Parainflammation associated with advanced glycation endproduct stimulation of RPE in vitro: Implications for age-related degenerative diseases of the eye. *Cytokine*. 2013;62(3):369-381. doi:10.1016/j.cyto.2013.03.027
29. Sheu SJ, Chen JL, Bee YS, Lin SH, Shu CW. ERBB2-modulated ATG4B and autophagic cell death in human ARPE19 during oxidative stress. *PLoS One*. 2019;14(3):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0213932
30. Park C, Lee H, Hong SH, et al. *Protective Effect of Diphlorethohydroxycarmalol against Oxidative Stress-Induced DNA Damage and Apoptosis in Retinal Pigment Epithelial Cells*. Vol 38. Taylor & Francis; 2019. doi:10.1080/15569527.2019.1613425
31. Chalam K V., Khetpal V, Rusovici R, Balaiya S. A review: Role of ultraviolet radiation in age-related macular degeneration. *Eye Contact Lens*. 2011;37(4):225-232. doi:10.1097/ICL.0b013e31821fbd3e
32. Janik-Papis K, Ulińska M, Krzyżabowska A, Stockżyńska E, Borucka A, Woźniak K, Małgorzata Z, Szaflik JP BJ. Role of oxidative mechanisms in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Klin Ocz*. 2009;111:168-173.
33. Klein R, Klein BEK, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(11):1551-1558. doi:10.1001/archophth.120.11.1551
34. Feldman EL. Oxidative stress and diabetic neuropathy: A new understanding of an old problem. *J Clin Invest*. 2003;111(4):431-433. doi:10.1172/JCI200317863
35. Cui Y, Xu X, Bi H, et al. Expression modification of uncoupling proteins and MnSOD in retinal endothelial cells and pericytes induced by high glucose: The role of reactive oxygen species in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*. 2006;83(4):807-816. doi:10.1016/j.exer.2006.03.024
36. Al-Shabraway M, Bartoli M, El-Remessy AB, et al. Inhibition of NAD(P)H oxidase activity blocks vascular endothelial growth factor overexpression and neovascularization during ischemic retinopathy. *Am J Pathol*. 2005;167(2):599-607. doi:10.1016/S0002-9440(10)63001-5
37. Kowluru RA, Koppolu P. Termination of experimental galactosemia in rats, and progression of retinal metabolic abnormalities. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(10):3287-3291.
38. Verdejo C, Marco P. Lipid peroxidation In proliferative vitreoretinopathy. 1998;(August):183-188.

39. Moreno MC, Campanelli J, Sande P, Sáenz DA, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. *Free Radic Biol Med.* 2004;37(6):803-812. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.001
40. Tezel G, Li LY, Patil R V., Wax MB. TNF- α and TNF- α receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(8):1787-1794.

BÖLÜM 6

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA OKSİDATİF STRES

Dr. Öğretim Üyesi Mehmet ALKANAT¹

¹ Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Giresun, Türkiye.
mehmet.alkanat@giresun.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-8079-3749

GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar sinir sisteminde ilerleyici tipte hücre ölümlerine sebebiyet veren hastalıklardır. Bu hastalıklardan Alzheimer, Parkinson, Huntington hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ilk akla gelenlerdir. Nörodejeneratif hastalıklar genellikle ilerleyicidir, uzun süreli sağlık sorunlarına veya sonuç olarak ölüme yol açarlar. Alzheimer ve Parkinson hastalığının 40 yaş altında nadiren görülmesi Nörodejeneratif hastalıkların yaşlanma sürecinin de bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte amiyotrofik lateral skleroz ve Huntington hastalığı ise erken yaşta ortaya çıkan nörodejeneratif hastalıklardır. Yaşlılık nörodejeneratif hastalıklarda önemli bir etken olmasının yanında diğer faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir [1].

Nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde rol alan potansiyel mekanizmalar;

1. Anormal protein dinamikleri olarak adlandırılan; proteinlerin hatalı katlanması, kusurlu protein yıkımı ve birikimi
2. Oksidatif stres (OS) ve serbest radikallerin/reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu;
3. Mitokondriyal işlev bozuklukları;
4. Nöronal Golgi aparatının (GA'lar) parçalanması;
5. Hücresel/aksonal taşımanın bozulması;
6. Moleküler şaperonların mutasyonları;
7. Nörotrofinlerin işlev bozuklukları
8. “Nöroinflamatuvar”/nöroimmünite düzensizlikleri olarak maddelendirilebilir.

Nörodejeneratif hastalıkların çoğunun bilinen bir tedavisi yoktur ve tedavi tipik olarak semptomları yönetmeye ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeye odaklanılır. Bu hastalıkların nedenleri ve potansiyel tedavilerine yönelik araştırmalar halen devam etmekte ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya veya durdurmaya yardımcı olacak yeni tedaviler ve yaklaşımlar geliştirilmektedir.

Organizmada serbest radikaller ile bunlara karşı antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasına oksidatif stres adı verilir. Reaktif oksijen türevleri mitokondride normal metabolizma faaliyeti sonucu veya yaşlanma,

radyasyon inflamasyon, iskemi, yüksek oksijen basıncı ve kimyasal ajanlara bağlı olarak üretilebilirler. Yüksek derecede reaktif ürünlerdir. Başta kanser olmak üzere kardiyovasküler, inflamatuvar ve nörolojik birçok hastalığa sebep olabilirler.

Nörodejeneratif hastalıkların patogenezi oluşturarak sinir hücrelerinin işlev bozukluğu veya ölümü oksidatif stresin dahil olduğu karmaşık bir süreçtir. Bu bölümde oksidatif stres ve serbest radikallerin nörodejeneratif hastalıkların oluşumundaki potansiyel mekanizmaları tartışılacaktır.

Serbest radikaller, en dış yörüngesinde en az bir eşleşmemiş elektrona sahip moleküllerdir; eşleşmemiş elektron varlığı nedeniyle oldukça reaktiftirler. Oksijen içeren herhangi bir serbest radikal, reaktif oksijen türü (ROS) olarak adlandırılır [1, 2]. Serbest radikaller kararlı forma geçebilmek için elektron alan veya veren gruplarla etkileşime geçerek zincirleme olarak serbest radikal üretimine sebep olabilir. Bu ROS ürünleri hücrenin protein, lipid, şeker ve genetik unsurlarına zarar verebilir. Bilinen en yaygın hücre serbest radikaller hidroksil (OH^\bullet), süperoksit (O_2^\bullet), nitrik oksit (NO^\bullet), nitrojen dioksit (NO_2^\bullet), peroksil (ROO^\bullet) lipid peroksildir (LOO^\bullet). Hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), hipokloröz asit (HOCl), nitroz asit (HNO_2), peroksinitrit (ONOO^-), dinitrojen trioksit (N_2O_3), lipid peroksit (LOOH) gibi moleküllerdir [5]. Oksijenle güçlendirilmiş ortama maruz kalan hücreler sürekli olarak oksijensiz radikaller üretir [6]. ROS enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlarla üretilebilir. Serbest radikaller üreten enzimatik reaksiyonlar arasında mitokondriyal solunum zinciri, fagositoz, prostaglandin sentezi ve sitokrom P450 sistemi sayılabilir [7]. Örneğin, süperoksit radikali, 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz oksidaz, ksantin oksidaz, peroksidazlar gibi birkaç hücre oksidaz sistemi aracılığıyla üretilirken, ROS'lar oksijenin organik bileşiklerle enzimatik olmayan reaksiyonlarından ve ayrıca iyonize radyasyonlarla da üretilebilir. Oksidatif stres, ROS üretimi ile biyolojik sistemin reaktif ara maddeleri detoksifiye etme yeteneği arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkar [1].

Oksidatif stresin nörodejeneratif hastalıklardaki rolü

Oksidatif stres, başta Alzheimer hastalığı (AH), olma üzere Parkinson hastalığı (PH) ve diğer nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesinde rol oynar. Sinir dokunun diğer dokulardan en belirgin özelliği yüksek oksijen kullanımı

ve diğer dokulara nazaran düşük antioksidan kapasitesi ve hücresel/doku tamir yeteneğinin diğer dokulardan düşük oluşudur [3]. Ayrıca yağ tabakası ve hücre zarının lipid bilayer tabakası doymamış lipitler yönünden zengindir. Bu dokular oksidatif modifikasyona özellikle duyarlıdır ve lipit peroksidasyonu, oksidatif stresin hassas bir belirteçidir [1, 3-5]. Lipit peroksidasyonu, linoleik asit ve araşidonik asit gibi doymamış yağ asitlerinin çift bağına radikallerin saldırarak zincirleme reaksiyonunu başlatan oldukça reaktif lipit peroksi radikalleri üretmesinin sonucudur. Zincirleme reaksiyon, 4-hidroksi 2,3-nonenal (HNE), akrolein, malondialdehit ve F2-izoprostanları içeren parçalanma ürünlerinin oluşumuna yol açar. AH'de [6] ve PH'de [7] beyin dokusunda yüksek HNE seviyeleri gözlenirken, ALS hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış HNE gözlemlenmiştir [8]. Akrolein, tiyobarbitürik asit-reaktif maddeler (en yaygın substratı malondialdehit olan TBAR'lar) ve F2-izoprostanların tümü, aynı yaştaki kontrollere göre AH'li beyinlerde arttığı gösterilmiştir [9]. Malondialdehit, Parkinson hastalarının beyinlerinde yükselirken [7], ALS hastalarının plazmasında artmış TBAR'lar gözlenmiştir [2].

Oksidatif stres ile ilgili önemli biyolojik değişiklikler, sadece beyin dokusunda değil, aynı zamanda AH'li bireylerinin periferik dokularında da bulunmuştur [3]. Bu moleküllerden yine HNE, AH hastalarının BOS ve plazmasında yüksek bulunmuştur. AH bireylerinin BOS'unda, plazmasında ve idrarında yüksek F2-izoprostan seviyeleri ve plazma, idrar ve BOS'ta daha yüksek spesifik bir izoprostan, 12-iso-iPF2 α -VI seviyeleri gözlenmiştir [3, 10]. Ailesel Alzheimer hastalarının fibroblast ve lenfoblastlarında kontrol grubundaki bireylere kıyasla lipoperoksidasyon ürünleri, malondialdehit (MDA) ve 4-HNE'de belirgin bir artış bulunmuştur [5]. Diğer çalışmalar, kontrol göre AH'larında plazmasında toplam oksitlenmiş protein düzeylerinin arttığını bildirmiştir [11]. Mecocci ve ark. kontrol grubuna göre AH'de önemli ölçüde daha düşük bir antioksidan plazma seviyesinin yanı sıra, DNA'da oksitlenmiş pürin 8-hidroksi-2-deoksiguanozinin (8-OHdG) daha yüksek bir lenfosit konsantrasyonu gözlemlenmiştir [12]. Bu bulgular AH hastalarının lökositlerinde ve hem AH hem de hafif bilişsel bozukluğa sahip bireylerde oksitlenmiş pürinler ve pirimidinlerin saptanmasıyla doğrulanmıştır [12, 13]. Ayrıca antioksidanların periferik düzeyleri ve aktiviteleri hafif bilişsel bozukluk ve AH hastalarında kontrollere göre benzer şekilde daha düşük bulunmuştur [12, 14].

Periferik dokulardaki oksidatif hasarın biyobelirteç seviyelerini değerlendirildiği PH, ALS ve Friedreich ataksisi gibi diğer nörodejeneratif hastalıklar incelenmiş, Parkinson hastalarının serum, plazma ve BOS'larında artmış MDA konsantrasyonu bildirilmiştir [15]. Başka bir çalışma da, artmış lipid peroksidasyonunun bir işareti olarak PH'de yüksek plazma TBARS'ı göstermiştir [16]. Buhmann ve ark. kontrol grubuna göre Parkinson hastalarının plazma ve BOS'larında yüksek seviyelerde lipoprotein oksidasyonu gözlemlemiştir [17]. Ayrıca, Parkinson hastalarının izole trombositlerinde hidroksil radikal oluşumunun bir indeksi olan dihidroksibenzoat düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve kontrol grubuna göre Parkinson hastalarının serum ve BOS'larında yüksek 8-OHdG/8-OHG seviyeleri bulunmuştur [18].

Hafif bilişsel bozukluk, hafıza kaybına karşın genel işlev ve bilinç kaybının olmadığı normal yaşlanma süreci ile AH arasında sınıflandırılabilir bir bozukluktur. AH'nin ilerleyişinde normalden demansa evrimin 4 yıl içinde %50 olasılıkla gerçekleştiği gösterilmiş [19]. AH'ye yol açabilen nörodejeneratif sürecin çok erken bir aşaması olduğu düşünülen hafif bilişsel bozukluk hastalarının sağlıklı bireylere göre yüksek oksidatif DNA hasarı seviyelerine sahip olması, oksidatif hasarın nörodejeneratif hastalıkların başlangıcından itibaren önemli rol oynayabileceğini göstermiştir [19, 20].

ROS'lar oksidatif stres sonucu hücrelerde DNA, protein, lipid, karbonhidratlar gibi biyomoleküllerle etkileşime girmekte ve sonuçta meydana gelen oksidatif DNA hasarı mutajenite, karsinojenite ve yaşlanmaya yol açmaktadır [5]. Oksidatif stres DNA üzerindeki; baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA protein çapraz bağlanması gibi hasarlara yol açar [21]. Nörotoksik peptit A β 'nin lipid peroksidasyonunu indükleyerek AH'da oksidatif hasara katkıda bulunduğu, bunun da mitokondriyal ve hücre iskeletini bozucu etkisi, ATP'nin tükenmesine ve nihai apoptoza yol açan reaktif oksijen türlerini ürettiği bilinmektedir. Kanıtlar, AH gelişiminin ilk aşamasında, A β birikimi gerçekte oksidatif stres neticesinde oluşan hiperfosforile tau tarafından nörofibriler yumak oluşumuna sebep olduğu ve nöronal hücrelerin oksidatif hasara uğramamak için bir kalkan olarak meydana geldiğini göstermektedir. Bununla birlikte, hastalığın ilerlemesi sırasında, her iki ajanın antioksidan aktivitesi pro-oksidana dönüşür. Bu

dönüşüm, reaktif türlerdeki artış ve temizleme mekanizmalarındaki azalmadan kaynaklanmaktadır [22].

Anormal protein dinamikleri

Birçok nörodejeneratif hastalığın ortak özelliği, anormal veya yanlış katlanmış proteinlerin birikimi, protofibril oluşumu, ubikuitin-proteazom sistemi disfonksiyonu, eksitotoksik hasar, oksidatif ve nitrozatif stres, mitokondriyal hasar, sinaptik disfonksiyon, değişen metal homeostazı ve aksonal ve dendritik taşımanın başarısızlığının yer aldığı görülmüştür. Butterfield, Alzheimer hastalarının beyinde oksidatif olarak modifiye edilmiş proteinleri spesifik olarak tanımlamak için proteomik kullanımı ile, hangi proteinlerin AH'de oksidasyondan daha fazla etkilendiğini ve böylece potansiyel nörodejenerasyon mekanizmalarına ilişkini anlamaya çalışmıştır. Bu çalışmalar, Ubikuitin Karboksil terminal Hidrolaz L-1 (UCH L-1) gibi enerji metabolizmasının, glutamat geri alımının ve hasarlı veya kümelenmiş proteinlerin proteazom yoluyla geri dönüşümü ile ilgili proteinlerin etkilendiğini göstermiştir [23]. UCH L-1, AH'de spesifik olarak oksidatif olarak modifiye edilir ve proteazomun aktivite kaybına ve hasarlı veya kümelenmiş proteinlerin birikimine yol açar. Bu tür proteinler, zar yapısı ve işlevinin sürdürülmesini ve dendritlerin yakın nöronlara yönlendirilmesinde sağlayan proteinlerdir. Bu hücrel işlevlerin azalmasına neden olan proteinlerin proteomiklerin kullanımı ile tanımlanması AH'nin patofizyolojisi ile tutarlı gözükmektedir. Bununla birlikte Ubikuitin-proteazom sistemi tarafından protein yıkımının bozulması, PH ve genel olarak nörodejenerasyonda da kritik bir role sahip olabilir. Mitokondriyal disfonksiyonun, artmış oksidatif stresin ve ubikuitin-proteazom sisteminin disfonksiyonunun PH'de alfa-sinüklein agregasyonu, Lewy cisimciği oluşumunda rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır [24]. Son yıllarda oksidatif modifikasyonların birikiminin bulunduğu biyomoleküller arasında RNA'nın önemi ve artan bir role sahip olduğu tespit edilmiştir. Hasara açık nöronlarda sitoplazmik RNA'nın oksidatif modifikasyonu, AH'nin patofizyolojisindeki önemi anlaşılmıştır. Bununla birlikte rRNA, redoks-aktif demir için bir bağlanma yeri sağladığı ve nörodejenerasyonu gösteren morfolojik değişikliğin ortaya çıkmasından önce AH'deki hassas nöronların sitoplazması içinde bir redoks merkezi olarak hizmet ettiği gösterilmiştir [25]. Klinik olarak da bunu doğrular biçimde, hafif kognitif

bozuklukta ve AH'li bireylerin çeşitli kortikal alanları ve serebellumunda gözlemlenmeyen ribozom fonksiyonunda önemli bir bozulma bulunmaktadır. Ribozom fonksiyonundaki bozulma, protein sentezinin azalması, azalan ribozomal RNA ve tRNA seviyeleri ve artan RNA oksidasyonu ile ilişkilidir. Protein sentezindeki bozuklukların AH'deki en erken nörokimyasal değişikliklerden biri olabileceği hipotezi, oksidatif stres tarafından indirekt olarak indüklenen protein sentezindeki değişikliklerin, AH'nin başlamasına ve gelişmesine yeni bir katkı olarak rol oynadığını düşündürmektedir [26].

Metallerin etkisi

Demir, bakır, krom, kobalt, vanadyum, kadmiyum, arsenik, nikel gibi metaller nörodejeneratif hastalıkların başlangıcında yer alan çevresel faktörler arasında kabul edilir. Alüminyum ve AH arasında doğrudan bir ilişki açıkça gösterilmemesine rağmen, Alüminyum'un AH ile ilişkili semptomları şiddetlendirebileceği ifade edilmiştir [27]. Bununla birlikte uzun süreli alüminyum maruziyeti, yaşlı sıçanların beyin dokularında, oksidatif stresin hücre yükünü artırabildiği ve ağırlaştırıcı bir faktör olarak nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu saptanmıştır. Bununla birlikte yaşlanmış merkezi sinir sistemi dokusunun alüminyum'un toksik etkilerine duyarlı olduğu da gösterilmiştir [28]. Çeşitli çalışmalar AH hastalarının beyinde çinko düzeylerinin arttığını göstermektedir. AH modeli oluşturulmuş deney hayvanlarında çinkonun sinaptik ve çinko taşıyan proteinlerdeki (ZnT) değişimlerinin, amiloid plaklarının birikimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. AH'nin ilerlemesinin erken dönemlerinde çinko homeostazının korunmasından sorumlu anahtar proteinlerden birindeki değişikliklere bağlı olarak çinko dengesinin bozulduğu, AH'de nöron dejenerasyonu ve amiloid birikimine neden olduğu göstermiştir. Hafif bilişsel bozukluğa sahip, erken ve geç evre AH'li deneklerin beyinde de çinko taşıyıcı protein-1'in (ZnT-1) deforme olduğu raporlanmıştır [29]. Smith ve arkadaşları AH beyinde 4-hidroksinonenal (HNE) seviyelerindeki artışın hücre içi çinko seviyelerinin artmasına yol açan ve çinko transportundan sorumlu proteinlerin etkilendiğini göstermiştir [30]. Schuessel ve ark. 3-4 ve 12-15 aylık iki farklı transgenik fare modelinde enzimatik antioksidan savunma sistemini (Cu/Zn-süperoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD)), glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz ve lipit peroksidasyon ürünleri malondialdehit ve 4-hidroksinonenal'i incelemiştir.

Buna göre bozulmuş Cu/Zn-SOD aktivitesinin Thy1-APP751(SL) transgenik farelerde oksidatif hasara katkıda bulunduğunu ifade etmiş, bu bulguların amiloid prekürsör proteininin artan beta-amiloidojenik yıkımına sebep olduğunu rapor etmiştir [31]. Mutasyonları ailesel amiyotrofik lateral skleroz ile bağlantılı ve önemli bir antioksidan enzim olan Cu,Zn-süperoksit dismutazın (SOD1), oksidatif hasarın ana hedefi olduğu ve α -sinüklein agregasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir [32]. Bu bulgular, AH, PH ve ALS'nin, çinko homeostazı değiştiğinde oksidatif stresin erken indüklenmesinden oluşan ortak veya örtüşen bir patojenik mekanizmayı/mekanizmaları paylaşabileceğini düşündürmektedir [32].

Hipoperfüzyon

AH'de oksidatif strese yol açan endojen bir faktör de hipoperfüzyondur. Vasküler hipoperfüzyonun oksidatif stresi indüklediği ve bu dengesizliğin sonucunun birincil hedef olarak mitokondri ile beyin enerji yetmezliği olduğu yaygın olarak kabul edilmiştir. Bu hasar, bilişsel bozulma ve AH'deki gibi beyin patolojisinin gelişimi olarak ortaya çıkan nöronal ölüme yol açar. AH'li hastaların beyninde enerji metabolizmasındaki bozulmanın olduğunu, Aliev ve ark., hipoperfüzyonun neden olduğu mitokondriyal yetmezliğin, reaktif oksijen türlerinin oluşumunda anahtar bir rol oynadığını, bunun da özellikle vasküler endotelyumda ve yüksek metabolik aktiviteye sahip seçici nöron popülasyonunda beyin hücre kompartmanlarında oksidatif hasara yol açtığını ifade etmiştir [33]. Bu bozulmanın da, AH'nin ilerlemesi sırasında nöronal dejenerasyona ve amiloid birikimine neden olan klasik AH patolojisinden önce meydana geldiği bulunmuştur [22, 33].

Mitokondriyal disfonksiyon

Mitokondri, hücrede metabolizma, redoks sinyalizasyonu, kalsiyum dengesi, hücre çoğalması, gelişme ve hücre ölümü gibi birçok kritik hücre fonksiyonlara sahiptir. Ancak, besinlerin oksidasyonu yoluyla üretilen iyon gradienti reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumuna sebep olur. Bunlar da oksidatif stres oluşturarak hücrelerde hasara ve çeşitli hastalıkların oluşumuna neden olur [21]. Hem yaşlanma hem de nörodejeneratif hastalıklarda mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif hasarın kritik bir rolü olduğu varsayılmıştır. Kanıtlar mitokondriyal DNA mutasyonlarındaki birikimin normal yaşlanmayı hızlandırdığını, nükleer DNA'da oksidatif hasara yol

açtığı ve gen transkripsiyonunu bozduğunu göstermiştir. İşlevsiz mitokondri, yüksek seviyelerde hidrojen peroksit salarak, redoks-aktif metaller ve oksidatif tepki elementleri arasında bir dizi etkileşimi oluşturmaktadır [4, 22]. Hatalı adenosin trifosfat (ATP) üretimi ve artan oksijen radikalleri, mitokondri bağımlı hücre ölümüne neden olabilir, çünkü hasarlı mitokondri, hücrenin enerji ihtiyacını karşılayamaz. AH patogeneğinde vasküler hipoperfüzyonun neden olduğu mitokondriyal bozulmanın rolü gösterilmiştir [34]. Ayrıca, mitokondride antioksidan enzim katalazın aşırı ekspresyonun sıçanların yaşam süresini artırdığını göstermiştir. Genetik ve transgenik fare modellerinde yapılan çalışmalarda ise mitokondriyal disfonksiyonun nörodejenerasyona yol açtığı ve AH, PH, HD, ALS, kalıtsal spastik parapleji ve serebellar dejenerasyonlarına sebep olduğu görülmüştür [22, 34].

Çevresel radyasyon

Çevresel iyonlaştırıcı radyasyonun neden olduğu oksidatif stresin AH'deki nörodejenerasyon üzerindeki rolünü Manton ve ark. araştırmış, Chelyabinsk kirlenmesi Semipalatinsk silah denemeleri sonrasında iyonize plütonyumun radyonüklidlerle eksojen bir ROS üreticisi olduğu bölgede yaşayan büyük popülasyonlarda gözlemlenmiştir [35].

Tedavi stratejileri ve Nükleer Faktör Eritroid 2 ilişkili Faktör yolu

Çalışmalardan antioksidan uygulamasının nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Hastalığın ilerlemesini geciktirmede etkinlik elde etmek için, aday antioksidanlar mümkün olduğu kadar erken, nöron kaybından önce uygulanmalıdır. Tedavi bilinen oksidatif stres patofizyolojisine göre uyarlanmalı, hastalığa dahil olan ROS tipi, üretim yeri ve hasarın durumu net olarak anlaşılmalıdır. Tedavide seçilen antioksidanın, merkezi sinir sistemi içinde terapötik seviyeye ulaşmak için sistemik uygulamadan sonra kan-beyin bariyerini aşması gerekir. Oksidatif stresin neden olduğu toksisiteye karşı hücrel koruma, iki tip antioksidan tarafından sağlanır: (a) redoks aktif, kısa ömürlü doğrudan etkili pro-oksidan etkiler oluşturan antioksidanlar ve (b) redoks aktif olan veya olmayan indirekt etkili antioksidanlar. İndirekt antioksidanlar, gen ekspresyonunu artırarak hücrel antioksidan kapasitenin artırılması yoluyla etki eder [36]. β -lössin ailesinin strese duyarlı önemli bir transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör Eritroid 2 ilişkili Faktör (Nrf2),

oksidatif ve reaktif türler gibi uyarılara yanıt olarak geniş çapta aktive olur. Nrf2'nin aktivasyonu, koruma sağlayan tüm bir gen dizisinin düzenlenmesine yol açar, sonuç olarak, bu yol, oksidatif stres ve nöro-enflamasyonun meydana geldiği nörodejeneratif hastalıklar için umut verici bir terapötik hedef olarak tanımlanmıştır [37]. Bu etki, serbest radikalleri etkisiz hale getiren veya serbest radikal tarafından başlatılan kimyasal reaksiyonları önleyen fizyolojik, biyokimyasal ve/veya hücresele süreçleri etkiler [38]. Nrf2'nin rolü birkaç nörodejeneratif bozuklukta araç olarak kabul edilmektedir [39]. Yapılan çalışmalar Nrf2 yolunun AH ve PH'de etkili bir tedavi yolu olduğunu göstermektedir [36, 38-40].

İşlevlerinin birçoğunu sürdürmek için yüksek metal iyon konsantrasyonlarına ihtiyaç duyan merkezi sinir sistem, oksidatif stresle başa çıkma konusunda zayıf bir kapasiteye sahiptir ve rejeneratif kapasitesi çok düşüktür. Nörodejeneratif hastalıklardan AH, PH ve ALS'de anahtar proteinlerle anormal redoks metal etkileşimlerini ve ardından nörodejenerasyona yol açan, oksidatif stresin indüklendiğini gösteren veriler ortaya çıkmaktadır. ROS'u hedefleyen antioksidanlar ve ROS oluşturan metal-protein etkileşimlerini hedefleyen MPAC'ler, (metal-protein azaltıcı bileşikler) ön klinik çalışmalarda umut vaat etmiştir. Oksidatif stresin bir sonucu olan eksitotoksisiteyi hedefleyen ilaçlar, artık her üç hastalık için de klinik kullanımda fayda sağlamaktadır.

KAYNAKÇA

1. Barnham, K.J., C.L. Masters, and A.I. Bush, *Neurodegenerative diseases and oxidative stress*. Nature Reviews Drug Discovery, 2004. **3**(3): p. 205-214.
2. Sayre, L.M., M.A. Smith, and G. Perry, *Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease*. Curr Med Chem, 2001. **8**(7): p. 721-38.
3. McGrath, L.T., et al., *Increased oxidative stress in Alzheimer's disease as assessed with 4-hydroxynonenal but not malondialdehyde*. Qjm, 2001. **94**(9): p. 485-90.
4. Moreira, P.I., et al., *Oxidative stress: the old enemy in Alzheimer's disease pathophysiology*. Curr Alzheimer Res, 2005. **2**(4): p. 403-8.
5. Zawia, N.H., D.K. Lahiri, and F. Cardozo-Pelaez, *Epigenetics, oxidative stress, and Alzheimer disease*. Free Radic Biol Med, 2009. **46**(9): p. 1241-9.
6. Selley, M.L., D.R. Close, and S.E. Stern, *The effect of increased concentrations of homocysteine on the concentration of (E)-4-hydroxy-2-nonenal in the plasma and cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2002. **23**(3): p. 383-8.
7. Dexter, D.T., et al., *Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease*. J Neurochem, 1989. **52**(2): p. 381-9.
8. Pedersen, W.A., et al., *Protein modification by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in the spinal cords of amyotrophic lateral sclerosis patients*. Ann Neurol, 1998. **44**(5): p. 819-24.
9. Arlt, S., U. Beisiegel, and A. Kontush, *Lipid peroxidation in neurodegeneration: new insights into Alzheimer's disease*. Curr Opin Lipidol, 2002. **13**(3): p. 289-94.
10. Tuppo, E.E., et al., *Sign of lipid peroxidation as measured in the urine of patients with probable Alzheimer's disease*. Brain Res Bull, 2001. **54**(5): p. 565-8.
11. Choi, J., et al., *Identification of oxidized plasma proteins in Alzheimer's disease*. Biochem Biophys Res Commun, 2002. **293**(5): p. 1566-70.
12. Mecocci, P., et al., *Lymphocyte oxidative DNA damage and plasma antioxidants in Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2002. **59**(5): p. 794-8.
13. Mórocz, M., et al., *Elevated levels of oxidative DNA damage in lymphocytes from patients with Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2002. **23**(1): p. 47-53.
14. Rinaldi, P., et al., *Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(7): p. 915-9.
15. Ilic, T.V., et al., *Oxidative stress indicators are elevated in de novo Parkinson's disease patients*. Funct Neurol, 1999. **14**(3): p. 141-7.
16. Serra, J.A., et al., *Parkinson's disease is associated with oxidative stress: comparison of peripheral antioxidant profiles in living Parkinson's, Alzheimer's*

- and vascular dementia patients.* J Neural Transm (Vienna), 2001. **108**(10): p. 1135-48.
17. Buhmann, C., et al., *Plasma and CSF markers of oxidative stress are increased in Parkinson's disease and influenced by antiparkinsonian medication.* Neurobiol Dis, 2004. **15**(1): p. 160-70.
 18. Kikuchi, A., et al., *Systemic increase of oxidative nucleic acid damage in Parkinson's disease and multiple system atrophy.* Neurobiol Dis, 2002. **9**(2): p. 244-8.
 19. Knopman, D.S. and R.C. Petersen, *Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective.* Mayo Clin Proc, 2014. **89**(10): p. 1452-9.
 20. Wang, J., W.R. Markesbery, and M.A. Lovell, *Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in mild cognitive impairment.* J Neurochem, 2006. **96**(3): p. 825-32.
 21. Aslan, S.N. and B. Karahalil, *Oksidatif stres ve Parkinson Hastalığı.* Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 2019. **43**(1): p. 94-116.
 22. Moreira, P.I., et al., *Oxidative damage and Alzheimer's disease: are antioxidant therapies useful?* Drug News Perspect, 2005. **18**(1): p. 13-9.
 23. Butterfield, D.A., *Proteomics: a new approach to investigate oxidative stress in Alzheimer's disease brain.* Brain Res, 2004. **1000**(1-2): p. 1-7.
 24. Zhang, J. and D.R. Goodlett, *Proteomic approach to studying Parkinson's disease.* Mol Neurobiol, 2004. **29**(3): p. 271-88.
 25. Honda, K., et al., *Ribosomal RNA in Alzheimer Disease Is Oxidized by Bound Redox-active Iron*.* Journal of Biological Chemistry, 2005. **280**(22): p. 20978-20986.
 26. Ding, Q., et al., *Ribosome dysfunction is an early event in Alzheimer's disease.* J Neurosci, 2005. **25**(40): p. 9171-5.
 27. Campbell, A., *The potential role of aluminium in Alzheimer's disease.* Nephrol Dial Transplant, 2002. **17 Suppl 2**: p. 17-20.
 28. Fattoretti, P., et al., *The effect of chronic aluminum(III) administration on the nervous system of aged rats: clues to understand its suggested role in Alzheimer's disease.* J Alzheimers Dis, 2003. **5**(6): p. 437-44.
 29. Lovell, M.A., et al., *Alterations in zinc transporter protein-1 (ZnT-1) in the brain of subjects with mild cognitive impairment, early, and late-stage Alzheimer's disease.* Neurotox Res, 2005. **7**(4): p. 265-71.
 30. Smith, J.L., S. Xiong, and M.A. Lovell, *4-Hydroxynonenal disrupts zinc export in primary rat cortical cells.* Neurotoxicology, 2006. **27**(1): p. 1-5.

31. Schuessel, K., et al., *Impaired Cu/Zn-SOD activity contributes to increased oxidative damage in APP transgenic mice*. Neurobiol Dis, 2005. **18**(1): p. 89-99.
32. Kim, K.S., et al., *Aggregation of alpha-synuclein induced by the Cu,Zn-superoxide dismutase and hydrogen peroxide system*. Free Radic Biol Med, 2002. **32**(6): p. 544-50.
33. Aliev, G., et al., *Mitochondria as a primary target for vascular hypoperfusion and oxidative stress in Alzheimer's disease*. Mitochondrion, 2004. **4**(5-6): p. 649-63.
34. Zhu, X., et al., *Mitochondrial failures in Alzheimer's disease*. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2004. **19**(6): p. 345-52.
35. Manton, K.G., S. Volovik, and A. Kulminski, *ROS effects on neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders: on environmental stresses of ionizing radiation*. Curr Alzheimer Res, 2004. **1**(4): p. 277-93.
36. Jung, K.A. and M.K. Kwak, *The Nrf2 system as a potential target for the development of indirect antioxidants*. Molecules, 2010. **15**(10): p. 7266-91.
37. Epifano, F., et al., *Natural coumarins as a novel class of neuroprotective agents*. Mini Rev Med Chem, 2009. **9**(11): p. 1262-71.
38. Singh, S., et al., *Nrf2-ARE stress response mechanism: a control point in oxidative stress-mediated dysfunctions and chronic inflammatory diseases*. Free Radic Res, 2010. **44**(11): p. 1267-88.
39. Ramsey, C.P., et al., *Expression of Nrf2 in neurodegenerative diseases*. J Neuropathol Exp Neurol, 2007. **66**(1): p. 75-85.
40. Calkins, M.J., et al., *The Nrf2/ARE pathway as a potential therapeutic target in neurodegenerative disease*. Antioxid Redox Signal, 2009. **11**(3): p. 497-508.

BÖLÜM 7

İYONLAŞTIRICI RADYASYONA BAĞLI EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Prof. Dr. Alptekin TOSUN ¹

¹ Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı Giresun, Türkiye.
alptekin.tosun@giresun.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-1783-9171

GİRİŞ

İyonlaştırıcı radyasyon, bir ortamda bulunan atomun yörüngesindeki elektronları sökerek pozitif iyonlar oluşturabilecek kadar enerji içeren radyasyona verilen terimdir. İyonlaşma süreci, iyonlaştırıcı radyasyonun enerjilerini madde içinde dağıttığı ve dolayısıyla biyomoleküler hasara neden olduğu eylemdir. Çoğu ultraviyole dalga boyları, görünür ışık, kızılötesi, mikrodalga ve radyodalgaları gibi elektromanyetik dalgalar iyonlaştırıcı değildir; ultrasonda kullanılan ses dalgası ise elektromanyetik dalga değil, mekaniktir (1). **(Tablo1)**

Tablo1: İyonize olan ve olmayan radyasyon çeşitleri

Radyasyon Çeşitleri		
İyonizan		Noniyonizan
Dalga Tipi	Parçacık Tipi	Dalga Tipi
Gama ışını	Alfa ışını	Radyo dalgası
X-ışını	Beta ışını	Mikrodalga
Morötesi ışınlar (ultraviyole)	Elektronlar	Görünür ışık
		Kızılötesi ışın

İyonlaştırıcı radyasyon, bir ortamda bulunan atomun yörüngesindeki elektronları sökerek pozitif iyonlar oluşturabilecek kadar enerji içeren radyasyona verilen terimdir. İyonlaşma süreci, iyonlaştırıcı radyasyonun enerjilerini madde içinde dağıttığı ve dolayısıyla biyomoleküler hasara neden olduğu eylemdir. Çoğu ultraviyole dalga boyları, görünür ışık, kızılötesi, mikrodalga ve radyodalgaları gibi elektromanyetik dalgalar iyonlaştırıcı değildir; ultrasonda kullanılan ses dalgası ise elektromanyetik dalga değil, mekaniktir (1).

Canlı organizmanın en küçük birimi hücre olup büyük kısmı sudan oluşmaktadır. Hücre zarı ile çevrili su ortamında enzim, protein, RNA ve DNA kompleksi ile mitokondri ve ribozom gibi organeller yer almaktadır. İyonlaştırıcı radyasyon dokuya enerjiiyi 3 şekilde aktarır: iyonizasyon, eksitasyon ve termal ısınma. Hücre içerisinde yer alan makromoleküllere ve su moleküllerine doğrudan ve dolaylı olarak iki şekilde etki eder (2).

RADYASYONUN ORGANİZMAYA ETKİSİ

Doğrudan etki, radyoaktif bozunmadan kaynaklanan yüklü parçacıklar olan alfa ve beta parçacıklarını içerir. Pozitronlar gibi yeterli kinetik enerjiye sahip herhangi bir atom veya atom altı parçacık iyonlaştırıcı olabilir. Doğrudan etki makromoleküllerde görülür ve makromolekülün yapısı değişir. Değişen makromolekül enzim gibi çok sayıda benzeri olan molekül ise sağlam kalanlar hücre fonksiyonunu devam ettirir. DNA gibi makromoleküller ise hücre içerisinde fazla değildir ve burada oluşan değişiklik doğrudan hücre yapısını etkiler. Kromozom yapısında olan ve genetik geçişten sorumlu DNA'da oluşan değişiklikler şiddetine göre genetik mutasyona veya hücre ölümüne neden olur. Dolaylı etki, yüksüz parçacıkları içerir; X-ışınları ve gama radyasyonu, dolaylı iyonlaştırıcı radyasyon etkisine yol açmaktadır. Bazen ultraviyole ışınlar iyonlaşmaya neden olacak kadar enerjik olabilir. Elektromanyetik radyasyonla ilişkili iyonlaşmanın çoğu, Compton ve fotoelektrik etkiler tarafından oluşturulan ikincil elektronlar yoluyla oluşmaktadır. Nötronlar ayrıca hidrojen çekirdekleri ile etkileşimleri yoluyla da dolaylı olarak iyonlaşabilirler.

Dolaylı etkide hücrenin temel maddesi olan su etkilenir. İyonize olan su moleküllerinden şiddetli oksidan olan hidrojen peroksit gibi serbest radikaller oluşur ve hücre metabolizması bozulur. Ayrıca serbest kökler diğer makromoleküller ile birleşerek molekül yapısında değişime neden olur (2,3).

RADYASYON ve İNSAN

Yaşam döngüsüne başlayan insanoğlu için radyasyon yabancı değildir çünkü doğa kaynaklı radyasyon ortamında beraber yaşamayı öğrenmiştir; var olan doğal radyasyon seviyesine insan yaşamı uyum sağlamıştır. Doğal radyasyon düzeyi yaşadığı bölge, toprağın yapısı, inşa edilen yapılarda kullanılan malzemeler, mevsimler, hava şartları, enlem ile boylamlara bağlıdır. Savaş ve nükleer deneyler ile bu düzey artmıştır. Günümüzde tıpta kullanılan radyasyon yayan tanısalsal ve tedavi edici cihazlar nedeniyle bu doğal radyasyona ilave olarak insan kaynaklı yapay radyasyon eklenmiştir (4).

Radyasyon sebebiyle oluşan ilk sağlık probleminin dermatit olduğu literatürde belirtilmektedir ve X ışınının keşfinden sonraki aylarda özellikle radyasyon kaynaklarıyla ilgilenen araştırmacılarda belirlemiştir. Takip eden yıllar içerisinde radyasyondan korunma yöntemleri uygulamaya geçmiştir. Organizmanın hücreler topluluğu olan organlar farklı amaçlarla farklı yapılara

evrilmiştir. Bu yüzden farklılaşan hücrelerin radyasyona farklı tepkileri, duyarlılığı ve direnci vardır. Çoğalmakta olan ve büyümeye devam eden yüksek metabolik aktivitesi olan hücreler radyasyona en duyarlı hücrelerdir (4,5).

1895 yılında insanlık tarihinin ilk röntgen filmi elde edildikten sonra giderek artan miktarda radyolojik görüntüleme yöntemlerine ilgi oluşmuştur. Kısa süre sonra Anadolu’da Dr. Esat Feyzi bey tarafından kullanılan X ışınları özellikle savaş yıllarında faydalı olmuştur ve tıpta yerini sağlamlaştırmıştır. X ışınlarının keşfinden kısa bir süre sonra radyoaktivite tanımlanmıştır (6).

Radyasyon maruziyeti sonucunda vücudun maruz kaldığı organlarda kanser ve/veya kanser dışı birçok sağlık sorunu gelişmektedir. Vücudun ilk ve en çok maruz kalınan bölgesi cilttir. İlk radyasyon dermatiti olgusunun yayınlandığı 1896 yılı itibarıyla radyasyon farkındalığı başlamıştır. Günümüzde işyerinde, çevrede ve tanısal tıpta radyasyon maruziyeti vardır. Ayrıca tedavi amaçlı ışınlamalarda normal dokularda etkilenmektedir. Bu yüzden teknolojik ilerleme ile düşük dozlu tetkikler tercih edilmektedir ve cihaz teknolojileri de bu yönde ilerlemektedir (4,5).

TIP BİLİMİNDE RADYASYON UYGULAMALARI

Gelişen teknoloji ile doğada maruz kalınan radyasyonun üzerine tıpta kullanılan iyonize radyasyonda eklenmiştir. Artan doz yükünü azaltmak için hastane ortamında maruz kalınan dozun mümkün olduğu kadar düşük olması gerekmektedir. Radyasyon içeren tanısal yöntemler sayesinde erken teşhis ile hastalar başarılı şekilde tedavi edilmektedir; ancak bunun maliyeti toplumsal radyasyon maruziyetinin artmış olmasıdır.

Gereksizce ve kontrolsüz olarak bu yöntemlerin kullanılması çevre ve toplum sağlığı açısından risktir. Bu sebeple ALARA (“as low as reasonably achievable”; makul olarak elde edilebilecek kadar düşük) prensibi uygulanmaktadır. Gereksiz dozdan korunmada temel kural hedef dokuya yönelik çalışma yapmak ve vücudun diğer organlarının maruziyetini en aza indirmektir; gereksiz tetkik tekrarlarında kaçınılmalıdır ve çalışanların korunması esastır (5,6). **(Tablo2)**

Tanısal ve tedavi edici radyasyon içeren yöntemler kullanırken ışın ile olabildiğince az karşılaşmalı, ışından uzak durulmalı ve hedef doku haricinde organizma korunmalıdır; hasta ve çalışan sağlığı için gerekli önlemler

alınmalıdır. Görüntüleme yöntemlerinde kullanılan iyonize radyasyon içeren X ışınının etkisi yol aldığı mesafenin karesi ile ters orantılı olarak azalır; mesafenin iki katına çıkarılması dozun 4 kat azalmasına yol açar (2).

Tablo2: Tanısal Radyolojide kullanılan görüntüleme yöntemleri. DG: Direk Grafi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, USG: Ultrasonografi

Tetik	DG	BT	MRG	USG	RG (sintigrafi,SPECT,PET)
Enerji tipi	X-ışını	X-ışını	Elektromanyetik	Ses dalgası	Gama ışını
Radyasyon	+	+	-	-	+
Görüntüleme	İzdüşümü	Kesitsel	Kesitsel	Kesitsel	İzdüşümü/Kesitsel
Hastayla etkileşim	Transmisyon (geçme)	Transmisyon (geçme)	Emisyon (yayma)	Refleksiyon (yansıma)	Emisyon (yayma)

Genetik verileri taşıyan DNA, bölünme evresinde iken radyasyona en duyarlı olduğu zamandadır. Hızlı çoğalan bölünme evresinde hücreler radyasyona oldukça duyarlıdır; profaz evresi radyasyona en duyarlı olduğu dönemdir. Bu yüzden lenfoid doku, kemik iliği, testis, over gibi hızlı çoğalma gösteren dokular radyasyona çok duyarlıdır. Bölünme yeteneğini düşük olan nöronlar ise vücuda en dayanıklı hücrelerdir. Nükleer felaket gibi aşırı maruziyet ise hücre ölümü ile sonuçlanır. Vücudumuzu oluşturan hücreler üreme hücreleri olan germ hücreleri ve diğer dokuları oluşturan somatik hücrelerdir. DNA hasarı oluştuğunda genetik veya somatik etkilenme söz konusudur. Genetik değişiklikler mutasyona neden olmaktadır; ayrıca bölünme yeteneğini kaybeden hücreler yaşam ile bağdaşmaz. Radyasyonun biyolojik hasarında maruz kalınan toplam doz ve ışının hasar oluşturma etkileri değerlendirilmektedir. Ölümcül doz radyasyona maruz kalan hücre sayısının yarısının kaybedildiği miktardır (2,7).

RADYASYONUN İNSANDA YOL AÇTIĞI ETKİLER

Radyasyonun vücuda etkisi maruz kalınan ışının şekline ve miktarına göre değişmektedir. Yüksek radyasyon ve maruz kalınan süreye bağlı oluşan etkiye Deterministik Etki denir. Deterministik etkide neden-sonuç ilişkisi vardır ve iyonlaştırıcı radyasyonun doz bağımlı bir yan etkisidir. Belli bir eşik sınırı vardır ve bu eşik değerinin altında etki görülmez; eşik aşıldığında etkinin şiddeti dozla artar. Eşik doz çok düşük olabilir ve kişiden kişiye değişebilir. Tanısal radyolojide etkisi kanıtlanmış olan radyasyondan korunma yöntemleri

kullanılırsa bu eşik değere ulaşılması pek mümkün görünmemektedir. Deride eritem, saç ve tüy dökülmesi, sterilite, katarakt, fetal anomaliler ve ölüm deterministik etkiler arasında yer alır.

Radyasyonun organizmada yol açtığı diğer etki Stokastik Etkidir. Stokastik etki rastlantısal olarak oluşur ve maruz kalınan doz miktarından bağımsızdır; belirli bir eşik değer yoktur ancak risk dozla orantılı olarak artar. Kanser gelişimi ve radyasyon kaynaklı kalıtsal etkiler, stokastik etkilerin başlıca iki örnek arasındadır. Risk dozla artsa da etkilerin şiddeti artmaz; hastada kanser gelişir veya gelişmez (2,5,7).

Tanısal radyolojide radyasyona bağlı karsinogenez ana risktir ve çocuklarda erişkinlere göre daha yüksektir. Latent dönem lösemi için 10 yıl, solid tümörler için 50 yıla varabilir. Organizmada kemik iliği, kolon, akciğer ve mide dokuları radyasyona yüksek duyarlılığa sahip organlardır; mesane, meme, karaciğer, özefagus ve tiroid dokuları orta derecede duyarlıdır. Geçmişte yapılmakta olan radyasyon kaynağı ile akne ve tonsillit tedavileri, radyasyona maruz kalan hastalarda tiroid kanserine yol açması sebebiyle günümüzde terk edilmiştir (2).

Günümüzde tıpta kullanılan tanısal ve tedavi edici cihazlar kaynaklı radyasyondan korunmak için kullanılan yöntemler elzemdir. Korunma yöntemleri hakkında farkındalık arttıkça hasta ve radyasyon işçileri kendilerini bireysel olarak koruyacaktır. Vücudun sağlam kesimlerinin ışınlanmadan korunmasının sağlığa olumlu etkisi aşikardır.

Radyasyona bağlı genetik risk oluşması için gonadların radyasyona maruziyeti sonrasında germ hücrelerinde yer alan kromozomlarda mutasyon gelişmesi beklenir ve bunun sonucunda gelişecek yeni nesil hücreler etkilenir. Genetik etki radyasyona maruz kalan organizmanın yaşına göre değişkenlik gösterir. Genç popülasyon yaşlı kesime göre daha yüksek riske sahiptir. X ışınlarına maruz kalan gebe kadınların hamilelik dönemine göre fetal riskler farklılıklar gösterir. Gestasyonun ilk 10. gününe kadar önemli seviyede radyasyon maruziyetine kalmış bir gebede beklenen sonuç fetüsün intrauterin erken ölümüdür. Konsepsiyon sonrası 20.-40. gün döneminde en belirgin olmak üzere ilk üç ay fetüsün radyasyona bağlı gelişen konjenital anomaliler için en duyarlı olduğu dönemdir. Radyasyon nedeniyle en sık gelişen fetal anomali mikrosefalidir ve en riskli dönem 50.-70. günlerdir. Konsepsiyon sonrası 70.-170. günlerde ise fetal büyüme geriliği ve mental gerilik için riskli dönemdir.

Konsepsiyondan 150 gün sonra radyasyon maruziyeti lösemi başta olmak üzere çocukluk çağı malignitelerinde artış ile belirir (2,4,5,7).

Evrinsel nitelikte kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra mortalitesi en yüksek hastalık kanserdir. Kanser gelişmesine yol açabilecek onkogenlerin veya tümör baskılayıcı genlerin mutasyonu ile fonksiyonel bozukluklar gelişir, hücreler kontrolsüz olarak çoğalır ve lokal veya sistemik yayılım gelişerek ölüme kadar ilerleyebilecek olan bir süreç başlar. Hastalığın temelinde genetik yatkınlık, çevresel maruziyet ve kişisel özellikler etkilidir. Mortalitesi en yüksek kanser türü cinsine göre farklılık gösterir; kadınlarda meme kanseri mortalitesi yüksek iken erkeklerde akciğer kanseri olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan araştırmalar sonucunda ölümlerin beşte birinin sebebi olarak kanser yer almaktadır (8).

Kanser ile mücadele için birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmetleri bir bütün olarak sunulması gereklidir. Etyolojiye yönelik saha çalışmaları sonrası, hastalanan insanların medikal ve/veya cerrahi tedavisi ile tedavi sonrası rehabilitasyon ve topluma yeniden kazandırma uygulamalarının topluma bir bütün olarak verilmesi şarttır. Bazı hastalıklar tedavi edilebilmekte, tedavi şansı olmayanların hastalara palyatif bakım ve kronik evrede yaşam süresini ve kalitesini arttırmaya yönelik yaklaşım elzemdir (9).

KANSER VE EVRİM İLİŞKİSİ

Kanser hastalığını anlamak için evrimsel teorilerle eşleştiren fikirler gün geçtikçe artmaktadır. Evrim teorisi türlerin oluşumunu incelerken, bu yaklaşımı doku ve hücre düzeyinde benzeştiren fikirler karşımıza çıkmaktadır. Topluluğu oluşturan bireylerde gelişen mutasyon ve seleksiyon ile türler oluşurken, dokuyu oluşturan hücrelerde gelişen mutasyon ve seleksiyon tümör oluşumu ile sonuçlanır. Kanser oluşumunda mutasyon geçiren protoonkogenler onkogenlere dönüşür ve kanser potansiyeli başlar; ancak hayvanlarda güçlü tümör baskılayıcı genler sayesinde bu süreç dengede tutulur. Tek bir kök hücre çoğalması sonucunda sayıda artmış hücreler farklılaşarak ve özelleşerek dokuları ve sonrasında organizmayı oluşturmaktadır. Gelişen hücreler artık farklılaşabilme niteliğini kaybetmiştir ve sınırsız üreme potansiyelinden yoksundur. Kanser gelişen bu özelleşmiş hücreler kök hücreden farklıdır ancak onun gibi sınırsız çoğalabilme ve ölümsüzlük özellikleri ile yeniden doğmuş gibidir. Kanser epigenetik yapılanmalar ve DNA ilişkili genetik mutasyonlarla

oluşan hastalıktır; ayrıca RNA etkisi olduğu da bilinmektedir. Kanser hastalığında uzak organ metastazı istenmeyen etkidir. Daha çok uzak organlara kanser hücrelerinin göçü olan metastaz ile asıl ölümcül etkiyi gösterir. Doku tarafından üretilen büyüme faktörleri kanser hücrelerinin ilgisi çeker ve kanser hücreleri bu bölgeye göç etmeden önce hedef dokudaki yapıyı değiştiren kemotaktik faktörler üretilir (10). (Tablo3)

Tablo3: Memelilerde bulunan genler ve işlevleri

Gen Türü	İşlevi	Mutasyon sonrası
Onkogen	Bölünmeyi sağlar	KontROLSÜZ çoğalma
Tümör Baskılayıcı Gen	Bölünmeyi durdurur	Baskılamada yetersiz
DNA Tamir Genleri	DNA mutasyonunu tamir eder	DNA tamirinde yetersiz

RADYASYONLA İLİŞKİLİ GENETİK ve SOMATİK ETKİLER

İyonize radyasyon organizmada genetik etkilerin yayında somatik etkilere de neden olur, somatik etkiler ürogenital hücreler haricinde ki vücudun diğer hücrelerinde görülür. Genetik yapıda oluşan mutasyonla kalıtsal genotipik farklılıklar oluşmaktadır ve diğer nesillerde etkilenir. Genetik bozukluğun oluşabilmesi için radyasyona maruz kalan hücrenin ölmemesi ve gelişen mutasyon sonrası üremeyi gerçekleştirebilmelidir. Tanısal radyoloji uygulamalarında en yüksek doza Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkiklerinde maruz kalınmaktadır ve yıllar geçtikçe tetkik sayısı fazlaca artmaktadır. 1970 yılı itibarı ile BT tanısal yerini almaya başlamış olup zaman içerisinde kullanımı oldukça artmıştır. BT teknolojisinde ilerleme ile hızlı görüntüleme sonucunda nefes ve hareket artefaktları bariz azalmıştır ve yüksek çözünürlüklü görüntüler tanıya ciddi katkılar sağlamaktadır; anesteziye gereksinim azalmıştır. Ayrıca çok düzlemli yapılandırılmış görüntü oluşturma, sanal kolonoskopi, bronkoskopi, anjiyografi gibi yöntemler, kardiyovasküler görüntüleme, kalsiyum skrolama ve tüm vücut görüntüleme gibi avantajları yöntemin seçilirliğini arttırmaktadır. Ancak bu kadar avantajlı olan yöntem yüksek radyasyon nedeniyle kullanımı sınırlı olmak zorundadır. Toraks BT ile Akciğer grafisini karşılaştırmak gerekirse, BT tetkikinde direk grafiye oranla hasta yaklaşık 1000 kat daha fazla radyasyon dozuna maruz kalmaktadır.

Yüksek çözünürlüklü görüntüler ve/veya koroner damarları gösteren kardiyak BT tetkiki istenirse bu doz daha artar.

NELER YAPILABİLİR?

Hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu miktarı hastada görüntülenmesi istenen alanın boyutuna, kesit sayısına ve kesitin kalınlığına, tüp voltaj ve akım değerleri gibi faktörlere bağlıdır ve bu değerler kullanıcı tarafından değiştirilebilir. Her hasta ve her çekim bölgesi için ayrı çekim protokolleri oluşturulmalıdır. Radyolojide kullanılan görüntüleme yöntemlerine bağlı geniş epidemiyolojik çalışmaların kısıtlı olması sebebiyle radyasyonun etkileri yaşanmış nükleer felaketler sonrası oluşan sağlık sorunlarını inceleyen çalışmalar ile değerlendirilmektedir; çalışma topluluğunda kabul edilen düşük doz sınırı günümüzde bir veya birkaç BT görüntüleme esnasında maruz kalınan doza benzer düzeydedir. Bu çalışmalar sayesinde kanser riski ile maruz kalınan doz arasında yüksek ilişki tespit edilmiştir; ayrıca çocukların erişkinlere göre daha fazla etkilendiği kanıtlanmıştır. BT tetkiki teşhis ve tedavi alanında oldukça faydalı olmasına rağmen kanser oluşumu açısından risklidir; bu yüzden hastaya vereceği fayda-zarar ilişkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuklar ve kadınlar daha fazla risk altındadır. Hastalarda ilk tercih olarak Ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme gibi radyasyon içermeyen yöntemler tercih edilmelidir, önce zarar verme ilkesine dikkat edilmelidir (11).

Yaşamış olduğumuz Covid-19 pandemi döneminde BT kullanımına oldukça dikkat edilmiştir; tanısal amaçlı olarak nazofarinks sürüntü örnekleri kullanılmış olup, BT kullanımı bu aşamada sınırlandırılmıştır. Hastalarda klinik uyumsuzluk olduğunda, açıklanamayan bulgular varlığında BT tetkikine başvurulmuştur. Hasta takiplerinde hekimler tarafından öncelikle direk grafi kullanımına başvurulmuştur.

KANSERDE EPİGENETİK MEKANİZMALAR

Epigenetik kelimesi köken olarak epi ve genesis kelimelerinin birleşiminden oluşur. “Epi” kelime olarak “üzerinde” ve “genesis” ise “köken” olarak yorumlanabilir. Epigenetik bilim dalı olarak fenotipin ortaya çıkmasına yol açan genler ve ilgili genlerden oluşan ürünlerin arasında olan ilişkiyi araştırır ve gelişim ile genotipin fenotipi ne şekilde etkilediğini inceler. Epigenetik, öncül DNA modelinde değişiklik olmadan mitoz ve mayoz

bölmelerle aktarılabilen gen fonksiyonlarında değişimler olarak tariflenmektedir. Gen ekspresyonu veya Gen ifadesi terimi DNA dizilerinden oluşan genlerden işlevsel protein yapılarının oluşumu sürecini tarif eder. Memelilerde dokuya özel gen ifadesinin sağlanması ile normal gelişim sürdürülmektedir (12).

Epigenetik dengenin bozulması sonucunda başlıca kanser olmak üzere çeşitli hastalıklar ortaya çıkar. Kanser oluşumunda genetik ve epigenetik değişiklikler söz konusudur. Organizma bünyesinde aktive olan onkogenler ile tümör baskılayıcı genlerin işlevsizliği kontrolsüz büyümeye yol açar; değişime uğrayan gen fonksiyonu kanser sürecine götürür ve hastalığın ilerlemesi ve kaçınılmaz olarak metastaz ile sonuçlanır (13,14).

Epigenetik mekanizma 3 şekilde oluşur: **DNA metilasyonu**, **histon modifikasyonu** ve **kodlamayan RNA [non-coding RNA (ncRNA)]**.

DNA metilasyonu: Kanser oluşumunda izlenen metilasyon değişiklikleri iki alt gruba ayrılır. Tüm gen yapısında hipometilasyon ve bölgesel hipermetilasyon olarak DNA metilasyon değişiklikleri görülür. İlk olarak keşfedilen tüm gen yapısının hipometilasyonudur ve genin global yapısında 5-metilsitozin yapısının eksikliğidir. Normalde sitozin yapısının 5 numaralı karbonuna bir adet metil grubunun eklenmesiyle 5-metilsitozin yapısı oluşur; metillenmiş olan son hali baz eşleşmesi için engel teşkil etmemektedir. Tüm genomun hipometilasyonu genelde bütün kanserlerde izlenmektedir ve genom yapısının kararsız olmasına neden olarak kanserin ilerlemesini hızlandırır (12).

Metilasyon normalde hücrede sık görülmez ve mutasyonun tersine geri dönüşümlüdür. DNA dizisine metil yapısının eklenmesiyle transkripsiyon durdurulur ve gen yapısı sessizleşir; mitotik aktivite ile yeni oluşan hücrelerde de metilasyon özelliği aktarılır (15). Metilasyon ile tümör baskılayıcı genler etkisizleşir ve kanser hastalarının tanısında hipermetilasyon olan bölgeleri tanımlayan tanı testleri kullanılmaktadır. DNA hipermetilasyonu kanser oluşumunun erken zamanlarında oluşmaktadır, bu yüzden kanserin erken tanısında doku ve vücut sıvılarında metilasyon araştırılmaktadır. Ayrıca kanser tedavisi gören hastalarda metilasyon incelenerek tedavi sürecinin ne kadar etkili olduğu değerlendirilir. Metilasyon engelleyici yaklaşım gende

demetilasyon ile kanser oluşumunu azaltır ve tümör baskılayıcı genleri arttırarak tedavide yeri vardır (16).

Histon modifikasyonu: Histon ve histon olmayan protein yapılarının oluşturduğu kromatin olarak adlandırılan nükleoprotein kompleks yapısı genetik yapıyı taşıyan DNA'yı oluşturur. Histon baz yapısında bir protein olup düşük molekül ağırlığındadır. Histon yapılarında modifikasyon geri dönüşümlüdür. Kromatin yapısında değişiklikler kanserin başlangıcında ve ilerlemesinde tanımlanmıştır. Histonların uç kısımları metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon gibi sekizden fazla farklı tip modifikasyon türü vardır. Tıpta daha çok asetilasyon ve metilasyon modifikasyonları çalışılır. Gen yapısının tümünde oluşan histon hipoasetilasyonu birçok kanser türünde gözlenmektedir. Tedavi edici yöntemlerde histonların asetillenmesi hedeflenerek kanser sonrası sessizleşen genlerin yeniden etkin olması hedeflenir (12,17).

Kodlamayan RNA: Eskiden sadece veri deposu ve DNA ile protein arasında veri taşıyıcısı olduğu düşünülen RNA, günümüzde fazlaca rolü olduğu bilinmektedir. Kodlamayan RNA (ncRNA) protein çevirisi olmayan işlevsel RNA molekülleri olup, taşıyıcı RNA ve ribozomal RNA gibi birden çok sayıda alt tipleri vardır; boyutuna göre kısa ve uzun ncRNA olarak sınıflandırılır. Memelilerde temel düzenleyici işlevleri gerçekleştiren yeni molekülleri tanımlar. Hücre savunması, transkripsiyondan sorumlu genlerin sessizleştirilmesi ve kromozomların yeniden yapılandırılması başta olmak üzere çeşitli biyolojik görevleri vardır. Kanser başta olmak üzere çeşitli hastalıklarda bu sistem bozulur (18,19).

SONUÇ:

Günümüzde kullanılmakta olan güncel radyolojik görüntüleme tekniklerinin ve radyasyon içerikli tedavi yöntemleri iyonize radyasyon yayılımına neden olmaktadır. Radyasyondan korunmada temel prensip mümkün olduğu kadar az sürede ve en az düzeyde doza maruz kalmayı içermelidir; maruz kalınan doz ile sağlık problemleri doğrusal olarak ilişkili göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Allisy-Roberts P, Williams J. Farr's Physics For Medical Imaging (second edition), Elsevier Health Sciences. 2008
2. Tuncel E. Klinik Radyoloji (2. Baskı), Nobel Tıp Kitabevleri. 2012
3. Huda W, Slone RM. Review of Radiologic Physics. Lippincott Williams&Wilkins. 2003
4. Coşkun Ö. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri. SDU Journal of Technicl Sciences. 2011;1(2):13-17
5. Parlak Y, Uysal B, Kırac FS, Kovan B, et al. Radyasyon Güvenliği Kılavuzu: Genel Tanımlar ve Nükleer Tıp Uygulamalarında Radyasyondan Korunma Kuralları. Nucl Med Semin 2020;6:71-89
6. Tosun A. Wilhelm Conrad Röntgen'den Günümüze Radyografi. Türkiye Klinikleri J Med Ethics 2011;19(1):57-59
7. Belli M, Tabocchini MA. Ionizing Radiation-Induced Epigenetic Modifications and Their Relevance to Radiation Protection. Int J Mol Sci 2020;21:5993
8. Ayaz GB, Şahin Ö, Ayaz U, Özdemir SM. Madde Diyalektik ve Toplum 2019;2(1):94-103
9. Aslan Ö, Vural H, Kömürçü Ş, Özet A. Kemoterapi alan kanser hastalarına verilen eğitimin kemoterapi semptomlarına etkisi. CÜ Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2006;10(1):15-28
10. Casas-Selves M, Degregori J. How cancer shapes evolution, and how evolution shapes cancer. Evolution 2011;4:624-634
11. Işık Z, Selcuk H, Albayram S. Bilgisayarlı tomografi ve radyasyon. Klinik Gelişim 2010;23(2):16-18
12. Gürel Ç, Nursal AF, Yiğit S. Epigenetik ve kanser. Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics 2016;2(1):45-51
13. Sawan C, Vaissiere T, Murr R, Herceg Z. Epigenetic drivers and genetic passengers on the road to cancer. Mutat Res 2008;642(1-2):1-13
14. Kanwal R, Gupta S. Epigenetic modifications in cancer. Clin Genet 2012;81(4):303-311
15. Choi JD, Lee JS. Interplay between epigenetics and genetics in cancer. Genomics Inform 2013;11(4):164-173
16. Hattori N, Ushijima T. Compendium of aberrant DNA methylation and histone modifications in cancer. Biochem Biophys Res Commun 2017;455(1-2):3-9

- 17.**Chen QW, Zhu XY, Li YY, Meng ZQ. Epigenetic regulation and cancer (review). *Oncol Rep* 2014;31(2):523-532
- 18.**Ricciuti B, Mecca C, Crino L, Baglivo S, Cenci M, Metro G. Non-coding RNAs in lung cancer. *Oncoscience* 2014;1(11):674-705
- 19.**Mansoori B, Shotorbani SS, Baradaran B. RNA interference and its role in cancer therapy. *Adv Pharm Bull* 2014;4(4):313-321

BÖLÜM 8

OKSİDATİF STRES VE BÖBREK HASTALIĞI

Dr. Öğr. Üyesi Özdem KAVRAZ TOMAR¹

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Nefroloji Kliniği, Giresun, Türkiye. ozdemtomar@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4697-2799.

GİRİŞ

Böbrek hastalıkları tüm dünyada yaygınlığı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Böbrek hastalıkları hızlı fonksiyon kaybı ile seyreden akut böbrek yetersizliği (ABY) ve en az üç ay süreyle glomerüler filtrasyon hızının (GFH) $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altında olması ve/veya böbrek hasar belirteçlerinin olması şeklinde tanımlanan kronik böbrek yetmezliği (KBY) olarak ikiye ayrılır. Dünya'da KBY prevalansı % 7-12 arasında değişen oranlardayken Türkiye'de yapılan CREDİT çalışmasında bu oran %15,7 olarak bulunmuştur (Bingöl ve Karadağ, 2020).

Mitokondri başta olmak üzere hücre içerisinde normal metabolizma sırasında reaktif oksijen türleri (ROT) üretilmektedir (Özcan ve ark., 2015). Mitokondrial elektron transportu, heksoz monofosfat yolu, fagositik aktivite gibi hücreSEL doğal yollarla serbest radikaller oluşur (Öğüt ve Atay, 2012). Normalde bu serbest radikalleri ortadan kaldıran antioksidan sistemler vardır. Serbest radikaller ile antioksidan sistem arasında olan denge serbest radikal artışı yönünde bozulduğunda oksidatif stres ortaya çıkar (Small ve ark., 2012). Oksidatif stres çeşitli mekanizmalar ile membran lipidleri, proteinler ve DNA hasarı oluşturarak hücreSEL bozulmalara hatta hücre ölümüne neden olur (Özcan ve ark., 2015).

Oksidatif stresin son yıllarda ateroskleroz, nörolojik hastalıklar, kanser ve inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki yeri ve önemi birçok araştırmanın konusu olmuştur (Öğüt ve Atay, 2012). Böbrek hastalıklarının patogenezinde inflamasyonun önemli olduğu, bu inflamasyonda ise oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir (Akchurin ve Kaskel, 2015).

SERBEST RADİKALLER VE OLUŞUMU

Serbest radikaller dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunduran reaktif bileşiklerdir. Hücre metabolizması sırasında sürekli üretilmektedirler (Özcan ve ark., 2015). Reaktif oksijen türleri (ROT) ve

reaktif nitrojen türleri (RNT) olarak bulunurlar. Bu serbest radikallerin artması makromoleküllerin modifikasyonuna neden olur (Öğüt ve Atay, 2012). Serbest radikallerin oluşumu için;

- Bir molekülün bir elektron kaybetmesi,
- Bir moleküle bir elektron eklenmesi,
- Kovalent bağlı bir molekülün ortak bir elektron içerecek şekilde bölünmesi gerekir (Kılınç ve Kılınç, 2002).

Reaktif oksijen türleri;

- Süperoksit radikalleri (O_2^-)
- Hidroksil radikalleri (OH^-)
- Peroksil ($R-O^-$)
- Hidrojen peroksit (H_2O_2)
- Organik peroksidler ($R-OOH$)
- Hipoklorik asit ($HOCl$)

Reaktif nitrojen türleri;

- Nitrik oksit (NO)
- Nitrojendioksit (NO_2)
- Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Reaktif oksijen türleri ekzojen ya da endojen kaynaklı olabilirler. Endojen kaynaklar; mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, inflamatuvar hücreler, endozom/lizozom parçalanması, anjiotensin II, fibroblast, peroksizom, endoplazmik retikulumdur. Ekzojen kaynaklara ise çevresel toksinler, hipoksi/hiperoksi, radyasyon, sigara, infeksiyöz ajanlar, glukotoksisite, yüksek kalorili diyet örnek verilebilir (Small ve ark., 2012).

Oksidatif stres hücrel lipit yapılar üzerine etki ederek lipit peroksidasyonuna neden olur. Peroksid radikalleri membran yapısını bozar ve membran akışkanlığında bozulma, membran iyon geçirgenliğinde artış, membran potansiyelinde azalma ve sonuçta membran rüptürü ile hücre hasarına yol açar (Özcan ve ark., 2015).

Oksidatif stresin protein yapılar üzerindeki etkisi ise ROT'un hücre içi proteinlerde geri dönüşümsüz ya da geri dönüşümlü olarak oksidatif modifikasyona yol açmasıyla oluşur. Bu oksidatif modifikasyona uğramış proteinler enzimlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere ve hücre iskeletinde bozulmalara neden olarak hücre hasarı yapar (Prokai ve ark., 2007; Rao ve Moller, 2011). Oksidatif DNA hasarında ise yüksek aktiviteye sahip hidroksi radikalleri DNA bazları ile reaksiyona girerek DNA hasarına neden olur (Helbock ve ark., 1999).

OKSİDATİF STRES VE NORMAL BÖBREK

Reaktif oksijen türleri ile endojen antioksidanlar arasındaki dengenin reaktif oksijen türleri yönünde bozulması ile ortaya çıkan oksidatif stres mitokondriyal DNA hasarına neden olur. Hasarlı mitokondriyal DNA birikimi bozulmuş mitokondriyal redoks fonksiyonuna yol açar. Bu durum ise azalmış enerji üretimi, apoptozis ve organ disfonksiyonuna neden olmaktadır (Öğüt ve Atay, 2012). ROT'un seviyesi diğer hücre komponentlerine göre mitokondride 5-10 kat daha yüksektir (Greiber ve ark., 2002). İncir ile aldığımız moleküler oksijenin %1-3'ü süperoksit (O_2^-) dönüştürülür. Süperoksit ise güçlü bir ROT olan hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürülür. Hidrojen peroksit endojen antioksidan olan katalaz (CAT) enzimi ile H_2O ve O_2 'ne dönüşür. Antioksidan sistemlerin yetersiz kaldığı durumlarda ROT'un artışı ile hücre hasarı, doku hasarı ve nihayetinde hastalık ortaya çıkmaktadır (Small ve ark., 2012).

Böbrek yüksek enerji kullanımı olan bir organdır. Bu nedenle aerobik metabolizma ile yüksek oranda enerji üretimine ihtiyaç duyar. Mitokondri içindeki elektron taşıma zinciri renal hücre fonksiyonu için hayati öneme sahiptir (Small ve ark., 2012). Elektron taşıma zinciri mitokondri membran potansiyelini ve ATP üretimini sürdürmekle sorumlu beş multienzim kompleksten oluşur. Bu komplekslerin her birinin normal metabolizması sırasında ROT'lar oluşur. Bozulmuş elektron taşıma zinciri verimsizliğe yol açarak artmış ROT ve azalmış

ATP üretimine neden olur (Small ve ark., 2012). Böbrekte glomerüler hücreler, monosit/makrofaj infiltrasyonu, nötrofiller ve trombositler serbest oksijen radikalleri oluşturmaktadır. Üremik hastalarda myeloperoksidazında rol aldığı oksidatif süreçler oksidatif stresin başlıca kaynağı ve inflamasyon ile ilişkili kabul edilmektedir (Shan ve ark., 2010).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA OKSİDATİF STRES

Kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimi sırasında hücre sel oksidasyon sürecindeki bozulmalar hücre sinyallerini etkiler. Renal hücrede apoptozis, rejenerasyon yeteneğinde azalma ve fibrozise neden olurlar (Small ve ark., 2012). Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) çeşitli genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek hücre proliferasyonu, bağışıklık ve enflamasyonda rol alan bir transkripsiyon faktörüdür. Oksidatif stres ile düzeyleri artar. ROT'lar NF-κB'yi aktifleştirerek oksidatif stres ilişkili böbrek hasarı ve renal fibrozise neden olurlar (Greiber ve ark., 2002). Diğer taraftan üremik toksinlerde KBH'da oksidatif stres kaynağı olabilirler. Karaciğerde sentezlenen ve pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asidin KBH progresyonuna neden olduğu bilinmektedir (Shan ve ark., 2010). Ürik asit sentezi doğrudan ksantin oksidaz aktivitesi ile de oksidatif stresi artırabilir. Ancak, ürik asidin oksidatif stres ile ilişkisi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (Miller ve Rice-Evans, 1996).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANTİOKSİDAN TEDAVİLER

Kronik böbrek hastalarında hedeflerimiz tanıyı erken koymak ve son dönem böbrek hastalığına gidişi yavaşlatmaktır. KBH progresyonunu yavaşlatmak için renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır (Hoogwerf, 2010). RAAS inhibisyonu için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi altında

KBH progresyonunun devam ettiği bilinmektedir. Oksidatif stresin KBH patogenezindeki yerinin ön plana çıkmasıyla antioksidanların KBH progresyonunu önlemede etkili olabileceğine dair görüşler artmıştır. Birçok antioksidan bu amaçla çeşitli çalışmalarda kullanılıyor olsa da biz KBH’da yararı gösterilmiş bazı antioksidanlardan bahsedeceğiz.

Vitamin E: E vitamini yağda çözünebilen sekiz farklı tokoferol ve tokotrienol içeren molekülden oluşmaktadır. Alfa tokoferol en aktif formu olup lipid yapıları peroksidasyondan korumaktadır. Ayrıca mitokondriyal hidrojen peroksit oluşumunu azaltarak inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol alır (Signorini ve ark., 2017; Cho ve ark., 2018). Diğer biyolojik membranlar gibi glomerüler membranlarda antioksidan E vitamini tarafından oksidatif bozulmaya karşı korunmaktadır. E vitamininin güçlü anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve oksidatif strese bağlı apoptozu önleyebildiği düşünülmektedir (Fryer, 2005).

KBH hastalarında E vitamini metaboliti karboksietil hidroksikromans (CEHC) böbrek fonksiyonlarında azalma ile orantılı olarak serumda düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. KBH hastalarında bu birikimin E vitamini fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülmektedir (Steiber ve Kopple, 2011). Oral E vitamini desteğinin 300-700 İÜ/gün KBH’da progresyonu yavaşlatabileceği düşünülmektedir (Fryer, 2005). Ayrıca son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz (HD) tedavisi alan hastalarda da E vitamini kaplı diyaliz membranı kullanımının inflamasyon üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Yang ve ark., 2014).

N-asetil sistein (NAC): NAC peroksidaz parçalanmasında fonksiyonu olan endojen antioksidanların öncüsüdür. İnflamatuvar bir sitokin olan IL-6 serum düzeyini azaltır (Hsu ve ark., 2010). NAC’ın üremik toksinlerin neden olduğu endotel disfonksiyonunu azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Tumur ve ark., 2010).

Allopürinol: Allopürinol serum ürik asit düzeyini düşürücü etki gösteren bir ksantin oksidoredüktaz inhibitörüdür. Allopürinolün

KBH'da progresyonu yavaşlattığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (Siu ve ark., 2006; Kao ve ark., 2011).

C Vitamini: C vitamini hem antioksidan hem de prooksidan olarak davranabilmektedir. C vitamini hücrelerdeki serbest radikalleri temizleyerek antioksidan gibi davranması yanında Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye dönüştürmesi ve ROT oluşumunu katalize ederek prooksidan gibi davranabilmektedir (Jankowska ve ark., 2017). Hemodiyaliz hastalarında diyet kısıtlaması, üremideki bozulmuş katabolizma, oksidatif stres ve sekonder hiperparatiroidiye bağlı olarak normal popülasyona kıyasla daha düşük plazma C vitamini seviyeleri tespit edilmiştir. Diyaliz seanslarında %28-40'a varan C vitamini kaybı olduğu da bilinmektedir. Diğer taraftan ise oksalat Askorbik asidin metabolitidir ve böbrek yetmezliği hastalarında idrar ve serum oksalat düzeyleri artabilmektedir. Plazma oksalat düzeylerinin 50 mcg/lit üzerine çıkması durumunda böbrek, kalp, eklem gibi dokularda birikim olur. KBH'da hiperoksaloz riski nedeniyle yüksek doz C vitamini tavsiye edilmemektedir (Steiber ve Kopple, 2011; Jankowska ve ark., 2017). Ancak C vitamini eksikliğinin önlenmesi için 30-60 mg/gün C vitamini takviyesi önerilir (Voss, 2005; Cano ve ark., 2009).

Poliansatüre Yağ Asitleri: Uzun zincirli omega 3 çoklu doymamış yağ asitleri, γ -glutamil sistein lipaz ve glutatyon redüktaz gibi endojen antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirerek antioksidan etki gösterirler (Arab ve ark., 2006).

SONUÇ

Gelecekte KBH gibi patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde antioksidan tedavilerin ön plana çıkacağı öngörülmekte olup bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

KAYNAKÇA

- Akchurin, M., & Kaskel, F. (2015). Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood purification*, 39(1-3), 84-92.
- Arab, K., Rossary, A., Flourié, F., Tourneur, Y., & Steghens, J. P. (2006). Docosahexaenoic acid enhances the antioxidant response of human fibroblasts by upregulating γ -glutamyl-cysteinyl ligase and glutathione reductase. *British journal of nutrition*, 95(1), 18-26.
- Bingöl, F. G., & Karadağ, M. G. (2020). Kronik Böbrek Yetmezliğinde Antioksidan Vitaminlerin İnflamasyon ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 48(2), 75-83.
- Cano, N. J. M., Aparicio, M., Brunori, G., Carrero, J. J., Cianciaruso, B., Fiaccadori, E., ... & Guarnieri, G. E. S. P. E. N. (2009). ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clinical nutrition*, 28(4), 401-414.
- Cho, K. S., Ko, I. K., & Yoo, J. J. (2018). Bioactive compounds for the treatment of renal disease. *Yonsei Medical Journal*, 59(9), 1015-1025.
- Fryer, M. J. (2000). Vitamin E as a protective antioxidant in progressive renal failure. *Nephrology*, 5(1-2), 1-7.
- Greiber, S., Müller, B., Daemisch, P., & Pavenstädt, H. (2002). Reactive oxygen species alter gene expression in podocytes: induction of granulocyte macrophage-colony-stimulating factor. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1), 86-95.
- Helbock, H. J., Beckman, K. B., & Ames, B. N. (1999). 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods in enzymology*, 300, 156-166.
- Hoogwerf, B. J. (2010). Renin-angiotensin system blockade and cardiovascular and renal protection. *The American journal of cardiology*, 105(1), 30A-35A.
- Hsu, S. P., Chiang, C. K., Yang, S. Y., & Chien, C. T. (2010). N-acetylcysteine for the management of anemia and oxidative stress in hemodialysis patients. *Nephron Clinical Practice*, 116(3), c207-c216.
- Jankowska, M., Rutkowski, B., & Dębska-Ślizień, A. (2017). Vitamins and microelement bioavailability in different stages of chronic kidney disease. *Nutrients*, 9(3), 282.
- Kao, M. P., Ang, D. S., Gandy, S. J., Nadir, M. A., Houston, J. G., Lang, C. C., & Struthers, A. D. (2011). Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(7), 1382-1389.
- Kılıç, K., & Kılıç, A. (2002). Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33(2), 110-118.

- Miller, N. J., & Rice-Evans, C. A. (1996). Spectrophotometric determination of antioxidant activity. *Redox report*, 2(3), 161-171.
- Öğüt S, & Atay, E. (2012). Yaşlılık ve oksidatif stres. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 19(2), 68-74.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- Prokai, L., Yan, L. J., Vera-Serrano, J. L., Stevens Jr, S. M., & Forster, M. J. (2007). Mass spectrometry-based survey of age-associated protein carbonylation in rat brain mitochondria. *Journal of mass spectrometry*, 42(12), 1583-1589.
- Rao, R. S. P., & Møller, I. M. (2011). Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. *Proteomics*, 11(21), 4166-4173.
- Shan, Y., Zhang, Q., Liu, Z., Hu, X., & Liu, D. (2010). Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in adults over 40 years: a population study from Central China. *Nephrology*, 15(3), 354-361.
- Signorini, L., Granata, S., Lupo, A., & Zaza, G. (2017). Naturally occurring compounds: new potential weapons against oxidative stress in chronic kidney disease. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1481.
- Siu, Y. P., Leung, K. T., Tong, M. K. H., & Kwan, T. H. (2006). Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *American Journal of Kidney Diseases*, 47(1), 51-59.
- Small, D. M., Coombes, J. S., Bennett, N., Johnson, D. W., & Gobe, G. C. (2012). Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology*, 17(4), 311-321.
- Steiber, A. L., & Kopple, J. D. (2011). Vitamin status and needs for people with stages 3-5 chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition*, 21(5), 355-368
- Tumur, Z., Shimizu, H., Enomoto, A., Miyazaki, H., & Niwa, T. (2010). Indoxyl sulfate upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF-κB activation. *American journal of nephrology*, 31(5), 435-441.
- Voss, D. (2005). Vitamins in predialysis patients. *NEPHROLOGY-CARLTON*-, 10, S198.
- Yang, S. K., Xiao, L., Xu, B., Xu, X. X., Liu, F. Y., & Sun, L. (2014). Effects of vitamin E-coated dialyzer on oxidative stress and inflammation status in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*, 36(5), 722-731.

BÖLÜM 9

TESTİS HASTALIKLARI VE OKSİDATİF STRES

Dr. Öğretim Üyesi Doğan Sabri TOK¹
Arş. Gör. Dr. Ertürk ALTUN²

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Bölümü Giresun, TÜRKİYE.
dogan.tok@giresun.edu.tr, Orcid ID:0000-0002-0546-6403

²Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Bölümü Giresun, TÜRKİYE.
erturk.altun@giresun.edu.tr, Orcid ID:0000-0003-1125-0788

GİRİŞ

Başta testis fonksiyonu olmak üzere üreme sisteminin sağlığını tehdit eden sorunların çoğu, serbest radikal kaynaklı oksidatif stres ile ilişkilidir. Serbest radikallerin yaşamı tehdit eden saldırıları, arteriyel oklüzyona ve üreme sistemi hücrelerinde ciddi hasara ve bunun sonucunda spermatogenezde bozukluklara neden olabilir. Diğer bir deyişle, serbest radikallerin üretiminin artması ve antioksidan savunma sisteminin zayıflaması oksidatif strese yol açmaktadır (Halliwell, 2006). Bu nedenle, testis hücrelerinin işlevini yerine getirmesi için üretilen serbest radikaller ile bunların metabolizması arasında bir denge oluşturmak gerekir, çünkü testiküler biyolojik sistem; serbest radikallerin olumsuz etkilerini detoksifiye edemez veya onaramazsa, hücreler ve doku ciddi şekilde hasar görür (Romeo ve ark., 2004). Bu bakımdan antioksidanlar, serbest radikallere karşı koyarak veya testis hücrelerinde serbest radikal oluşumunu engelleyerek bu hasarı önleyebilirler.

Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz ve Glutasyon Peroksidaz (GPX) gibi antioksidan enzimler bulunmaktadır. (Szabo ve ark., 2007). Bu enzimler, zincir oluşum hızını azaltarak oksidasyonu önlerler. Bu antioksidanlar, birincil serbest radikalleri bularak bir oksidasyon zincirini sonsuza kadar durdurabilir. Bu antioksidanlar, plazma membran lipidlerinin peroksidasyonunu önlemek için vücudun farklı dokularında üretilen Reaktif Oksijen Türlerini (ROS) siler (Rafieian-Kopaie ve Baradaran, 2013). E ve C gibi vitaminler bu antioksidanların bazı örnekleridir. Bu antioksidanlar serbest radikalleri nötralize ederek hücre ve dokulara zarar vermelerini engeller. Vücut tarafından üretilen antioksidanların tüm serbest radikalleri nötralize edemediği göz önüne alındığında, antioksidan takviyelerinin kullanılması vücudun serbest radikallerle savaşıma kapasitesini artırmada önemli bir rol oynayabilir (Asadi ve ark., 2017).

OKSİJEN RADİKALLERİ VE ANTIOKSİDANLAR

Herhangi bir dokudaki oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile bunların mevcut antioksidan sistemler tarafından verimli bir şekilde uzaklaştırılması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. ROS, eşleştirilmemiş elektronlar nedeniyle oldukça reaktif olan küçük, oksijen bazlı moleküllerdir. En belirgin ROS, süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil iyonudur (OH^{\bullet}).

ROS, makrofajlar ve nötrofiller tarafından büyük miktarlarda üretilbileceği gibi, patolojik koşullar altında spermatozoa ve diğer hücre tipleri tarafından da üretilir (Aitken ve Clarkson, 1987). Süperoksit anyonları, büyük ölçüde mitokondri içindeki redoks reaksiyonlarının bir sonucu olarak üretilir, ancak çoğu durumda süperoksit, süperoksit dismutaz enzimi tarafından hızla hidrojen peroksit'e dönüştürülür. Hidrojen peroksit ayrıca oksijen ve su üretmek için katalaz ile indirgenbilir (Mates ve Sanchez-Jimenez, 1999). Hidroksil iyonları sadece hidrojen peroksitten üretilmez, aynı zamanda iyonlaştırıcı radyasyonun su ile reaksiyonu dahil olmak üzere diğer reaksiyonlarda da üretilir (Cotran ve ark., 1994). Hidroksil iyonlarının nanosaniye yarı ömürleri vardır, ancak hücre içinde hasara neden olurlar çünkü çeşitli biyolojik moleküllerin kovalent çapraz bağlanmasına ve daha karmaşık reaksiyonlar yoluyla diğer serbest radikallerin yayılmasına neden olabilirler.

Herhangi bir oksitleyici radikal, potansiyel bir oksidatif stres ajanıdır. Bazıları, hidroksil radikalleri gibi kısa yarı ömürlere sahipken, bazıları dahidrojen peroksit gibi daha uzun yarı ömürlere sahiptir. Daha uzun yarı ömrün bir sonucu, reaktif türlerin kaynağından daha uzakta zarar vermesine izin verebilecek daha büyük bir difüzyon mesafesi potansiyelidir. Oksidatif hasar; lipitler, proteinler, nükleik asitler ve şekerler dahil olmak üzere birçok molekül sınıfında meydana gelebilir. Bu, hücre, nükleer ve mitokondriyal zarlar, yapısal ve sitoplazmik proteinler, kompleks karbonhidratlar, RNA ve DNA'nın hepsinin oksidatif stresin potansiyel kurbanları olduğu anlamına gelir (Pryor ve

ark., 2006). Testis gibi yüksek metabolizma ve hücre replikasyonu oranlarına sahip bir dokuda, oksidatif stres özellikle zararlı olabilir, bu da dokunun antioksidan kapasitesini çok önemli kılar.

Memelilerdeki ana antioksidan enzimler SOD, katalaz ve GPX'tir. Bu antioksidan enzimlerin tümü testislerde eksprese edilir (Zini ve ark., 1998). SOD sitozolik, mitokondriyal ve hücre dışı formlarda bulunur ve bunların tümü, enzimin aktif bölgesinde geçiş metalinin art arda oksidasyon-indirgemesi yoluyla süperoksit anyonunun dismutasyonunu katalize eder (Hsieh ve ark., 1998). Katalaz yalnızca tek formda bulunur ve hidrojen peroksidi hidrojen ve suya dönüştüren oldukça verimli, hücre içi bir enzimdir. GPX, dokuya bağlı olarak baskın form ile beş farklı formda bulunur. Fosfolipidhidroperoksit GPX olarak da bilinen GPX IV, fare testisinde baskın formdur, oysa GPXs III ve V, fare epididiminde baskındır. Hangi biçimde olursa olsun, bu glutamata dayalı sistem oksidatif strese karşı önemli bir savunmadır (Pons ve ark., 2003).

Bazı enzim olmayan faktörler de testislerde antioksidan görevi görür. Bunlar arasında C vitamini, E vitamini, resveratrol (botanik bir antioksidan) ve melatonin testiküler oksidatif stresi azaltmada farklı koşullar altında kanıtlanmıştır (Kutlubay ve ark., 2007).

TESTİKÜLER OKSİDATİF STRES NEDENLERİ

Testis torsiyonu: Testis torsiyonu, çoğunlukla olgun erkeklerde görülen ve testis kan akışının bozulmasına neden olan nadir bir hastalıktır. Testis torsiyonu insidans oranının 25 yaşında 158 kişide bir olduğu tahmin edilmektedir ve bu popülasyonun %35'inden fazlasında ejakülasyon kalitesinde azalma ile ilişkilidir (Anderson ve Williamson, 1990). Testis torsiyonu, başladıktan sonraki 3-4 saat içinde tedavi edilmezse, kalıcı testis küçülmesine neden olabilir (Aitken ve Clarkson, 1987). Üç saat veya daha kısa süreli kısa iskemi dönemleri bile testiküler oksidatif stresin yüksek seviyelerine, testis glutatyon seviyesinde azalmaya ve spermatogenezin indüklediği bozukluğa yol açabilir (Guimaraes ve ark., 2007). Çok sayıda çalışmada, testis torsiyonunun

onarımından sonra testisteki oksidatif stresin arttığı; germ hücre kaybı ve seminifer epitelyumun bozulması dahil olmak üzere testiküler fonksiyon üzerindeki olumsuz etkileri bildirmiştir (Turner, 2001; Dökmeci, 2006; Lysiak ve ark., 2007). Bu nedenle testis torsiyonu, enfarktüs ve nekrozdan önce onarıldığında, oksidatif stresin klasik bir indükleyicisi olan iskemi-reperfüzyon (IR) hasarına neden olur (Turner ve Lysiak, 2008).

Yüksek testis sıcaklığı: Testis sıcaklığında anormal artışa neden olan herhangi bir faktör, testiküleroksidatif stres ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra, artan testiküler sıcaklık azalmış SOD ve katalaz fonksiyonu ile ilişkilidir (Ahotupa ve Huhtaniemi, 1992). Sperm germ hücrelerinin artan sıcaklığa maruz kalması sonuç olarak H₂O₂ seviyesini artırır ve artan apoptoz oranı ile ilişkilidir. Bu nedenle katalaz seviyesindeki artış, H₂O₂ seviyesini düşürdüğü için hücre ölümünü büyük ölçüde engelleyebilmektedir.

Varikosel: Testisteki spermatik venin genişlemesi olan varikosel, artan erkek infertilite oranı ile ilişkilidir (Fretz ve ark., 2002). Varikosel, ilgili mekanizmalar yoluyla olumsuz spermatogenez süreci yoluyla oksidatif stresin indüklenmesi ile ilişkilidir. Bazı klinik çalışmalarda, varikosel insidansının sperm tarafından aşırı ROS üretimi, bu hücrelerde yüksek düzeyde DNA hasarı ve seminal plazma antioksidanlarının drenajı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Smith ve ark., 2006). Bu çalışmalar varikoselin oksidatif stresin indüksiyonuna neden olduğunu göstermiştir. Varikoselin testis kan akımında ve ardından testis sıcaklığında artışa neden olması dikkat çekicidir (Turner ve ark., 1997). Varikoselin temel patobiyolojisi hakkında anlaşılması gereken çok şey olmasına rağmen, testiküleroksidatif stresin ilişkili bir faktör olduğu görülmektedir.

Kriptorşidizm: Kriptorşidizmde ima edilen testiküler sıcaklıktaki artışlar uzun süredir testiküler oksidatif stresteeki artışlarla ilişkilendirilmiştir (Misro ve ark., 2005). Li ve diğerleri (2006), yetişkin farelerde kriptorşidizmin indüklenmesinden sonra ROS üretimini ve gen

ekspresyon modellerini inceledi. Bu araştırmacılar, kriptorşidizmin, artan GCA ve enerji ve lipid metabolizması, stres tepkisi ve redoks reaksiyonları ile ilişkili bir dizi genin ekspresyonundaki değişikliklerle ilişkili olan ROS'ta bir artışa neden olduğunu bildirdi. Artan in vitro sıcaklık altındaki testis dokusu ayrıca oksidatif strese ve GCA'ya karşı artan bir duyarlılık gösterir. Kriptorşidizm sırasında ROS'daki artış ayrıca testosterondaki düşüşle ilişkilendirilmiştir.

Diyabet: Bir çalışma, hayvan modellerinde deneysel olarak diyabetin indüklenmesinin, serbest radikalleri artırarak oksidatif stresin indüklenmesine neden olduğunu ve ardından testis fonksiyonunu bozarak doğurganlığı etkilediğini göstermiştir. Diyabet, testislerde ROS üretimini ve lipid peroksidasyonunu artırarak erkek kısırlığına katkıda bulunabilir. Bu bağlamda diyabete bağlı oksidatif stres, DNA yıkımına ve fetal mortalitede artışa neden olmaktadır. Bu olumsuz etkiler, C vitamini, melatonin ve taurin gibi bazı antioksidanların kullanılmasıyla onarılabilir (Mallick ve ark., 2007). Diyabetli erkeklerin spermelerinde diyabeti olmayanlara göre DNA hasarı daha fazladır (Agbaje ve ark., 2007).

Hipertiroidizm: Hipertiroidizm, fare testislerinde oksidatif stres, lipid peroksidasyonunda ve GSH seviyesinde bir artış ve antioksidan enzimlerin indüksiyonu ile ilişkilidir. Bu oksidatif stresin, artan mitokondriyal aktiviteye ve artan tiroksin üretimine bağlı olarak mitokondriyal elektron taşıma zincirinden eşzamanlı elektron salınımına bağlı olduğu görülmektedir (Sahoo ve ark., 2007). Günümüzde hipertiroidizme bağlı oksidatif strese bağlı komplikasyonlar önemli bir antioksidan olan melatonin tarafından onarılabilir; bu nedenle, oksidasyonun şiddetlenmesi önlenebilir. Klinik deneyler, hipertiroidizmin seminal kalitede düşüşe, özellikle de sperm hareketliliğinde bozulmaya neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca, hipotiroidizm oksidatif stresin indüklenmesine neden olur (Krassas ve ark., 2002). Bu nedenle, normal testis fonksiyonunun büyük ölçüde tiroid fonksiyonuna bağlı olduğu tartışılabilir.

Üreme hormonları arasındaki dengesizlik: Testislerin endojen bezlerinin durumu, bu organın antioksidan aktivitesi üzerinde ani bir etkiye sahip olabilir. Örneğin, siklofosamid ve dimetansülfanat ile tedavi, glutatyonperoksidaz, SOD ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunun inhibisyonuna ve testislerde testosteron konsantrasyonunda azalmaya, spermatogenezde bozulmaya ve hücre apoptozunda artışa neden olabilir. Bu bağlamda, gonadotropin exogen, testosteron üretimini ters yönde etkileyebilir ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunun inhibisyonuna neden olabilir; ayrıca bu hormon spermatogenez sürecini bozar ve hücre ölümüne neden olur. Sıçanlarda Leydig hücreleri insan koryonik gonadotropin ile uzun süreli tedavi edildiğinde, testis doku hücrelerinde aşırı ROS üretilir ve ardından lipid peroksidasyonu uyarılır, antioksidan enzimlerin aktivitesi azalır, germinal hücrelerin apoptozisi indüklenir ve spermatogenez hızlanır (Gautam ve ark., 2007).

Zenobiyotik Etkisi: Zenobiyotik, antibiyotik kalıntıları da dahil olmak üzere, uzun vadede vücutta farklı şekillerde depolanan ilaç ve kimyasalların kalıntılarını ifade eder. Düşük miktarlarda zenobiyotiklerin hasara yol açma olasılığı daha düşük olsa da, bu maddelerin uzun süreli birikimi vücuttaki belirli problemlerle ilişkilendirilebilir. Son zamanlarda, geniş bir zenobiyotik spektrumunun, antioksidan mekanizmayı baskılayanın yanı sıra testiküler oksidatif stresi indüklediği gösterilmiştir (Özyurt ve ark., 2006).

Toksinlere maruz kalma: Çevresel toksinler testiküler oksidatif strese ve sonuç olarak spermatogenezde bozulmaya neden olabilir. Örneğin, farelerin heksaklorosikloheksan gibi belirli pestisitlerle tedavi edilmesi, testiküleroksidatif streste önemli bir artışa neden oldu ve bu nedenle germ hücreleri ve apoptosis yolağı zarar gördü (Samanta ve Chainy, 1997). Ayrıca, 3,1-dinitrobenzen veya nonilfenol gibi endüstriyel kirleticiler de benzer etkiler göstermiştir (Han ve ark., 2004). Renklerde kullanılan glükol eter olan metoksietanol, fren yağları ve diğer bazı endüstriyel kirleticilerin yanı sıra ana metaboliti olan metoksiasit,

testiküler oksidatif stres ve atrophi artışına neden olur (McClusky ve ark., 2007). Son olarak, aşırı alkol kullanımı veya artan sigara kullanımı gibi uygunsuz yaşam tarzının benimsenmesinin tüm dokularda serbest radikal üretimini artırabileceğini ve sıklıkla erkek infertilitesi ile ilişkili veya buna katkıda bulunduğu da bilinmektedir (Mattison, 1982).

İyonlaştırıcı radyasyon: Testis dokusu yüksek oranda X-ışını radyasyonuna bağımlıdır; bu nedenle, X ışınlarına maruz kalma, testis dokusunda oksidatif stres ile ilişkilendirilebilir. Tüm testis hücrelerinin X-ışını radyasyonuna karşı aynı duyarlılık oranına sahip olmasına rağmen, Sertoli ve Leydig hücrelerinin X-ışınlarına nispeten dirençli görüldüğü ve bunun da antioksidanların kullanımıyla güçlendirilebileceği belirtilmelidir (Manda ve ark., 2007).

Enfeksiyon: Enflamasyon ve inflamatuvar hastalığa bağlı oksidatif stres, erkek kısırlığı için yaygın bir predispozan faktördür. Testiküle enfeksiyon, testosteron üretiminde önemli bir azalmaya ve spermatogenezde rahatsızlığa neden olur (Reddy ve ark., 2006). İnfertil erkek testislerindeki gen ekspresyonu ile ilgili mikroarray verilerinin analizi, inflamatuvar genlerin ekspresyonunun arttığını gösterir (Allen ve ark., 2004). Bir çalışma, Lipopolisakkaridin (LPS) intraperitoneal uygulanmasıyla indüklenen oksidatif stresin, Leydig hücre zarında lipid peroksidasyonunun uyarılmasına ve steroid yapımında ve beta-hidroksil dehidrogenaz aktivitesinde önemli artışa neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu uygulama mitokondriyal ve Leydig hücre disfonksiyonuna ve spesifik olarak kolesterol taşıma aktivitesinin inhibisyonuna neden olmuştur (Husain ve Somani, 1998).

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, hormonal düzeni, spermatogenezini veya spermin üriner sistem yoluyla taşınmasını etkiler. Erkek kısırlığına çoğunlukla cinsel yolla bulaşan hastalıklar neden olur; şiddetli enfeksiyonun bir belirteci olan seropozitif *Chlamydia* antikollarının yüksek titresinin erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Mazzoli ve ark., 2010). Erkek infertilitesi, DNA hasarına ek olarak azalmış sperm motilitesine ve membran

değişikliklerine neden olduğu gösterilen genital *Mikoplazma* ve *Ureaplasma* ile ilişkilendirilmiştir (Nunez-Calonge ve ark., 1998). Kısır erkeklerden alınan semen örneklerinin, sperm motilitesini azalttığı gösterilen *Neisseriagonorrhoeae* DNA ve *Trichomonasvaginalis* içerdiği bildirilmiştir. Erkekler ayrıca Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, herpes, papilloma virüsü, hepatit ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfeksiyona karşı hassastır. Bununla birlikte, cinsel yolla bulaşan hastalıklara bağlı kaynağı bilinmeyen ilişki, bireyselleştirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık enfeksiyonu ile erkek kısırlığı arasında güçlü bir ilişki kurmak için kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir (Jarecki-Siyah ve ark., 1998).

Prostatit: Prostatit, erkek genital sisteminde en kapsamlı araştırılan inflamatuvar hastalık olmaya devam etmektedir. Akut ve kronik bakteriyel prostatit durumunda, patojenler spermi doğrudan (patojen suşuna bağlı olarak) veya IL6, IL8 veya tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi sitokinlerin aktivasyonu yoluyla dolaylı olarak etkileyebilir (Alshahrani ve ark., 2013). Artan sitokin seviyeleri oksidatif strese yol açar, bu sadece spermatozoayı etkilemekle kalmaz, aynı zamanda testosteron hormon seviyelerini düşürerek sistemik bir reaksiyonu tetikleme potansiyeline sahiptir. Artan OS sıklıkla sperm DNA'sı üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve embriyoya babanın genetik katkısını azaltır (Tremellen, 2008). Prostatin enfeksiyonu ve enflamasyonu, ROS üretebilen lökositleri uyarır. Sonuç olarak, yüksek düzeyde ROS infertilite tedavisi arayan erkeklerin %35'ine kadar zarar verebileceğinden enfeksiyonlar hemen tedavi edilmelidir. Bunun nedeni çoğunlukla tedavi edilmeyen prostatitin oligozoospermi, azospermi veya astenozoospermi ile sonuçlanabilmesidir (Schupp ve ark., 2008).

Hepatit: Erkek kısırlığından hepatit B ve C virüslerinin sorumlu olduğu kanıtlanmıştır. Kan testis bariyerini geçebilme kapasitesi nedeniyle hepatit B'nin doğurganlık parametrelerini kötüleştirdiği gösterilmiştir (Garolla ve ark., 2013). Virüsün kan dolaşımından testislere geçebilme kabiliyeti nedeniyle, genomunu doğrudan

spermatozoaya iletebildiği, bunun da hatalı spermiyogenez ve düşük fertilizasyon seviyeleri ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2018). Hepatit C'nin neden olduğu oksidatif stres, sperm hareketliliğinin azalmasına neden olur, ancak ejakülasyon hacmini, apoptozu veya spermdeki DNA hasarını etkilemez (Machida ve ark., 2006).

Koronavirüsler: Araştırmacılar, 2002'deki SARS-CoV pandemisinden bu yana koronavirüslerin insan üreme sistemini enfekte etme olasılığını bildiriyor. SARS-CoV-2'nin üreme süreçlerini bozma söz konusu olduğunda SARS-CoV-1'e benzer şekilde çalıştığı düşünülmektedir. Erkekler, kadınlardan daha yüksek ACE2 reseptör ekspresyonuna sahiptir, bu da erkek üreme sisteminin neden SARS-CoV enfeksiyonuna karşı daha duyarlı görüldüğünü açıklayabilir. Geçmiş salgınlarla ilgili koronavirüsler, orşitle ilişkilendirilmiştir ve SARS-CoV dikkate değer bir örnektir. Bu, spermatogenezin bozulmasına ve germ hücrelerinin apoptoz geçirmesine neden olabilir (Xu ve ark., 2006). Bununla birlikte, testislerde veya semende viral genomik bileşenlerin varlığına ilişkin tartışmalı raporlar vardır. Bu nedenle, sekonder immün yanıtlar yoluyla testiküler doğal inflamatuvar yolların ortaya çıkarılması, virüs aracılı testis hasarının gelişmesinde ve serbest radikal üretiminde anahtar rol oynar (Dutta ve Sengupta, 2021). Ayrıca, SARS-CoV'ye benzer şekilde, SARS-CoV-2'nin de konağın adrenokortikotropik hormonuna (ACTH) benzeyen amino asit dizilerini kullanarak stresten kaçınma stratejisini benimsemesi ve sonuç olarak konağın kendi ACTH'sine karşı antikorlar geliştirmesi muhtemeldir. Bu yöntem, tipik olarak kortizol seviyelerini yükselterek yapılan konakçıdaki stres tepkisini baskılayarak organizmadaki stresi ve iltihabı azaltır. Sonuç olarak, kontrolsüz inflamasyon doku hasarına yol açmaya devam eder. Membran lipid peroksidasyonu ve sperm DNA fragmantasyonu, hücre içi oksidatif hasar yoluyla meydana gelebilir ve spermatogenez ve spermiyogenez gibi testis süreçlerine zararlıdır (Sengupta ve Dutta, 2020).

OKSİDATİF STRESİN TESTİS HASTALIKLARI VE ERKEK İNFERTİLİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Erkek infertilitesi, dünya genelindeki infertilite vakalarının neredeyse yarısında başlıca etkidir ve erkek infertilite vakalarının %25'i idiyopatiktir (Kumar ve Singh, 2015). OS ile ilişkili mekanizmaların, vakaların yaklaşık %40 ila %50'sinde erkek fertilitate parametrelerinin bozulmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Selvam ve ark., 2020). Normal, fizyolojik seviyelerde, ROS, spermatogenez, sperm canlılığını sürdürmek, olgunlaşmaya aracılık etmek, hiperaktivasyon ve kapasitasyon, sperm motilitesinin yanı sıra akrozom reaksiyonu (AR) gibi erkek üreme işlevleri için çok önemlidir. Spermatozoanın olgunlaşması epididimde meydana gelir; sperm plazma zarındaki değişiklikler, zar proteinlerinin yeniden düzenlenmesi, enzimlerdeki değişiklikler ve nükleer yeniden şekillenme dahil olmak üzere bir dizi olay gerçekleşir (Thompson ve ark., 2014).

Tüm vakaların yaklaşık yarısında, erkek kısırlığının nedeni bilinmemektedir, ancak kısır erkeklerin %30-80'inin ejakülatlarında önemli bir ROS konsantrasyonu olduğu açıktır. İnsan semeninde endojen ROS'un iki ana kaynağı, seminal sıvıdaki lökositler ve morfolojik olarak yetersiz baş ve sitoplazmik retansiyona sahip olgunlaşmamış spermelerdir. ROS ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki homeostatik dengenin bozulması, oldukça reaktif ROS antioksidan savunma mekanizmalarını geride bıraktığında OS gelişimine yol açabilir. LPO, sperm DNA fragmantasyonu (SDF) ve germ hücre apoptozu dahil olmak üzere sperm üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (Selvam ve ark., 2020).

Spermatozoa, bol miktarda çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA'lar), özellikle konjuge olmayan metilen gruplarında altı çift bağa sahip olan ve plazma zarlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan dokosaheksaenoik asit içerir. Artan ROS üretimi nedeniyle, sperm zarlarında PUFA peroksidasyonu teşvik edilir, bu da kapasitasyon ve biyokimyasal akrozom reaksiyon kaskadı sonrasında sperm oositlerinin

etkin füzyonu için gerekli olan bozulmuş zar bütünlüğü ve akışkanlığının bir sonucu olarak hücre işlev bozukluğuna yol açar (Selvam ve ark., 2020). Ek olarak, LPO yan ürünleri elektron taşıma zincirinde yer alan mitokondriyal proteinlere zarar vererek elektron sızıntısına ve mitokondriyal membran potansiyelinde, ATP üretiminde ve sperm hareketliliğinde azalmaya neden olur.

Spermde artan ROS üretimi ve zayıf antioksidan kapasiteleri, SDF'ye neden olabilir. OS, sperm kaspazlarının aktivasyonu ve endonükleaz üretimi yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak sperm DNA'sına zarar verme yeteneğine sahiptir. SDF'nin, histondan protamine kromatin yapısı ikamesinin başarısızlığına neden olan spermiyogenez işlemi sırasında bir kromatin yoğunlaşma hatasının neden olduğu DNA duyarlılığından kaynaklandığına inanılmaktadır. Aşırı ROS maruziyetinin spermiyasyon sırasında, spermatozoanın rete testis yoluyla seminifer tübüllerden kaudae epididimise göçü sırasında meydana geldiği ve DNA hasarına neden olduğu gözlemlenmiştir (Selvam ve ark., 2020). Spermiyogenez süreci boyunca, DNA onarımı yalnızca belirli aşamalarda gerçekleşebilir ve epididimin nükleer yoğunlaşması sürecinde artık aktif değildir. İnsan oositinin ss-DNA kırılma onarımı için bir sonraki şansı temsil etmesine rağmen, SDF onarımının etkinliği artan anne yaşıyla birlikte azalır. DNA onarımı meydana gelmediğinde, ds-DNA'daki bir kırılma, genom kararsızlığına yol açar ve ardından hücrel ölümü indükler. Sonuç olarak, döllenmeden sonra, bir spermde SDF'nin bulunması, blastülasyon, implantasyon ve gebelik sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Birkaç çalışma, SDF'nin ART sonuçları üzerindeki etkisine müdahale etmiştir. Bir meta-analize göre, SDF ile gebelik sonucu arasında ters bir ilişki ve SDF ile düşük arasında pozitif bir ilişki vardır (Zhao ve ark., 2014). SDF, tekrarlayan gebelik kayıplarına katkıda bulunan faktörlerden biri olduğundan, uygun ölçüm ve yönetim, çiftler için sorunu hafifletmeye yardımcı olabilir.

Çeşitli hücre ölümü sinyalleme ve düzenleyici sistemlerin neden olduğu DNA parçalanmasının bir sonucu olarak, apoptoz, biyolojik olarak programlanmış bir hücre ölümü olarak kabul edilmektedir (Trevelyan ve ark., 2020). Apoptoz, ROS tarafından indüklenen ds-DNA kırılmalarının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Kısır erkekler, seminal plazmalarında bulunan yüksek sitokrom-C düzeylerinin bir sonucu olarak önemli mitokondriyal hasara maruz kalabilirler (Latchoumycandane ve ark., 2020).

SONUÇ

Testiküleroksidatif stres, sperm üretim fonksiyonlarını, sperm kalitesini ve testisin yapısını bozmaktadır. Testis torsiyonu, varikosel, enfeksiyonlar, radyasyon ışınları maruziyeti, kemoterapotik ajanlar gibi sebepler testiküleroksidatif strese neden olabilir. Bunun sonucunda da başta infertilite olmak üzere çeşitli hasarlar oluşabilir. Testiküleroksidatif stresi önlemek amacıyla antioksidanlar kullanılabilir. Ayrıca oksidatif strese neden olan olası etkenlerden korunma sağlanabilir.

Erkek infertilitesinin önlenmesi ve testiküler fonksiyonların korunması amacıyla oksidatif stresin maruziyeti azaltılmalıdır. Bu sebeple yapılacak çalışmalar desteklenmeli ve yakından takip edilmelidir.

KAYNAKÇA

- Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM. Insulin dependent diabetes mellitus: Implications for male reproductive function. *Hum Reprod.* 2007;22:1871–77.
- Ahotupa M, Huhtaniemi I. Impaired detoxification of reactive oxygen and consequent oxidative stress in experimentally cryptorchid rat testis. *Biol Reprod.* 1992;46:1114–18.
- Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fert.* 1987; 81: 459–469.
- Allen JA, Diemer T, Janus P, Hales KH, Hales DB. Bacterial endotoxin lipopolysaccharide and reactive oxygen species inhibit Leydig cell steroidogenesis via perturbation of mitochondria. *Endocrine.* 2004;25:265–75.
- Alshahrani, S.; McGill, J.; Agarwal, A. Prostatitis and male infertility. *J. Reprod. Immunol.* 2013, 100, 30–36.
- Anderson JB, Williamson RCN. Fertility after torsion of the spermatic cord. *Br J Urol.* 1990; 65:225–30.
- Asadi N, Bahmani M, Kheradmand A, Rafieian-Kopaei M. The Impact of Oxidative Stress on Testicular Function and the Role of Antioxidants in Improving it: A Review. *J Clin Diagn Res.* 2017 May;11(5):IE01-IE05
- Cotran RS, Kumar V., Robbins SL. *Pathologic Basis of Disease.* Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1994: 11–13.
- Dokmeci D. Testicular torsion, oxidative stress and the role of antioxidant therapy. *Folia Med (Plovdiv).* 2006; 48: 16–21.
- Dutta, S.; Sengupta, P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. *Reprod. Sci.* 2021, 28, 23–26.
- Dutta, S.; Sengupta, P.; Slama, P.; Roychoudhury, S. Oxidative Stress, Testicular Inflammatory Pathways, and Male Reproduction. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 10043.
- Fretz PC, Sandlow JJ. Varicocele: Current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am.* 2002;29:921–38.
- Garolla, A.; Pizzol, D.; Bertoldo, A.; Menegazzo, M.; Barzon, L.; Foresta, C. Sperm viral infection and male infertility: Focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J. Reprod. Immunol.* 2013, 100, 20–29.
- Guimaraes SB, Aragao AA, Santos JM. Oxidative stress induced by torsion of the spermatic cord in young rats. *Acta Cir Bras.* 2007;22:30–33.
- Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006;58:1634–36.

- Han X, Tu Z, Gong Y, Shen S, Wang X, Kang L, et al. The toxic effects of nonylphenol on the reproductive system of male rats. *Reprod Toxicol*. 2004;19:215–21.
- Hsieh Y., Guan Y., Tu C., Bratt PJ, Angerhofer J.R., Lepock M., Hickey MJ, Tainer JA, Nick HS, Silverman DN. Probing the active site of human manganese superoxide dismutase: the role of glutamine 143. *Biochemistry*. 1998; 37: 4731–4739.
- Husain K, Somani SM. Interaction of exercise training and chronic ethanol ingestion on testicular antioxidant system in rat. *J Appl Toxicol* 1998;18:421–29.
- Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V, Miras KA. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3667–71.
- Kumar, N.; Singh, A.K. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2015, 8, 191.
- Kutlubay R., Oguz EO, Can B., Guven MC, Sinik Z., Tuncay OL, Vieamen E. Protection from testicular damage caused by intraperitoneal aluminium. *Int J Toxicol*. 2007; 26: 297–306.
- Latchoumycandane, C.; Vaithinathan, S.; D’Cruz, S.; Mathur, P.P. Apoptosis and male infertility. In *Male Infertility*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2020; pp. 479–486.
- Li YC, Hu XQ, Xiao LJ, Hu ZY, Guo J., Zhang KY, Song XX, Liu YX. An oligonucleotide microarray study on gene expression profile in mouse testis of experimental cryptorchidism. *Front Biosci*. 2006; 11: 2465– 2482.
- Lysiak JJ, Zheng S., Woodson R., Turner TT. Caspase-9-dependent pathway to murine germ cell apoptosis: mediation by oxidative stress, BAX, and caspase-2. *Cell Tissue Res*. 2007; 328: 411– 419.
- Machida, K.; Cheng, K.T.-H.; Lai, C.-K.; Jeng, K.-S.; Sung, V.M.-H.; Lai, M.M. Hepatitis C virus triggers mitochondrial permeability transition with production of reactive oxygen species, leading to DNA damage and STAT3 activation. *J. Virol*. 2006, 80, 7199–7207.
- Mallick C, Mandal S, Barik B, Bhattacharya A, Ghosh D. Protection of testicular dysfunctions by MTEC, a formulated herbal drug, in streptozotocin induced diabetic rat. *Biol Pharm Bull*. 2007;30:84–90.
- Manda K, Ueno M, Moritake T, Anzai K. Alpha-lipoic acid attenuates x-irradiation-induced oxidative stress in mice. *Cell Biol Toxicol* 2007;23:129–37.
- Mates JM, Sanchez-Jimenez F. Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Front Biosci*. 1999; 4: 339– 345.
- Mattison DR. The effects of smoking on fertility from gametogenesis to implantation. *Environ Res*. 1982;28:410–33.

- McClusky LM, De Jager C, Bornman MS. Stage-related increase in the proportion of apoptotic germ cells and altered frequencies of stages in the spermatogenic cycle following gestational, lactational, and direct exposure of male rats to p-nonylphenol. *Toxicol Sci* 2007;95:249–56.
- Misro MM, Chaki SP, Gautam DK. Germ cell death and their removal during initial stages of testicular ischemia and cryptorchidism: a comparative analysis. *Indian J Exp Biol*. 2005; 43: 1080– 1087.
- Ozyurt H, Pekmez H, Parlaktas BS. Oxidative stress in testicular tissues of rats exposed to cigarette smoke and protective effects of caffeic acid phenethyl ester. *Asian J Androl*. 2006;8:189–93.
- Pons E., Sipila P., Britan A., Vernet P., Poutaneri M., Huhtaniemi I., Drevet J.R.. Epididymal expression of mouse GPX proteins: analysis of the mechanisms of GPX5 tissue and region-specific expression through in vitro and in vivo approaches. In: BT Hinton, & TT Turner, eds. *Third International Conference on the Epididymis*. Charlottesville, Va: The Van Doren Company; 2003: 74– 93.
- Pryor WA, Houk KN, Foote CS, Fukuto JM, Ignarro LJ, Squadrito GL, Davies KJA. Free radical biology and medicine: it's a gas, man! *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 291: R491–R511.
- Rafieian-Kopaie M, Baradaran A. Plants antioxidants: From laboratory to clinic. *J Nephropathol*. 2013;2(2):152–53.
- Reddy MM, Mahipal SV, Subhashini J, Reddy MC, Roy KR, Reddy GV, et al. Bacterial lipopolysaccharide-induced oxidative stress in the impairment of steroidogenesis and spermatogenesis in rats. *Reprod Toxicol*. 2006;22:493–500.
- Romeo C, Antonuccio P, Esposito M, Marini H, Impellizzeri P, Turiaco N, et al. Hydrophilic vitamin E-like antioxidant reduces testicular ischemiare perfusion injury. *Urol Res*. 2004;32:367–71.
- Samanta L, Chainy GB. Comparison of hexachloro cyclohexane induced oxidative stress in the testis of immature and adult rats. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*. 1997;118:319–27.
- Schuppe, H.C.; Meinhardt, A.; Allam, J.; Bergmann, M.; Weidner, W.; Haidl, G. Chronic orchitis: A neglected cause of male infertility? *Andrologia* 2008, 40, 84–91.
- Selvam, M.K.P.; Sengupta, P.; Agarwal, A. Sperm DNA fragmentation and male infertility. In *Genetics of Male Infertility*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2020; pp. 155–172.
- Sengupta, P.; Dutta, S. Does SARS-CoV-2 infection cause sperm DNA fragmentation? Possible link with oxidative stress. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2020, 25, 405–406.

- Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I, et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: Relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod.* 2006;21:986–93.
- Szabo C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev.* 2007;6:662–79.
- Thompson, A.; Agarwal, A.; du Plessis, S.S. Physiological Role of Reactive Oxygen Species in Sperm Function: A Review. *Antioxidants in Male Infertility: A Guide for Clinicians and Researchers; Springer Science and Business Media: New York, NY, USA, 2014; pp. 69–89.*
- Tremellen, K. Oxidative stress and male infertility—A clinical perspective. *Hum. Reprod. Update* 2008, 14, 243–258.
- Trevelyan, S.J.; Brewster, J.L.; Burgess, A.E.; Crowther, J.M.; Cadell, A.L.; Parker, B.L.; Croucher, D.R.; Dobson, R.C.; Murphy, J.M.; Mace, P.D. Structure-based mechanism of preferential complex formation by apoptosis signal-regulating kinases. *Sci. Signal.* 2020, 13, 1–26.
- Turner TT, Lysiak JJ. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction. *J Androl* 2008;29:488–498.
- Turner TT, Tung KSK, Tomomasa H, Wilson LW. Acute testicular ischemia results in germ cell-specific apoptosis in the rat. *Biol Reprod.* 1997;57:1267–74.
- Turner TT. The study of varicocele through the use of animal models. *Hum Reprod Update.* 2001; 7: 78– 84.
- Xu, J.; Qi, L.; Chi, X.; Yang, J.; Wei, X.; Gong, E.; Peh, S.; Gu, J. Orchitis: A complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol. Reprod.* 2006, 74, 410–416.
- Zhao, J.; Zhang, Q.; Wang, Y.; Li, Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2014, 102, 998–1005.e8.
- Zhou, Y.H.; Ma, H.X.; Shi, X.X.; Liu, Y. Ureaplasma spp. in male infertility and its relationship with semen quality and seminal plasma components. *J. Microbiol.*
- Zini A., Abitbol J., Girardi SK, Schulsinger D., Goldstein M., Schlegel PN. Germ cell apoptosis and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression following ischemia-reperfusion injury to testis. *Arch Androl.* 1998; 41: 57– 65.

BÖLÜM 10

RUHSAL HASTALIKLAR VE EPİGENETİK

Doç. Dr. Emel BAHADIR YILMAZ¹

¹ Giresun Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Psikiyatri Hemşireliği ABD, Piraziz, Giresun, Türkiye. ebahadiryilmaz@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0003-1785-3539

GİRİŞ

Epigenetik, fenotipi meydana getiren genler ve ürünleri arasındaki nedensel etkileşimleri inceleyen biyoloji biliminin bir dalıdır. Bu tanımın orijinal anlamında, epigenetik, bir genotipin ifadesini belirli bir fenotipe modüle eden tüm moleküler yollara atıfta bulunur. Sonraki yıllarda genetiğin hızla gelişmesiyle birlikte kelimenin anlamı giderek daralmıştır. Epigenetik, "mitotik ve/veya mayotik olarak kalıtsal olan ve DNA sekansında bir değişiklik gerektirmeyen gen fonksiyonundaki değişikliklerin incelenmesi" olarak tanımlanmış ve günümüzde genel kabul görmüştür (1). Başka bir kaynakta ise "Epigenetik bir özellik, DNA dizisinde değişiklikler olmadan bir kromozomdaki değişikliklerden kaynaklanan, kararlı bir şekilde kalıtsal bir fenotiptir" şeklinde tanımlanmıştır (2).

Epigenetik süreçler, her hücre tipinin (nöronlar, kas hücreleri, karaciğer hücreleri, beyaz kan hücreleri, retinadaki çubuklar ve koniler vb.) morfolojisinin ve işlevinin oldukça farklı olduğu anlamına gelir. Epigenetik değişiklikler, kanserler veya genetik olarak kalıtsal hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişimi ile de ilişkilidir; frajil X sendromu, Prader-Willi sendromu, Angelman sendromu, çeşitli ruhsal bozukluklar, vb. Epigenetik mekanizmalar, çevrenin sinirsel ve davranışsal işlevleri değiştirebilmesinin nasıl mümkün olduğunu açıklar. Özetle, epigenetik, çevrenin genlerimizi nasıl şekillendirdiğinin incelenmesini içerir (3).

Embriyonik gelişim, çevresel kimyasallar, ilaçlar, psikososyal çevre, öğrenme ve hafıza, ruhsal hastalıklar ve kanser ile yaşlanma ve diyet gibi epigenetik mekanizmalarla ilişkili faktörler ve süreçler tanımlanmıştır (3). Gelişimin erken evrelerindeki çevresel maruziyetler, hastalığın daha sonraki evrelerinde rol oynar. Çevresel maruziyetler ve hastalık riski arasında makul bir bağlantı sağlayan epigenetiktir. Epigenetik, belirli bir hastalık riskinin nesiller boyunca nasıl geçtiğini de açıklayabilir (4).

Davranışsal epigenetik

Son yıllarda, genler ve davranış arasındaki ilişki, sadece doğum öncesi değil, kişinin yaşamı boyunca meydana gelen epigenetik süreçler açısından incelenmektedir. Bu konu, normal ve patolojik gelişim sırasında epigenetik modülasyonun temel biyokimyasal ve hücresel

mekanizmaları, psikopatolojinin epigenetik mekanizmaları ve öğrenme süreçleri dahil olmak üzere çeşitli konularla ilişkilendirilmektedir (3).

Davranışsal epigenetik, epigenetik ilkelerinin insan ve insan olmayan hayvanlarda fizyolojik, genetik, çevresel ve gelişimsel davranış mekanizmalarının incelenmesine uygulanması olarak tanımlanmaktadır (5). Bir başka kaynakta, davranışsal epigenetik, deneyim ve çevresel stresin neden olduğu epigenetik değişikliklerin hayvan davranışını nasıl etkileyebileceğinin incelenmesi olarak tanımlanmaktadır (6).

Epigenetik mekanizmalar, çevrenin organizmaların genomlarını düzenlemesini yöneten moleküler olaylardır. Epigenetik süreçler, görünüş, fizyoloji, biliş ve davranışta - fenotip olarak bilinen özellikler grubu - bireysel farklılıklara yol açar. Bu konuda yapılan çalışmaların amacı, yaşam deneyimlerinin vücut işlevi ve davranışındaki kalıcı değişikliklere nasıl dönüştüğünü açıklamaktır (7).

Davranışsal epigenetik, çevreden gelen sinyallerin beyin hücrelerinde olup bitenleri değiştiren moleküler biyolojik değişiklikleri nasıl tetiklediği ile yakından ilişkilidir. Burada çevre terimi, hayatın her aşamasında meydana gelen hemen hemen her şeyi kapsar: sosyal deneyim, beslenme, hormonlar ve doğum öncesi, doğum sonrası ve yetişkinlikte ortaya çıkan toksikolojik maruziyetler (7). Aslında, birçok kapsamlı çalışma çevresel faktörlerin epigenetik düzenlemelerle yakından ilişkili olduğunu belirtmiştir. Diyet, toksik maddeler, kirleticiler ve ışınlama epigenetik profillerdeki değişiklikleri tetikleyen bu tür faktörlerdir. İlginç bir şekilde, olumsuz deneyimler gibi çevresel zenginleştirmeler de epigenetik profili etkileyebilecek faktörler olarak öne sürülmüştür. Örneğin, çocuklukta istismar ve anneden ayrılma, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) stres yanıt eksenindeki anormal DNA metilasyon profilleri ile bağlantılıdır. HPA eksenini, hipotalamus, hipofiz bezi ve adrenal bezler arasındaki doğrudan etkiler ve geri bildirim etkileşimlerinin karmaşık bir kümesidir ve çeşitli stres türlerine verilen tepkide önemli bir rol oynar. Sonuç olarak, anormal epigenetik düzenleme HPA eksenini aktivitesini bozarak intihar riskinin artmasına yol açabilir (6).

Doğum öncesi yaşam, bebeklik ve erken ergenlik gibi çevreye karşı maksimum duyarlılık dönemlerinde olumsuzluklar yaşamak, beyindeki olgunlaşma süreçlerini etkileyen genlerde kalıcı epigenetik değişikliklere yol açmakta ve böylece yetişkinlikte abartılı saldırganlık

da dahil olmak üzere işlevsiz davranışların ortaya çıkmasını desteklemektedir (8). Davranışsal epigenetik, zeka geriliği, otizm, şizofreni ve nörodejeneratif bozukluklar gibi tıbbi sorunları ve hatta yaşlanma, bağımlılık, intihar, çocuk istismarı ve çocuk ihmali gibi sosyal sorunları aydınlatmak ve hatta belki de çözmek için umut vaat etmektedir (7).

Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, annenin düşük kalitede bakım sağlamasının, annenin depresif olmasının ve anneden erken ayrılmanın DNA düzeyinde stres tepkisine neden olduğu ve bu iki faktörün epigenetik değişikliklere yol açan çevresel faktörler olarak tanımlandığı bildirilmektedir. Doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde çalışmalar yapılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir: stresli olumsuz deneyimler epigenetik değişikliklere yol açmaktadır. Hem hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen işleyişi hem de serotoninerjik sistemin insanlarda epigenetik düzenlemeye duyarlı olduğu bildirilmektedir (9).

Preterm davranışsal epigenetik alanı, yoğun bakım deneyimlerine odaklanmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi ile ilgili stres, fiziksel ve duyuşal uyarıları, ağırlı prosedürleri ve anneden ayrılmayı içermektedir. Yüksek yoğunluklu ışıklar ve gürültü, entübasyonlar, venipunkturlar, arteriyel yerleştirmeler ve ameliyat gibi hayat kurtaran prosedürler, bebekte fizyolojik ve davranışsal dengesizlik ile ilişkilendirilmektedir (9).

Öğrenme ve Hafıza

Davranışsal epigenetikle ilişkilendirilen alanlardan bir tanesi de öğrenme ve hafızadır. Öğrenme ve hafızayla en çok ilişkilendirilen epigenetik modifikasyonlardan bir tanesi DNA metilasyonudur. DNA metilasyonu, metil grupları (her biri bir karbon atomu ve üç hidrojen atomundan oluşan) adı verilen küçük kimyasal grupların DNA yapı taşlarına bağlanmasını içerir. Bir gen üzerinde metil grupları bulunduğu, o gen kapatılır veya susturulur ve o genden protein üretilmez (10).

Öğrenme ve hafıza ile ilişkilendirilen diğer bir epigenetik modifikasyon ise histon modifikasyonudur (5). Histonlar, hücre çekirdeğindeki yapısal proteinlerdir. DNA, histonların etrafını sararak kromozomlara şeklini verir. Histonlar, metil grupları veya asetil grupları (her biri iki karbon, üç hidrojen ve bir oksijen atomundan oluşur) gibi

kimyasal grupların eklenmesi veya çıkarılmasıyla değiştirilebilir. Kimyasal gruplar, DNA'nın histonların etrafına ne kadar sıkı sarıldığını etkiler, bu da bir genin açılıp kapatılamayacağını etkiler (10).

Çeşitli çalışmalar hem DNA metilasyonunun hem de histon modifikasyonlarının öğrenme ve hatırlama için gerekli olduğunu ortaya koymuştur (7). Yapılan *invivo* çalışmalar, fare hipokampusundeki DNA metiltransferaz inhibisyonunun korku hafızasını bozduğunu ve hafızayla ilişkili genlerin ekspresyonunu değiştirdiğini göstermiş ve DNA metilasyonu hafızanın ana düzenleyicisi olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, daha sonra yapılan çalışmalar, DNA metilasyonunun bellek oluşumunda ikili bir rol oynadığına dair giderek daha fazla kabul gören bir görüşe yol açmıştır: Öğrenme sırasında transkripsiyon düzenleyici olarak geçici bir rol ve uzak bellek bakımında sabit bir rol. Gerçekten de sonraki çalışmalar, kortikal DNA metilasyonunun öğrenmeden 4 hafta sonraya kadar istikrarlı bir şekilde değiştiğini ve bu zaman noktasında kortikal DNA metilasyonunu bloke etmenin hafızayı bozduğunu göstermiştir (11).

Epigenetik modifikasyonlar, nörotransmitter sistemindeki karmaşık etkileşim ağları da dahil olmak üzere, nöral plastisite ve nöron fizyolojisinde yer alan genlerin ekspresyonunun düzenlenmesine de katkıda bulunur. Bu gerçek, epigenetik değişikliklerin, çevresel ipuçlarıyla ilişkili olarak bilişsel yetenek dahil olmak üzere öğrenme ve zihinsel işlev için önemini vurgulamaktadır. Bunlar, özellikle insanların içinde yaşadıkları ve büyüdüğüleri çevreye daha yoğun bir şekilde uyum sağladığı çocukluk döneminde geçerlidir. Epigenetik imzaların, ana biyolojik rolleri konakçı bireyin uyumunu desteklemek olan, çeşitli deneyimler ve çevresel koşullardan etkilenen uyarlanabilir bir sistem oluşturduğuna dikkat etmek önemlidir. Başka bir deyişle, çocukluk döneminde uyarılan gençlerin epigenomu, beyin plastisitesini artırarak yeni bilgilerin edinilmesini kolaylaştıracak genlerin ifadesini daha iyi teşvik etmektedir (12).

DNA metilasyonunun nöral aktivite tarafından deneyime bağlı bir şekilde düzenlendiğine dair kapsamlı kanıtlar vardır. Aktif DNA metilasyonunun hipokampusa bağlı hafızaya dahil olduğunu gösteren erken bir keşif, nöronal aktivasyonun hafıza ile ilgili genlerin DNA metilasyonunda yeterli değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. DNA methyltransferase (DNMT) blokerleri ile tedavi, hafıza oluşumunu ve

sinaptik plastisite indüksiyonunu inhibe etmektedir. DNA metilasyonunun hafızayı olumsuz yönde düzenlediği bilinmektedir. Bununla birlikte, son kanıtlar DNA metilasyonunun PP1 gibi hafıza baskılayıcı genlerin ifadesinin susturulmasında rol oynadığını ve DNA metilasyonunun histon asetilasyonu ile etkileşime girerek ve seviyelerini değiştirerek hafızayı düzenleyebileceğini göstermektedir. DNA metilasyonunun hafıza konsolidasyonundaki rollerini açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, bir dizi kanıt hafıza oluşumunun hafıza baskılayıcı genlerin hipermetilasyonunu ve hafıza destekleyici genlerin hipometilasyonunu gerektirdiğini açıkça göstermektedir. Dolayısıyla, DNA metilasyonu bellek süreçlerinde dinamik olarak düzenlenmektedir (13).

Hafızayla ilişkilendirilen bir diğer epigenetik mekanizma histon metilasyonudur. Kromatin yapısı histon metilasyonu yoluyla düzenlenir. Histon metilasyonu, histon metiltransferazlar ve histon demetilazlar adı verilen enzimler tarafından kontrol edilir. Histon metiltransferazlar üç enzim ailesinden birine aittir: PRMT1 arginin metiltransferazlar, SET-domain histon metiltransferazlar ve SET-domain olmayan DOT1/DOT1L metiltransferazlar. Histon metilasyonu arginin ve lizin kalıntıları üzerinde gerçekleşebilir. Ancak, H3 ve H4 histonları üzerindeki lizin metilasyonu çok daha kapsamlı olarak incelenmiştir. Histon Deasetilaz (HDAC) inhibitörü NaB ile tedavi, hipokampüste histon metilasyonunda bir artışa neden olur. Bu, korku hafızası konsolidasyonu sırasında histon metilasyonu ve asetilasyon arasında işlevsel bir bağlantı olduğunu göstermektedir (13).

Bunların dışında, son olarak HDAC'yi bloke ederek histon asetilasyon seviyelerini artırmak hafıza depolamada artışa neden olabilir. Bu nedenle, histon modifikasyonlarının veya CREB² bağlayıcı protein (CBP) dahil olmak üzere histon modifiye edici enzimlerin aktivitesinin değiştirilmesi hafıza depolamayı etkiler. Histon modifikasyonları, bireysel nöronların tepkisini değiştiren ve davranışı düzenleyen plastisite genlerinin transkripsiyonuna geçit verebilir. Bu histon modifikasyon modelleri kromatinin yapısını ve transkripsiyonel proteinler için etkileşim arayüzünü değiştirebilir (13).

² Siklik AMP Regülatuar Eleman Bağlayıcı Protein

Stres ve epigenetik mekanizmalar

Psikolojik olarak stresli ve duygusal olaylarla ilgili neden bu kadar güçlü anılar oluşturduğumuzu açıklayabilecek yeni bir mekanizmadan söz edilmektedir. Bu mekanizma, öğrenme ve hafızayla ilgili bir limbik beyin bölgesi olan hipokampusun nöronlarındaki epigenetik süreçleri etkileyen farklı sinyal yolları arasındaki karışmayı (crosstalk: hatların karışması = iletişim kanalları arasında istenmeyen sinyal aktarımı) içermektedir. Stresli olaylar, örneğin ev içi bir anlaşmazlık veya iş görüşmesi veya hayvanlarda, bir yırtıcı hayvanın saldırısı adrenal bezden glukokortikoid hormonların salgılanmasına neden olmaktadır. Klasik olarak bu hormonlar, bireyin zorluklarla mümkün olan en iyi şekilde başa çıkmasını sağlayan metabolik ve diğer fizyolojik süreçleri düzenlemektedir (5).

Stresle ilişkili epigenetik mekanizmalar daha çok DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlamayan RNA'lar üzerine yoğunlaşmıştır.

1. **DNA Metilasyonu:** Davranışsal epigenetik alanında, doğum sonrası dönemde olumsuz deneyimlere maruz kalma hem insan hem de fare modellerinde glukokortikoid reseptörünü (GCR) kodlayan genlerin anormal metilasyon profilleri ile ilişkilendirilmektedir. Bir insan modeli üzerinde yapılan çalışmalar, çocukluk döneminde olumsuz deneyimlere maruz kalan erkeklerin GCR geni NR3C1'de hipermetilasyon sergilediğini ortaya koymuştur. NR3C1 geninin hipermetilasyonunun, GC reseptörü 1F varyantının azalan ekspresyonu ile ortaya çıktığı görülmüştür. NR3C1'in hipermetillenmiş durumu, doğum sonrası kortizol stres tepkisinin düzenlenmesinde GC reseptörünün önemli bir tepki unsuru olan transkripsiyon faktörü NGFI-A'nın düzenlenmesini bozmuştur. Çocukluk döneminde sağlanan olumsuz anne bakımı NR3C1 geninin metilasyonunu artırmış ve NGFI-A'nın NR3C1 geninin promotörüne bağlanmasını azaltmıştır. NR3C1 genindeki metilasyon eksikliği, anne bakımının NGFI-A bağlanma durumu üzerindeki etkisini iptal ederken, sonuç olarak NR3C1 geninin transkripsiyonel aktivasyonu normal olarak düzenlenmiştir. Metilasyon durumunun manipülasyonu,

anne bakımındaki farklılıkların farklı metilasyon profillerine yol açtığını ve gen ifadesini daha da etkilediğini göstermektedir (6).

2. **Histon Modifikasyonu:** Post-translasyonel histon modifikasyonu, DNA çevresindeki kromatin yapısını modüle eden kromatin yeniden şekillendirme süreçlerinden bir tanesidir. Asetilasyon ve metilasyon gibi kromatin yeniden şekillenmesinde rol oynayan çeşitli modifikasyon türleri vardır. Kromatin yapısının değiştirilmesi gen transkripsiyon aktivitesinin değişmesine yol açar. Davranışsal epigenetikte, çoğu histon asetilasyonu belirli promotörlerde meydana gelir ve spesifik gen aktivitesi ile ilişkilidir. Epigenetik bir araştırmada, farelerin tehdit şeklinde kronik sosyal yenilgi stres modeline maruz kalması, BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) genlerinin ifade düzeylerinin azalmasına yol açmaktadır. Kısacası, kronik sosyal yenilgi stresine maruz kaldıktan sonra H3 ve H4 asetilasyonunun aşağı regülasyonu gözlenmiştir. Özellikle, fareler kronik sosyal yenilgi stres modeli ile tedavi edildikten sonra BDNF'de H3 lizin 27 dimetilasyonunun (H3K27) zenginleştiği gözlenmiştir. BDNF geninin hipokampüsün strese ve antidepresanlara adaptasyonunu kontrol ettiği bilinmektedir. Bu durumda, histon modifikasyonları BDNF mRNA transkripsiyon seviyelerinin aşağı regülasyonuna neden olur ve sonuç olarak, yenilgiye uğramış fare kaçınma davranışı sergilemeye devam eder. Dahası, BDNF kromatin yapılarındaki değişiklikler bir ay sonra da korunmuştur; bu da çevresel zenginleştirmelerin neden olduğu histon modifikasyonlarının uzun vadeli adaptif değişiklikler olduğunu ve anormal histon profillerinin farelerin hipokampüsünde transkripsiyonel düzenleyiciler olarak rol oynayan epigenetik bir işaret olarak kalabileceğini göstermektedir (6).
3. **Kodlamayan RNA'lar:** MikroRNA (miRNA), PIWI-etkileşen RNA (piRNA) ve transfer RNA (tRNA) dahil olmak üzere kodlamayan RNA'ların (ncRNA'lar) epigenetik düzenleyici ağda hayati roller oynadığına dair kanıtlar da vardır. Birçok RNA ncRNA olarak sınıflandırılabilir. Özellikle, miRNA'nın

davranışsal epigenetikteki olası rolü hakkında çalışmalar yapılmaktadır. Belirli koşullar altında miRNA, çevresel uyaranlara hızla yanıt verebilen ve döllenme sonrası genomik düzenlemeye katkıda bulunabilen epigenetik bir belirteç olarak hizmet edebilmektedir. HPA eksenini transkripsiyonel aktivitesinin aracılı değişikliklerinde miRNA'ların potansiyel rolünü araştırmak için, sperm miRNA'sındaki değişiklikler ve öngörülen gen hedefleri incelenmiştir. Sonuçlar, miR-193, miR-204 ve miR-29c gibi çeşitli sperm miRNA'larının içeriğinin paternal strese maruz kalmanın ardından önemli ölçüde arttığını göstermiştir. İlginç bir şekilde, sperm miRNA'sının döllenme üzerine oositlerde depolanan mRNA'yı etkileyebileceği ve bu mRNA'ların bazılarının baskılanmış lokusları değiştirerek ve DNA metiltransferaz (DNMT) varyantlarını düzenleyerek yavru gelişimini etkileyebileceği bilinmektedir (6).

Epigenetik değişimin dinamik doğasının organizmaların çevresel değişime uyum sağlamasındaki önemi araştırılmıştır. Organizmaların çok hızlı ve akut dalgalanmalardan (örneğin, bir gecelik açlık ve ardından gelen kahvaltı) sadece kademeli olarak değişen kronik koşullara (örneğin, yeni bir çevreye göç) kadar her şeyle başa çıkmaları gerektiği vurgulanmıştır. Bir dizi adaptif mekanizma, insan popülasyonlarının çeşitli değişim zaman ölçeklerine uyum sağlamasına olanak tanır. Doğal seçim gen havuzunu eleyerek yerel ekolojilerin en istikrarlı özelliklerine uygun gen varyantlarını seçer. Hızlı ve tersine çevrilebilir homeostatik süreçler ise diğer uçta yer alır ve psikososyal stres gibi dinamik çevresel koşullar karşısında içsel sabitliği korur. Gelişimsel plastisitenin ya da tek bir genomun çevreyle etkileşim içinde bir dizi olası özellik yaratmasına izin veren epigenetik ve diğer değişikliklere dayanan kapasite uyarlanabilmektedir (örneğin, yüksek irtifada yetiştirildiğinde daha büyük akciğerler büyütme). Organizmalar yalnızca bir kez geliştiğinden, çevresel koşullara yanıt olarak gelişimin değiştirilmesi genellikle geri döndürülemez bir süreçtir; bu nedenle, gelişimsel plastisite, homeostaz tarafından tamponlanamayacak kadar kronik olan, ancak aynı zamanda genetik adaptasyonların etrafında

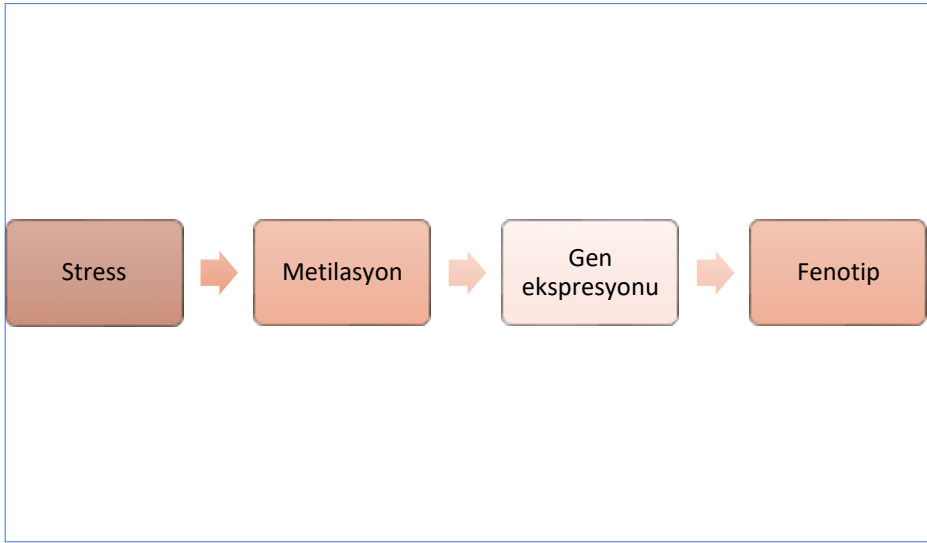
birleşmeyeceği kadar geçici olan çevresel özelliklere uygun bir adaptasyon şeklidir (5).

Biyolojik ve epigenetik yaşlanmanın artan hastalık ve stres yükü ile arasındaki ilişki de son yıllarda araştırılmaktadır. Yaşlanma karmaşık bir fenotiptir, biyolojik yaşlanma hızlanması ve buna bağlı hastalık riski birden fazla genetik ve çevresel faktör tarafından ortaya çıkarılabilir. Çevresel katkı; sigara, sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam tarzı ve alkol gibi yaşam tarzı parametreleri ve davranışlarının, yaşlanmayla ilişkili hastalıklar için başlıca risk faktörleri olduğunu ve birlikte dünya genelindeki ölümlerin %70'inden sorumlu olduğunu gösteren çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir. Psikososyal stres, sağlığa zarar veren davranışların ortaya çıkmasına katkı veren ve vücudun fizyolojisini doğrudan etkileyerek olumsuz sonuçlara yol açan çevresel bir faktördür (14). Epigenetik yaşlanma, bir bireyin DNA metilasyon modellerine dayalı yaşlanma derecesidir (15).

Yakın zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, psikososyal stres ile epigenetik yaş ölçütleri kullanılarak değerlendirilen biyolojik yaşlanma arasında bağlantı kurmuştur. Özellikle, çocukluk ve ergenlik döneminde sert ebeveynliğe maruz kalma, ergenlik döneminde algılanan ırk ayrımcılığı, çocukluk döneminde şiddet ve tehdide maruz kalma, yaşamın erken dönemlerinde sosyoekonomik dezavantaj ve çocuklukta istismar dahil olmak üzere çeşitli erken yaşam stresi türleriyle epigenetik yaşlanmada hızlanma gözlenmiştir. Epigenetik yaş hızlanması ile çocukluk stresi arasında genel olarak pozitif ancak küçük bir ilişki olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, hızlandırılmış epigenetik yaşlanma, yetişkinlikte savaşa gönderilme, mali zorluklar ve sosyoekonomik dezavantaj ve kümülatif yaşam boyu stres gibi strese maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir; ancak yetişkinlik sosyoekonomik durumu ve yaşam boyu travma ile de ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalar epigenetik yaş hızlanmasının majör depresyon tanısı ve travma sonrası stres bozukluğunun yaşam boyu şiddeti ile pozitif ilişkiler bulurken, diğerleri majör depresyon ile ilişki olmadığını ve travma sonrası stres tanısı ve semptomları ile anlamlı olmayan ve hatta ters ilişkiler olduğunu belirtmiştir. Çalışmalar arasındaki bu tür farklılıklar, çalışma katılımcılarının sosyodemografik özelliklerindeki farklılıklar, strese maruz kalma ve ilgili sonuçların tanımı ve strese maruz kalma ile

epigenetik değerlendirme arasındaki zaman gecikmesi dahil olmak üzere tasarımı ve metodolojilerindeki heterojenlikten kaynaklanabilir (14).

Sonuç olarak, epigenetik değişiklikler, DNA dizisini değiştirmeyen ancak kodlanan genlerin ifadesini etkileyen genomdaki kimyasal modifikasyonlar olarak tanımlanabilir. Spesifik olarak, gen ifadesindeki epigenetik olarak belirlenen değişiklikler, psikososyal bir stres etkenine yanıt olarak ifade edilecek belirli bir fenotipi tanımlayabilir (Şekil 1). Başlangıçta, DNA metilasyonunun genleri susturduğu, yani gen ifadesini kapattığı öne sürülmüştür, ancak son araştırmalar DNA metilasyonunun belirli bir gene ve genin bir kısmına, ayrıca hücre ve doku tipine bağlı olarak gen ifadesiyle hem olumlu hem de olumsuz yönde ilişkili olduğunu göstermiştir. Sosyal ve davranışsal epigenetik perspektifinden bakıldığında, güçlendiricilerdeki metilasyon yaşam süresi boyunca özellikle değişken olabilir ve çevresel uyaranlara karşı daha hassas veya duyarlı olabilir. Sosyal ve davranışsal epigenetik terimi, psikososyal stres faktörlerinin bir fenotip üzerindeki etkisine odaklanır (16).



Şekil 1. Gen ifadesini değiştiren epigenetik bir mekanizma yoluyla bir fenotipi etkileyen önerilen stres modeli (Mulligan, 2016)

Psikotik bozukluklar ve epigenetik

Şizofreni patogenezinde kalıtsal bir bileşen olduğu açıktır, çünkü genel popülasyonda %1'lik bir prevalans ve monozigotik ikizlerde %50'lik bir uyum oranı vardır, ancak uzun yıllar boyunca bağlantı çalışmaları büyük etkiye sahip duyarlılık genlerini tanımlayamamıştır. GAD1 ve RELN gibi birkaç genin, bu genlerde mutasyon yokluğunda aşağı regüle edilmesi, epigenetik mekanizmaların bu hastalıktaki rolünü desteklemektedir. GAD1, glutamattan GABA sentezini katalize eden iki enzimden biri olan glutamik asit dekarboksilaz 67'yi kodlamaktadır. RELN geni ise GABAerjik nöronlar tarafından salgılanan, şizofrenide aşağı regüle edilen ve yaşam boyunca hem kortikal gelişim hem de sinaptik işlev için önemli olan bir hücre dışı matris proteini olan reelin'i kodlamaktadır (17).

İnsan dokusu (yani postmortem beyin ve biyo-sıvılar) üzerinde yapılan vaka-kontrol çalışmalarında üç grup mekanizma dikkate alınmıştır: DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan miRNA'lar. Bulguların çoğu, nörotransmisyon, nörogelişim ve bağışıklık fonksiyonunu düzenleyen genlerin epigenetik modülasyonlarının yanı sıra diferansiyel miRNA ekspresyonu (örneğin, yukarı regüle miR-34a, miR-7 ve miR-181b) ile ilişkileri ortaya koymuştur. Genel olarak, mevcut kanıtlar epigenetik ile şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar arasındaki ilişkiyi orta derecede desteklemektedir (18).

Epigenetik mekanizmaların şizofreni gelişiminde önemli bir belirleyici olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Epigenetik düzenleme normal bilişin temelini oluşturur. Bu durumda, epigenetik düzenlemenin bozulması bilişsel işlev bozukluğunu ortaya çıkarır. Çevresel faktörler, bilişsel işlevin temelini oluşturan sinaptik sinyalizasyon ve organizasyonda beyindeki genomik faaliyetleri etkileyebilir. Epigenetik modifikasyonlar hücre moleküler fonksiyonlarının ifadesini azaltabilir veya şiddetlendirebilir, sonuçta şizofreni ile ilişkili davranışsal değişikliklere neden olur. Şizofrenideki patojenik değişiklikler çoğunlukla beyinde meydana gelir, ancak beyin dokusuna erişim kolay olmadığı için birçok çalışma kan örnekleriyle yapılmaktadır. Metilasyon belirteçleri beyindeki metilasyonla doğrudan ilişkili olmayan süreçler yoluyla şizofreniyi epigenetik olarak etkileyebilir (19).

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve epigenetik

Erken yaşam stresi, kişinin yaşamının ilerleyen dönemlerindeki fiziksel ve zihinsel gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Yaşamın erken dönemlerindeki olumsuz durumların daha şiddetli etkileri, bu tür bir geçmişe sahip kişilerde şizofreni, depresyon riski ve travma sonrası stres bozukluğu gibi birçok rahatsızlığın ortaya çıkmasında artışa neden olabilir. Çocuklarla yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, gençlerin %61,8'inin 17 yaşına kadar herhangi bir travma yaşadığını ve 18 yaşın altındaki çocukların %5'inin TSSB belirtileri gösterdiğini ortaya koymuştur. Çocukluk çağında istismara uğramış bir grup insanla yapılan bir çalışma sonucunda, çoklu DNA metilasyonlarının ifadesinde değişiklikler tespit edilmesi, erken yaşam stresinin epigenetik değişiklikleri etkilediğini açıkça göstermektedir. Erken yaşam stresinin neden olduğu epigenetik değişikliklerin, stres tepkisinde rol oynayan nörobiyolojik yolların bozulmasına neden olarak TSSB fizyolojisindeki değişikliklerde doğrudan rol oynayabileceğini düşündürmektedir (20).

Histon metilasyonu, histon fosforilasyonu ve histon asetilasyonu olmak üzere üç yaygın histon modifikasyonu, travma sonrası stres bozukluğunun ortaya çıkışını etkileyen başlıca epigenetik modifikasyonlardır (20). En çok çalışılan histon modifikasyonu asetilasyondur. Asetilasyon, histon asetiltransferaz (HATs) enziminin etkisinden kaynaklanır, histon kromatin yapısında bir kayba neden olur ve transkripsiyonu teşvik eder. Histon metilasyonu oldukça karmaşık bir modifikasyon sürecidir. Metilasyonun konumuna ve histon kuyruğuna aktarılan metil gruplarının sayısına bağlı olarak, transkripsiyonu uyarabilir veya baskılayabilir. Histon fosforilasyonu transkripsiyonel aktivasyonda rol oynar, ancak bu modifikasyon süreci diğer ikisine göre daha az çalışılmıştır (21). Özetle histon düzenlemeleri, TSSB süreçlerinde, özellikle travmatik hafızanın kodlanmasında duygusal değişikliklerle ilişkili faaliyetlerde yer almaktadır. Travma sonrası stres bozuklukları, korku belleği alma sürecinin bozulmasıyla doğrudan ilişkilidir (20).

İkiz çalışmalarından elde edilen veriler, TSSB'nin en azından kısmen kalıtsal olduğunu ve tanımı gereği çevresel travmadan etkilenmeyi gerektirdiğini göstermektedir. Epigenetik, genetik kodun değiştirilmesinden ziyade gen ifadesinin değiştirilmesinden kaynaklanan

organizmalarda meydana gelen değişikliklerin incelenmesi olarak tanımlanmaktadır ve son zamanlarda DNA'nın birincil dizisini veya genetik kodu değiştirmeden DNA düzenlemesinin doğrudan değiştirilmesine atıfta bulunmaya başlamıştır. TSSB ile ilgili olarak epigenetik, gen ve çevre (travma) etkileşimlerinin doğrudan bir sonucu olarak çevresel maruziyetin genom üzerine "yazılmasının" bir yolunu sağlar. Epigenom hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenir - çevre aslında genlerin üzerine yazılır. Epigenetik DNA kodunun dizilimini değiştirmese de genlerin ifadesini değiştirir ve uzun süreli - bazı durumlarda nesiller arası - fenotipik etkilere katkıda bulunabilir (22).

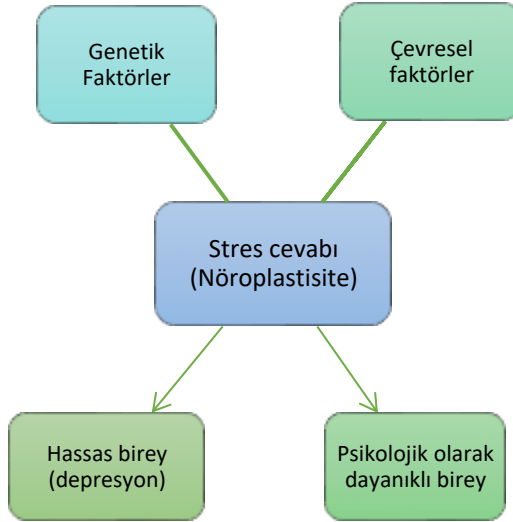
Travmaya tekrar tekrar maruz kalmak, stres tepkisinde rol oynayan endokrin mekanizmaları değiştirir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) stres eksenini, bağışıklık ve metabolik işlev gibi diğer birçok rolü yerine getirmenin yanı sıra strese karşı endokrin yanıtı yönlendirir. HPA eksenini düzensizliği hem depresyonda hem de TSSB'de gözlemlenmiştir, ancak her bozukluğun kendine özgü belirtileri olduğu görülmektedir. Bu düzensizliğin etkileri HPA ekseninin işlevini değiştirerek kortizol geri bildirimine verdiği yanıtı değiştirir. Bu durumun fizyolojik ve psikolojik duyu düzensizliği ve stres aşırı duyarlılığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve her ikisi de TSSB'de rol oynamaktadır. Kanıtlar ayrıca yaşamın erken dönemlerinde yaşanan olumsuzlukların HPA ekseninde TSSB gelişimini etkileyebilecek epigenetik değişikliklere katkıda bulunabileceğini göstermektedir (22).

Depresyon, suicide ve epigenetik

Yapılan çalışmalar, epigenetiğin, çevresel maruziyetlerin bireyin genetik yapısıyla etkileşime girerek yaşam boyunca depresyon riskini belirlediği kilit bir mekanizma olduğu hipotezini desteklemektedir. Bu hipoteze göre, şiddetli stres, hassas bireylerde beynin limbik bölgelerindeki belirli genomik lokuslarda kromatin yapısındaki değişiklikleri tetikler ve bu da depresyon ataklarına katkıda bulunan gen ifadesinde sürekli değişikliklere neden olur. Bu hipotezin bir sonucu, bu tür stres kaynaklı epigenetik değişikliklerin yaşamın erken dönemlerinde de meydana geldiği ve bireyin yaşam boyu kırılabilirliğini veya sonraki stresli olaylara karşı direncini belirlemeye yardımcı olduğudur. Epigenetik mekanizmaların depresyonu etkileyebileceği iki ek yol daha

vardır. Bunlardan biri gelişim sırasındaki stokastik olayları içerir. Diğeri ise birden fazla nesil boyunca gerçek epigenetik kalıtımla ilgilidir (23).

Epidemiyolojik çalışmalar, stresli yaşam olaylarının Major Depresif Bozukluk (MDB) için yüksek riskle ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Değişken şekilde nüfuz eden oldukça karmaşık genetik farklılıkların ve çevresel faktörlerin MDB'ye dayanıklılığı ve yatkınlığı belirlemek için birlikte çalıştığı ifade edilmiştir (Şekil 2). Bu doğrultuda, MDB'li kişilerde nöronal ve yapısal plastisitenin değişmiş olduğu bildirilmiştir. Beyin görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar, prefrontal korteks (PFC) ve hipokampüste hacim azalması dahil olmak üzere kortikal ve limbik bölge atrofisinin hastalık süresi ve tedavi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. MDB hastalarından alınan otopsi örneklerinde dorsal lateral PFC ve hipokampüsteki piramidal nöronların boyutu azalmıştır. Buna ek olarak, elektron mikroskopik çalışmalar MDB'li hastaların dorsal lateral PFC'sinde dendritik dikenlerin sayısının azaldığını ortaya koymuştur (24).



Şekil 2. Majör depresyonun etiyolojisine ilişkin önerilen bir epigenetik model (Uchida ve ark. 2014)

Depresyon ve stresin hayvanlarda nöronal atrofi, sinaptik yoğunlukta değişiklikler ve hücre kaybı yaptığı bildirilmiştir. Kemirgenlerde çeşitli kronik stres türleri (örneğin, kronik öngörülemez stres, tekrarlanan kısıtlama stresi veya kronik sosyal

yenilgi stresi), depresyonun ana semptomlarından biri olan zevk alamama da dahil olmak üzere anormal davranışlara yol açmıştır. Kronik stres, apikal dendritlerin uzunluğu ve dallanmasının yanı sıra medial PFC'nin piramidal nöronlarının, hipokampüsün CA3 bölgesinin ve dentat girusun granül hücre nöronlarının dikenlerindeki sinapsların miktarı ve işlevinde azalmaya neden olmuştur. Bu klinik öncesi çalışmalar, insan çalışmalarıyla birlikte, kronik stresli yaşam olaylarının neden olduğu nöronal ve sinaptik plastisitenin düzensizliğinin MDB'nin patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, sinaptik plastisiteyi kontrol eden homeostatik mekanizmalar bozulursa, ruh hali ve duygulara aracılık eden sinaptik bağlantılar kaybolabilir veya istikrarsızlaşabilir ve bu da hastalığın gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabilir (24).

Suicide (intihar) ise altında yatan çok sayıda psikolojik, çevresel, nörolojik ve genetik mekanizma ile oldukça karmaşık ve heterojen bir fenotiptir. İntiharın tamamlanmasının en güçlü belirleyicileri arasında ailede intihar öyküsü, geçmişte intihar girişimi ve psikiyatrik hastalık yer almaktadır. İntihar riskinde çevresel faktörlerin önemli rolünün giderek daha fazla kabul görmesiyle birlikte, giderek artan sayıda araştırmacı intiharın epigenetik belirteçlerini araştırmaya başlamıştır. Epigenetik mekanizmalar, intihar davranışının ortaya çıkmasında düşük sosyoekonomik durum ve yaşam stresörleri gibi çevresel faktörlerin genetik faktörlerle karmaşık etkileşimini açıklamaya yardımcı olabilir. İntiharla ilgili olarak en kapsamlı şekilde çalışılan üç epigenetik modifikasyon şekli olmuştur: DNA metilasyonu, miRNA müdahalesi ve histon modifikasyonu (25).

Son yıllarda, intihar davranışının kalıtsallığı ile çevre ve genom arasındaki etkileşim arasındaki kayıp bağlantı epigenetik modülasyon tarafından açıklanmaya çalışılmıştır. Bu tür bir mekanik düzenleme ve anahtarlama, DNA dizisinde kalıcı bir değişiklik içermez ve intihar eğilimi ve intihar düşüncesinde gözlemlenen epizodik modülasyonla tutarlı olduğu kadar geçici bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Dolayısıyla, DNA metilasyonuna ek olarak histon modifikasyonu ve miRNA aracılı transkripsiyon sonrası gen düzenlemesi dahil olmak üzere epigenetik modifikasyonlar, çevresel ipuçlarındaki karşılık gelen değişikliklerle hücresel düzeyde hızlı bir tepkiye neden olabilir (26).

İntihar davranışı öncelikle bireyin yatkın genetik yapısı tarafından belirlenir ve büyük olasılıkla çevresel girdilerle süreklilik içinde çalışan epigenetik ortam tarafından düzenlenir. İntihar davranışının çoğunlukla, altta yatan nöro-moleküler devrelerin epigenetik pertürbasyonunun esas olarak değişmiş DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarını içerdiği ve psikiyatrik bozukluklardan etkilendiği sürekli olarak gösterilmiştir. Histon modifikasyonları ve 5' sitozin metilasyonu olmak üzere iki temel baskılayıcı mekanizmanın çoğunlukla intiharı tamamlayanların belirli beyin bölgelerinde veya intihar girişimcilerinin veya intihar düşüncesi olanların kan mono-nükleer hücreleri gibi periferik dokularında aday genlerin susturulmasında dinamik olduğu bulunmuştur (26).

Yapılan çalışmalarda, intihar patofizyolojisinde DNA metilasyonuna dayalı (5mC) epigenetik modifikasyonların etkisi araştırılmıştır. Monoaminerjik sistem üzerine yapılan çalışmalar noradrenerjik, glutamaterjik ve γ -aminobütirik asit (GABA) nörotransmisyonu ve poliamin sistemini içermiştir (Tablo 1). Ayrıca, intihar patofizyolojisinde histon modifikasyonuna dayalı epigenetik düzenlemenin etkisi araştırılmıştır ve nörotrofik reseptörler, poliamin sistemi ve hücreler arası bağlantı proteini connexin üzerinde durulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. İntihar patofizyolojisinde epigenetik mekanizmalar (Roy ve Dwivedi, 2017)

DNA metilasyonuna dayalı (5mC) epigenetik modifikasyonların	
Monoaminerjik sistem	
GABAerjik sistem	DNA metiltransferaz (DNMT-3B) geninin beyin bölgesine özgü (frontopolar korteks) hiperaktivitesi, intihar eden kişilerin beyinlerinde GABA _A α 1 alt biriminin gözlenen hipermetilasyon durumu ile ilişkilendirilmektedir.
Poliamin sistemi	İntiharı tamamlayanların seçici beyin bölgelerinde SAT1 geni için diferansiyel ekspresyon gözlemlenmesi, bu SAT1 geni ve bu yola aktif olarak katılan diğer genler için altta yatan düzenleyici mekanizmaların yakından incelenmesi ihtiyacını doğurmuştur.

Nörotrofin sistemi	Bozulmuş yapısal ve nöral plastisite nedeniyle beynin çevresel uyaranlara uygun şekilde yanıt verememesinin intihar patojenitesine neden olduğu iyi bilinmektedir. İntihar kurbanlarında orbitofrontal ve dorsolateral prefrontal korteks temelli yapısal anormalliklerin yakın zamanda nörogörüntüleme tespit edilmesi, bozulmuş nöronal plastisitenin önemini daha da güçlendirmektedir.
Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini	Düzensiz glukokortikoid reseptörlerinin (GR), stres ortamında hiperaktif bir HPA eksenini yanıtının atfedilmesinde glukokortikoid hormonunun aracılık ettiği azaltılmış negatif geri besleme düzenlemesinin nedeni olduğu bulunmuştur. Yetişkin intihar kurbanlarındaki bu uyumsuz HPA eksenini tepkisinin karmaşık moleküler anlayışı, olumsuz erken yaşam deneyimleri ile hipokampideki düzensiz GR aktivitesi arasında ilginç bir bağlantı olduğunu göstermiştir.
Gliyal hücre modülasyonu	Fronto-kortikal alanda klasik olarak temsil edilen nörotransmitter işlevinin yanı sıra değişen gen ekspresyon profilinin ve bunların astrosit/oligodendrosit ile ontolojik ilişkisinin tanımlanması, intihar nörobiyolojisini farklı bir perspektiften anlamak için dikkate değer bir gelişme olmuştur.
Histon modifikasyonuna dayalı epigenetik modifikasyonlar	
Nörotrofik reseptörler	Histon kalıntılarında gözlenen metilasyon değişikliğinin, intihar ve majör depresyon vakalarının beyin örneklerinde TRKB ve TRKB.T1 genlerinin aşağı regülasyonunun arkasındaki neden olduğu düşünülmüştür.
Poliamin sistemi	İntihar kurbanlarında poliamin genlerinin ifadesinin düzenlenmesinde kilit olaylar olarak histon metilasyonunun rol oynadığı belirtilmiştir.
Hücreler arası bağlantı proteini connexin	Gliyal hücre soyunun birincil katılımcısı olan işlevsiz astrosit ağı, depresif fenotipin ortaya

	<p>çıkmasında altta yatan nedenlerden biri olarak gösterilmektedir. CX30 ve CX43'ü içeren connexin gen ailesinin, işlevsel olarak aktif boşluk bağlantı kanalları ile uygun astrositler arası bağlantı kuramayan bu astrosit ağının bir parçası olarak depresif beynin PFC'sinde büyük ölçüde bozulmuş olduğu bulunmuştur.</p>
--	--

Madde kullanım bozuklukları ve epigenetik

Bağımlılık, madde kötüye kullanımı olan bireylerin hepsinde olmasa da bazılarında ortaya çıkan, kronik olarak nükseden nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Bağımlılığa yatkınlıktaki bireysel farklılıklara katkıda bulunan mekanizmalar hakkında nispeten az şey bilinmektedir. Nöral gen ifadesi düzenlemesi, DNA modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmaların aracılık ettiği bağımlılığın patogenezinin temelini oluşturur. Giderek artan bir çalışma grubu, beyin ödül bölgelerinde bağımlılık duyarlılığı ile ilişkili olabilecek farklı DNA epigenetik imzalarını göstermiştir. Ayrıca, bağımlılığa yatkınlığı etkileyen faktörlerin de DNA epigenetik bir temele sahip olduğu bilinmektedir (27).

Bağımlılık açısından daha büyük risk altında olan davranışsal fenotiplerin derinlemesine karakterize edilmesine rağmen, bu davranışsal adaptasyonların moleküler temellerinin anlaşılması zor olmaya devam etmektedir. DNA modifikasyonlarının, beyindeki aktiviteye bağlı gen ifadesi değişikliklerinin ve uzun vadeli plastisitenin altında yattığı uzun zamandır kabul edilmektedir. Nöral plastisitenin ilaç etkisi ve ilaca bağlı davranışsal adaptasyonlar arasındaki mekanik bağlantı olarak kabul görmesiyle, DNA epigenetiği bu kapasitede bir aracı olarak ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, beyin ödül bölgelerinde DNA epigenetik modifikasyonlarının farklı şekilde kurulmasına yol açan faktörlerin belirlenmesi, bağımlılık duyarlılığının sinirsel temeli hakkında fikir vermelidir (27).

Bağımlılıkta çok sayıda beyin bölgesi rol oynar. Bu bölgeler; kortikal (örn. orbitofrontal korteks (OFC), prefrontal korteks (PFC) ve singulat korteks), striatal (örn. NAc dahil dorsal ve ventral striatum) ve diğer bazal ganglionlar (örn. substantia nigra, globus pallidus ve subtalamik çekirdek) dahil mezolimbik sistemdeki yapılardır (örn. ventral tegmental alan). Bu beyin bölgelerinin çoğunun ilaca maruz kaldıktan sonra DNA epigenetik değişikliklerine uğradığı bulunmuştur. Ayrıca, uyuşturucu bağımlılığına dahil olan beyin devreleri arasında bazılarının bağımlılık duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin, madde kullanım bozukluğu olan kişilerde PFC ve striatal bölgeler arasında bozulmuş bir bağlantı tespit edilmiştir (27).

DNA modifikasyonlarında belirgin beyin hücresi tipine özgü farklılıklar gözlenmiştir ve bunlar aynı zamanda beyin bölgesine bağlı gibi görünmektedir. Son kanıtlar, insan beyninin dorsolateral PFC, anterior singulat korteks, hipokampus ve NAc gibi farklı bölgelerinde nöronlar arasındaki metilasyon farklılıklarını göstermiştir. Nöronal mCG'deki beyin bölgesine özgü farklılıkların açık kromatin ile ilişkili olduğu ve beyin bölgesine özgü ve aktiviteye bağlı transkripsiyon faktörü bağlanma motifleri ile zenginleştirildiği bildirilmiştir. Bu da hücre tipine özgü metilasyonun, gen ifadesini beyin bölgesine özgü bir şekilde düzenlemek için kromatin durumlarıyla birlikte çalıştığını göstermektedir (27).

Alınan uyuşturucu bir madde, gen ifadesini ve epigenetik mekanizmaları iki şekilde değiştirir: doğrudan ilacın spesifik moleküler hedefini ve aşağı akış sinyal basamaklarını aktive etmesi veya dolaylı olarak dopamin sinyalindeki ve aşağı akış basamaklarında artışa neden olması. Kötüye kullanılan tüm uyuşturucu sınıflarında paylaşılan uyumsuz değişiklikler için ikincisi özellikle ilgi çekici görünmektedir. Epigenetik mekanizmalar yaşam boyunca işlemekte ve yaşam boyu maruz kalınan etkilerin organizma üzerindeki etkisine aracılık etmede önemli bir rol oynamaktadır. Hücre farklılaşmasına benzer şekilde, belirli epigenetik modifikasyon türleri bir kez meydana geldiklerinde

kalıcıdır, davranışsal deneyimlerden veya rastgele gelişimsel olaylardan kaynaklanan bazı epigenetik değişikliklerin, beyin fonksiyonlarında kalıcı değişikliklerin temelini oluşturması mümkündür; bu da madde kötüye kullanımının eğlence amaçlı kullanımından kompulsif kullanımına geçişte kırılganlık yaratabilmektedir (28).

Bazı çalışmalarda ise madde kullanımı ile uyarılmış sinaptik plastisiteden söz edilmektedir. Bağımlılık yapıcı bir ilacın ilk dozu, VTA dopamin nöronları üzerindeki uyarıcı afferentlerin güçlenmesine neden olur. Medial prefrontal korteks (mPFC) ve ventral hipokampustan gelen uyarıcı glutamaterjik afferentlerin NAc'nin D1 reseptörü eksprese eden orta dikenli nöronlarına (MSN'ler) güçlendirilmesi, işaretle ilişkili ilaç arama davranışıyla nedensel olarak ilişkilendirilmiştir. Bu tür bir plastisitenin indüksiyonu tipik olarak dopamin gerektirirken, ekspresyon mekanizmaları değişir ve metabotropik glutamat reseptörleri güçlenmeyi sınırlayabilir. Bu durumun aksine, GABA iletiminin ilaçla uyarılan plastisitesi ağırlıklı olarak presinaptik bir mekanizma ile ifade edilir ve tipik olarak GABA'nın salınım olasılığında bir değişiklik içerir. NAc nöronları da ilaca maruz kalmanın ardından, özellikle kokain kendi kendine uygulandığında, kalsiyum geçirgen AMPA reseptörlerini ifade eder. Kokain ve afyona maruz kalma, aynı şekilde, NAc MSN'lerindeki toplam fonksiyonel glutamaterjik sinaps sayısını düzenler, çünkü sessiz sinapslar - NMDA reseptörü gösteren, ancak AMPA reseptörü olmayan yanıtlar - ilacın kendi kendine uygulanması, geri çekilmesi ve nüksetmesi sırasında ortaya çıkar ve geri çekilir (28).

Gen ifadesinde ilaca bağlı değişikliklerin, çeşitli histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve miRNA'lar dahil olmak üzere birçok epigenetik olay türüyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Çalışmaların çoğu NAc'ye odaklanmış ve kromatin immünopresipitasyon ve ardından derin sekanslama (kromatin immünopresipitasyon sekanslama [ChIP-seq]) ve ilgili yöntemler kullanılarak ilgilenilen bireysel aday genlerde ve giderek genom çapında

ortaya çıkan epigenetik değişiklikleri incelemiştir. Örneğin, histon asetilasyonu ve metilasyonunun ve DNA metilasyonunun kokain veya morfin düzenlemesi, NAc'de genom çapında haritalandırılmış ve bağımlılık modellerinde gen ifadesindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (28).

SONUÇ

Sonuç olarak, psikiyatrik hastalıklar ile epigenetik arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak konu güncelliğini korumakla birlikte bilim insanları aradaki ilişkiyi çalışmaya ve araştırmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalar genel olarak DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve miRNA'lar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Epigenetik değişikliklere en çok stres ve çevresel maruziyetlerin neden olduğu düşünülmektedir. Davranışsal epigenetik ise öğrenme ve hafıza kavramları üzerinde durmaktadır. Bu bölümde epigenetik değişiklikler psikotik bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, depresyon ve intihar ile madde kullanım bozuklukları açısından incelenmiştir.

KAYNAKÇA

1. Dupont, C., Armant, D.R., Brenner, C.A. (2009). Epigenetics: Definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med.*, 27(5), 351–357.
2. Berger, S.L., Kouzarides, T., Shiekhhattar, R., Shilatifard, A. (2009). An operational definition of epigenetics. *Genes & Development*, 23, 781-783.
3. Gonzalez-Pardo, H., Alvarez, M.P., (2013). Epigenetics and its implications for psychology. *Psicothema*, 25(1), 3-12.
4. Hamilton, J.P. (2011). Epigenetics: Principles and practice. *Digestive Diseases*, 29(2), 130–135.
5. Lester, B.M., Tronick, E., Nestler, E., Abel, T., Kosofsky, B., Kuzawa, C.W., ..., Wood, M.A. (2011). Behavioral epigenetics. *New York Academy of Sciences*, 1226, 14–33.
6. Pang, Y.Y., Lu, R.J.H., Chen, P.Y. (2019). Behavioral epigenetics: Perspectives based on experience-dependent epigenetic inheritance. *Epigenomes*, 3, 18.
7. Powledge, T.M. (2011). Behavioral epigenetics: How nurture shapes nature. *BioScience*, 61(8), 588-592.
8. Palumbo, S., Mariotti, V., Iofrida, C., Pellegrini, S. (2018). Genes and aggressive behavior: Epigenetic mechanisms underlying individual susceptibility to aversive environments. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 117.
9. Provenzi, L., Guida, E., Montirosso, R. (2018). Preterm behavioral epigenetics: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84, 262-271.
10. U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services. (2021). Help Me Understand Genetics: How Genes Work?
<https://medlineplus.gov/download/genetics/understanding/howgeneswork.pdf>
11. Creighton, S.D., Stefanelli, G., Reda, A., Zovkic, I.B. (2020). Epigenetic mechanisms of learning and memory: Implications for aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 6918.
12. Bueno, D. (2021). Epigenetics and learning: How the environment shapes gene expression, and the possible consequences for learning and behaviour. <https://solportal.ibe-unesco.org/articles/epigenetics-and-learning-how-the-environment-shapes-gene-expression-and-the-possible-consequences-for-learning-and-behaviour/>
13. Kim, S., Kaang, B.K. (2017). Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory. *Experimental & Molecular Medicine*, 49, e281.
14. Zannas, A.S. (2019). Epigenetics as a key link between psychosocial stress and aging: Concepts, evidence, mechanisms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), 389-396.
15. Li, A., Koch, Z., Ideker, T. (2022). Epigenetic aging: Biological age prediction and informing a mechanistic theory of aging. *Journal of Internal Medicine*, 292, 733-744.
16. Mulligan, C.J. (2016). Early environments, stress, and the epigenetics of human health. *Annual Review of Anthropology*, 45, 233-249.

17. Ruzicka, W.B. (2015). Epigenetic mechanisms in the pathophysiology of psychotic disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(3), 212-222.
18. Smigielski, L., Jagannath, V., Rössler, W., Walitza, S., Grünblatt, E. (2020). Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: A systematic review of empirical human findings. *Molecular Psychiatry*, 25, 1718–1748.
19. Karaaslan, E., Kartalçı, Ş., Acar, C. (2022). Epigenetic perspective in schizophrenia: DNA methylation patterns. *Archives Medical Review Journal*, 31(3), 204-212.
20. Ekmekci, H.S., Muftareviç, S. (2023). Epigenetic effects of social stress and epigenetic inheritance. *Current Approaches in Psychiatry*, 15(1), 132-145.
21. Cao-Lei, L., Saumier, D., Fortin, J., Brunet, A. (2022). A narrative review of the epigenetics of post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress disorder treatment. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 857087.
22. Howie, H., Rijal, C.M., Ressler, K.J. (2019). A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), 417-428.
23. Nestler, E.J. (2014). Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA Psychiatry*, 71(4), 454-456.
24. Uchida, S., Yamagata, H., Seki, T., Watanabe, Y. (2018). Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(4), 212-227.
25. Cheung, S., Woo, J., Maes, M.S., Zai, C.C. (2020). Suicide epigenetics, a review of recent progress. *Journal of Affective Disorders*, 265, 423-438.
26. Roy, B., Dwivedi, Y. (2017). Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 72, 10-27.
27. Kaplan, G., Xu, H., Abreu, K., Feng, J. (2022). DNA epigenetics in addiction susceptibility. *Frontiers in Genetics*, 13, 806685.
28. Nestler, E.J., Lüscher, C. (2019). The molecular basis of drug addiction: Linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms. *Neuron*, 102, 48-59.

BÖLÜM 11

OKSİDATİF STRES VE OBEZİTE

Doç. Dr. Emine DIRAMAN ¹

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye.
ediraman@omu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-4677-1738

GİRİŞ

Yüzyılımızın sağlık sorunu olan obezite, kültürel, ekonomik veya etnik kökene bakılmaksızın fizyolojik, ekonomik ve psikolojik olarak bireylerin yaşam kalitesini etkileyen kronik bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Adiposit hipertrofisi (boyut artışı) ve/veya hiperplazi (hücre sayısında artış) sonucu anormal veya aşırı yağ birikimine neden olan vücut ağırlığındaki artışla belirlenen obezite, yalnızca yaşam kalitesini ve yaşam beklentisini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda hem sağlık hizmetleriyle ilişkili maliyetleri hem de ölüm riskini artırır (2, 3,4). Sonuçta dünya çapında sosyal bir sorunu temsil etmenin yanında (5) birçok hastalığın hepatogenezinde de temel bir faktör olduğu kabul edilmiştir [6]. Obezite; diyabet, kardiyovasküler komplikasyonlar, kanser, astım, uyku bozuklukları, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu ve kısırılık gibi çok sayıda sağlık bozukluğunun gelişimi ile ilişkilidir (7, 8, 9). Hatta metabolik sendrom, diabetes mellitus, karaciğer ve kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi bazı kronik hastalıklar da obezitenin sonucu olup oksidatif stres ile ilişkilidir (6,10) (Şekil 1). Bir çok kanıt ta, obezitenin bir kronik oksidatif stres durumu olduğunu göstermiştir, fakat redoks dengesindeki değişikliğin obezitenin bir sonucu olmaktan çok bir tetikleyici olup olmadığı tam olarak anlaşılamamıştır (11-21). Aşırı beslenme, doymuş ve trans yağ asitleri açısından zengin fazla yağlı ve yüksek karbonhidratlı yemekler farklı hücre tiplerinde oksidatif stresi ve iltihaplanmayı tetikleyerek belirli sinyal yollarını da uyarır (22-25). Diğer yandan; oksidatif dengesizlik de gıda alımını değiştirir, adiposit proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır ve böylece vücut ağırlığının kontrolünde önemli bir rol oynar (26 -30).

Obezite, aynı zamanda gelişmiş ülkelerde artan sayıda çocuğu da içermektedir. Ayrıca, obez olan çocuk ve ergenlerin yetişkinliklerinde de obez olma ihtimalinin yüksek olduğu (31) ve bu nedenle yetişkin sağlık sorunları açısından daha fazla risk altında oldukları (32) bildirilmiştir. Bir çalışmada ise 2 yaşında obez olan çocukların yetişkinlikte obez olma

ihtimalinin daha yüksek olduğunu da değerlendirmiştir (31). Obezitenin, Adipoz dokuda düşük dereceli kronik sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu da bulunmuştur. Bu durum, sistemik bir akut faz tepkisini tetikleyen, proinflamatuvar durumu ve oksidatif stresi (OS) destekleyen adipoz dokudaki doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonundan etkilenir. Bazı kronik hastalıklar da obezitenin sonucudur (örneğin, metabolik sendrom, diabetes mellitus, karaciğer ve kardiyovasküler hastalıklar ve kanser) ve OS ile ilişkilidir (33).



Şekil 1. Obezite Oluşurken Meydana Gelen Patolojik Değişimler ve Obezite ile İlişkili Sağlık Risklerinin Gelişiminde Oksidatif Stresin Rolü

OKSİDATİF STRES

Oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine dengesizlik durumu olarak tanımlanan oksidatif stres, redoks sinyallerinin kesilmesine yol açar. Sonuçta kronik inflamasyon ve metabolik hastalıkların gelişimi ile ilişkilidir (34). Reaktif oksijen türleri (ROT), protein ve lipid oksidasyonunu indükleyerek enerji metabolizmasının, hücre sinyalleşmesinin, hücre döngüsünün ve besin taşınmasının bozulmasına yol açtığı gibi biyolojik faaliyetlerin işlev

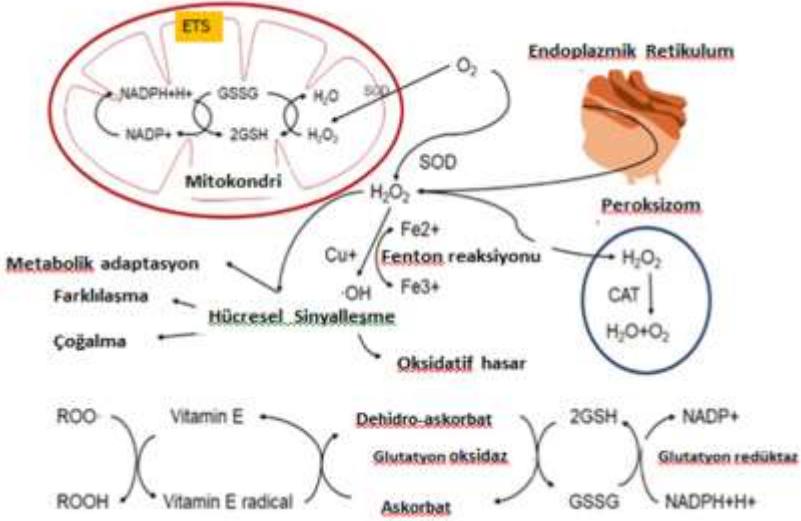
bozukluğuna da neden olabilir (35, 36). Diyetlerin, özellikle aşırı yağlı veya aşırı karbonhidratlı diyetlerin, antioksidan savunma durumunu azaltırken protein karbonilasyonu ve lipid peroksidasyon ürünlerinin seviyelerini yükselterek OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). Aşırı yağ dokusu birikimi ile karakterize edilen karmaşık bir metabolik bozukluk olan obezitede kronik oksidatif stres ve buna bağlı inflamasyon; sinyal iletimini ve metabolizmayı bozarak insülin direncine, metabolik disfonksiyona, diyabete ve kardiyovasküler hastalığa neden olan altta yatan faktörlerdir (10,28,37, 38). Obezite ile ilişkili insülin direnci; OS'i ve hipertansiyon, dislipidem, tip 2 diyabet, ateroskleroz, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı riskini büyük ölçüde artırır (39).

Reaktif Oksijen Türleri ve Reaktif Nitrojen Türleri

Reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT), hücrelerdeki diğer moleküller ile hızlı reaksiyona giren oksijen (O_2) ve nitrojen içeren kararsız türler olarak tanımlanır (40).

ROT ve RNT'yi reaktif oksijen ve nitrojen türleri (RONT) olarak da ele alınmaktadır. Bunlar hem hücreler arası hem de hücre içi haberciler olarak işlev görebilir (41). Bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren RONT, serbest radikaller olarak adlandırılırken eşleşmemiş elektronları olmayan RONT serbest olmayan radikaller olarak adlandırılmaktadır. Serbest radikal türleri arasında süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$), alkoksil ($\cdot OR$), nitrik oksit (NO^{\cdot}) ve peroksil radikalleri ($\cdot OOR$); serbest olmayan radikaller, diğerleri arasında hidrojen peroksit (H_2O_2), nitrojen dioksit (NO_2) ve peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$) içerir [42]. $O_2^{\cdot-}$, hücreler tarafından üretilen RONT'un ana öncüsüdür ve bu radikaldeki artış oksidatif stres ve hücrel hasarla ilişkilidir (43, 44). ROT, her yerde mevcuttur; Çok sayıda hastalıkta, özellikle inflamasyon, yaralanma ve hücre iskemisi ile ilişkili olanlarda metabolik yan ürünler olarak üretilen ROT her yerde bulunur (45). Diş özü iltihabı bile bu reaktif parçacıkların salınmasına

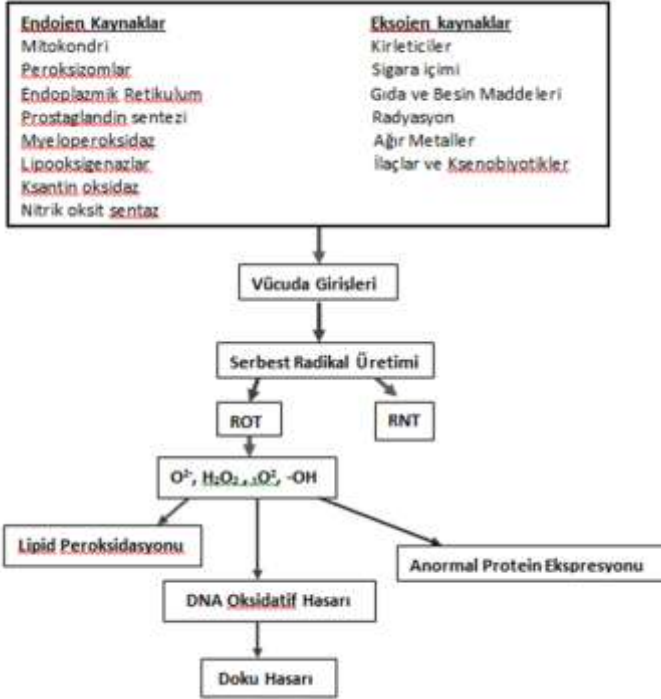
neden olabilir. ROT üretimi patolojik veya fizyolojik olabilir ve çeşitli koşullara bağlıdır. Bu hastalıkların yanında obezite de hücrel metabolizma sırasında üretilen reaktif oksijen ve nitrojen türlerinden oluşan serbest radikallerin artan yükü olarak tanımlanan oksidatif stresteki artışla yakın ilişkili olduğuda belirtilmiştir (46). Bu serbest radikaller, hücre proteinlerine, zarlarına ve DNA'ya zarar verebilen kimyasal olarak reaktif moleküllerdir. OS'teki artışın, obezite ile ilişkili insülin direnci ve tip 2 diyabetin patogeneğinde yer aldığı iddia edilmektedir (47,48). Obezitede artış gösteren bu ROT'lar, hipotalamustaki nöronlara etki ederek açlığın ve tokluğun kontrolünü ve buna bağlı olarak vücut ağırlığının kontrolünü de etkilerler. Hipotalamus, kalori tüketmek ile kalori yakmak arasındaki dengeyi düzenleyen bölgemizdir. ROT'lerinin artması; DNA, protein ve lipitlerin oksidasyonu yoluyla hücre zedelenmesinin, nekrozun ve apoptozun oluşmasına neden olur. Adipoz dokuda OS'in artışı obez kişilerde metabolik sendrom gelişmesine neden olur (49). Mitokondriyal elektron taşıma sistemi ve NADPH oksidaz, ROT'un en yaygın kaynaklarıken, sitokrom P450 ve bağlanmamış endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve ayrıca miyeloperoksidazlar, bu reaktif serbest radikalleri üretebilen diğer kaynaklardan bazılarıdır (50). Mitokondri, memeli hücrelerinde ROT'un ana kaynağıdır. Mitokondri içinde ROT üretimi, dış zarda, iç zarda veya matris içinde meydana gelebilir. İzole edilmiş mitokondri, mitokondri içinde $O_2^{\cdot-}$ 'nin dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksit üretir (Şekil 2). Bu $O_2^{\cdot-}$ üretimi, NADH birikimi olduğunda veya mitokondri içinde azalmış bir CoQ havuzu olduğunda meydana gelir (51). $O_2^{\cdot-}$ üretiminin tüm süreci oldukça karmaşıktır ve mitokondri içindeki termodinamik reaksiyonları içerir. Mitokondriyal elektron taşıma zincirinde oksijene elektron sızıntısına neden olabilen ve oksijeni çoğu dokuda birincil süperoksit kaynağı yapan çeşitli redoks merkezleri vardır (52).



Şekil 2. Biyolojik Sistemde ROS Üretim ve Tüketim Yolları

ROS, endojen veya ekzojen kaynaklardan üretilebilir. ROS'nin endojen kaynakları arasında oksijen tüketiminin yüksek olduğu mitokondri, peroksizomlar ve endoplazmik retikulum (ER) bulunur. Diğer endojen ROS kaynakları arasında prostaglandin sentezi, adrenalinin oto-oksidasyonu, fagositik hücreler, indirgenmiş riboflavin, indirgenmiş flavinmononükleotid (FMNH₂), indirgenmiş flavin adeninükleotid (FADH₂), sitokrom P450, immün hücre aktivasyonu, iltihaplanma, zihinsel stres, aşırı egzersiz, enfeksiyon, kanser, yaşlanma ve iskemi vb. bulunur (53). Eksojen kaynaklardan üretilen ROS, kirlilik, alkol, tütün dumanı, ağır metaller, geçiş metalleri, endüstriyel solventler, pestisitler, bazı ilaçlar (örn. halotan ve parasetamol) ve radyasyonu içerir (Şekil 3). Düşük ROS/RNT düzeylerinin faydalı etkileri olduğu kanıtlanmıştır ve bağışıklık işlevi (yani, patojenik mikroorganizmalara karşı savunma), hücresel sinyal yolları, mitojenik yanıt ve redoks düzenlemesi gibi çeşitli fizyolojik işlevlerde yer alır (54). Hücrelerin reaktivitesini artırarak, aşırı ROS, DNA oksidatif hasarına (55), anormal protein ekspresyonuna (56) lipid peroksidasyonuna (57), ve ayrıca belirli enzimlerin ve kofaktörlerin etkisizleşmesine neden olabilir (Şekil 3).

Sonunda, çeşitli anormal maddelerin birikmesi kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve sinir sistemi hastalıkları gibi hastalıklara yol açar (57,58).

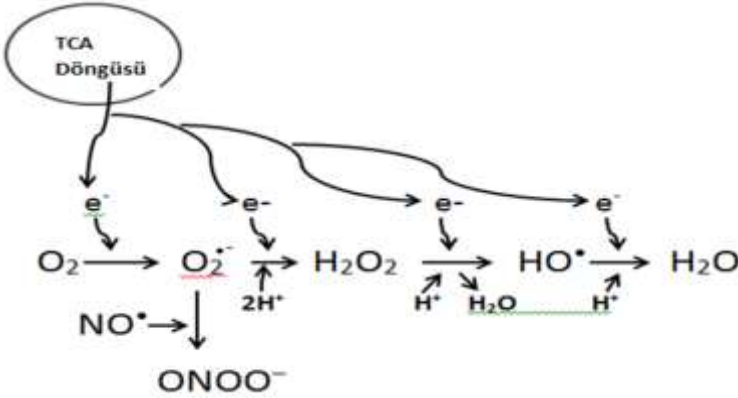


Şekil 3. Endojen ve Eksojen ROT Kaynakları ve ROT'un Neden Olduğu Doku Hasarı Yolları

Serbest Radikaller ve Serbest Radikallere Karşı Hücrel Savunma

ROT'i, hücrel metabolizmanın bir sonucu olarak moleküler oksijenden üretilir. Serbest radikaller ve radikal olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Serbest radikaller, dış orbitallerinde eşleşmemiş elektron içeren atom, atom grupları veya moleküller olup kısa ömürlü ve kararsız bir yapıya sahiptirler. Yani iki serbest radikal eşleşmemiş elektronlarını paylaştığında, radikal formlar oluşturur (59). Bunun için çevresindeki moleküller ile etkileşime girerek kararlı bir yapıya ulaşmaya çalışırlar. Aerobik organizmaların yaşamlarını sürdürebilmeleri için moleküler

oksijene ihtiyaçları vardır. Bu oksijende mitokondride gerçekleşen elektron transport tepkimeleri sonucu suya dönüşür; ancak bu süreçte, oksijen kaynaklı radikallerin oluşumuna da kaynak oluşturur. Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali (O_2^-), iki elektron alarak indirgenmesi sonucu hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Üçüncü elektronun eklenmesi ile çok reaktif hidroksil radikali (OH^\bullet) ve dördüncü elektronun eklenmesi ile su oluşur (Şekil 4). Bunlar normal metabolik yan ürünlerdir fakat plazma zar sistemleri, endoplazmik retikulum, lizozom, peroksizom ve sitozolik enzimlerle de reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu gerçekleşebilir.



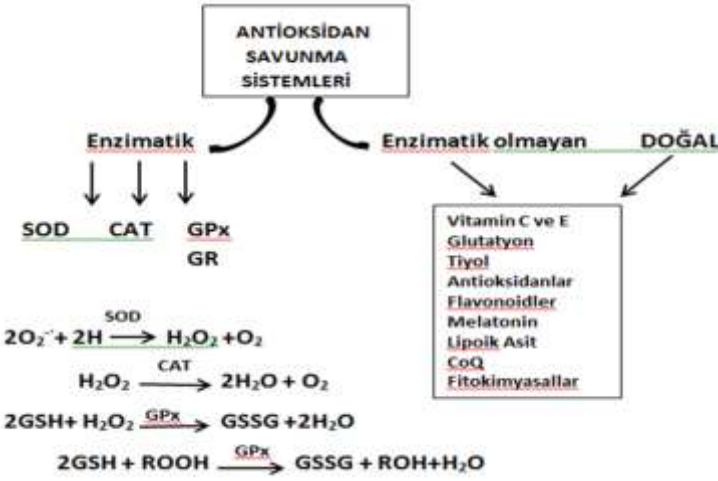
Şekil 4. Reaktif oksijen Radikalleri ve Oksijenden Radikal Oluşumu

Nitrik oksit (NO^\bullet), vücuttaki reaktif azot türlerinin en önemlisi olup damar endotel hücrelerinde L-arjininden nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla sentezlenir; ancak NO^\bullet vücuttaki ROT'lar ile tepkime vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturabilir (60), bu da ilerleyen tepkimelerle OH^\bullet Radikali oluşturabilir (61). Bu tür reaktif azot ve oksijen türlerinin düşük düzeyleri biyolojik etkiler gösterirken, yüksek derişimleri DNA, lipit ve proteinlerde hasara ve hatta hücre ölümüne neden olabilir (62).

Radikal olmayanlar, halihazırda eşleştirilmiş elektronları olan oksidanlardır ve bunlar arasında hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen

(¹O₂), ozon (O₃), organik peroksit (ROOH), hipokloröz asit (HOCl) ve hipobromöz asit (HOBr) bulunur. Radikal olmayan bu türler ayrıca canlı organizmalarda kolayca serbest radikal reaksiyonlara yol açabilir (63). Örneğin, H₂O₂, in vivo süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalize edilen bir dismutasyon reaksiyonunda oluşur. H₂O₂ bir serbest radikal olmamasına rağmen nispeten düşük konsantrasyonda (10 µM) hücrede DNA hasarına neden olabilir. Bunun nedeni, H₂O₂'nin geçiş metali iyonlarının varlığında DNA hasarına neden olabilen hidroksil radikali (OH⁻) üretebilmesidir (64). Bununla birlikte, H₂O₂, metabolik adaptasyon, hücre farklılaşması ve proliferasyonu dahil olmak üzere hücrelerde çoklu sinyal yollarında yer alan peroksizomda H₂O ve O₂'ye de ayrışabilir. ROT'nin oluşumunu engellemek, meydana getirdikleri hasarları önlemek için detoksifikasyonu sağlayan ve vücutta görev yapan savunma sistemleri vardır. Bunlara antioksidan savunma sistemleri veya antioksidanlar denir (65) (Şekil 5). Bu savunma sistemi elemanları, radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önlerler (66). Bu nedenle antioksidanların görevlerinin arasında serbest radikallerin fazlasını etkisiz hale getirmek, toksik etkilerine karşı hücreleri korumanın yanında hastalıkları önlemede de çok önemli katkılar sağlaması sayılabilir (67).

Bu antioksidan özellik gösteren proteinler, oksidatif reaksiyonları başlatabilen geçiş metallerini bağlayabilme ve kaçırabilme özelliğine sahiptirler(21). SOD, GPx, GR, glutatyon S-transferaz, CAT, tioredoksin redüktaz, peroksiredoksinler (Prx) ve NAD(P)H: Ubikinon oksidoredüktaz (NQO1) gibi antioksidan enzimler de vardır (68,69). Ayrıca, obezite ile bağlantılı hastalıklara önemli ölçüde katılan yeni bir antioksidan enzim türü paraoksonaz (PON) ailesi de vardır (70).



Şekil 5. Serbest Radikallere Karşı Hücrel Savunma

OKSİDATİF STRES ve OBEZİTE

Obezite, yağ dokusu birikiminin artmasıyla oluşan kronik bir hastalıktır. Bu duruma diyet ve genetik faktörler neden olabildiği gibi antioksidan özellik taşıyan besinlerin yetersiz alımı da etken olabilmektedir. Ayrıca, endojen antioksidan mekanizmayı aksatan metabolik değişikliklerden veya RO(N)T üretimindeki artış nedeniyle gereksinimlerin artmasından da kaynaklanabilir. Böylece dokular da obezitenin başlangıcında, oksidatif strese karşı koymak için antioksidan enzimlerin aktivitesini arttır fakat obezite devam ettikçe antioksidan birikim giderek tükenir. Sonuçta vücut savunması bozulabilir. Yüksek karbonhidrat veya yağlı beslenmenin oksijen metabolizmasını değiştirebildiği belirlenmiştir (28). Sonuçta bu lipid birikintilerine ROT üretimi eklenir. ROT'i; proteinler, lipidler ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi makromoleküllere zarar verebilir (71). Bu ROT üretiminin eklenmesi için lipid peroksidasyonu oluşur. Eğer ROT üretimi hücrenin antioksidan kapasitesini aşarsa, ateroskleroz gelişebilir (72). Lipid peroksidasyon belirteci olan Malondialdehit (MDA) kan konsantrasyonunun ölçümüyle lipid peroksidasyon değerlendirilmesi ise oksidatif stresin yararlı bir belirteci olarak bilinmektedir (73). OS'in,

obezitenin ayırt edici bir özelliği olduğu da gösterilmiştir (74). Bu olumsuz duruma ilaveten yağ dokusu; yağ ve karbonhidrat metabolizmasında, inflamasyonda ve açlık ve tokluk sinyal yollarında önemli görevleri olan birkaç adipokin tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve leptin dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler) üretir(75). Adipokinlerden IL-6, insülin direnci ve glukoz intoleransında; TNF- α , insülin direncinin ve inflamatuvar yanıtın gelişiminde rol oynarlar(75). Leptin ise insülin duyarlılığını artırır ve dopamin alımını uyararak ve kiloyu kontrol etmek için gıda alımını düzenleyerek lipogenezi inhibe eder (76,77). SOD, GPx ve CAT, A vitamini, E vitamini, C vitamini ve β -karoten dahil olmak üzere tükenmiş antioksidan kaynakları nedeniyle obez deneklerde oksidatif hasara duyarlılığın daha da fazla olduğu (18); normal kilolu hastalarla karşılaştırıldığında da obez bireylerde SOD aktivitesinin anlamlı olarak daha düşük olduğu (10) belirtilmiştir. Ayrıca, antioksidan takviyesinin oksidatif stresi ve ROT'i azaltabileceği, fazla kiloluluğa bağlı komplikasyon riskini azaltabileceği ve adipokinlerin ekspresyonunu geri yükleyebileceği kanıtlanmıştır (11). Ek olarak TNF- α ve IL6, ROT üretimini ve oksidatif stresi indükler. Bu nedenle, obezite daha yüksek düzeyde oksidatif stres ile ilişkilidir (78). Obezite, gliseraldehit oto-oksidadasyonu, NADPH oksidazlardan süperoksit oluşumu, oksidatif fosforilasyon ve poliol ve heksosamin yolları dahil olmak üzere birçok biyokimyasal mekanizma ile oksidatif stresi indükler. Ayrıca, düşük antioksidan savunma, kronik inflamasyon, hiperleptinemi ve yemek sonrası ROT üretimi gibi diğer faktörler oksidatif stres ile obeziteye yol açar.

SONUÇ

Obezite; organizmaya alınan enerjinin, harcanan enerjiden daha fazla olması sonucu ortaya çıkan ve tüm dünyada prevalansı endişe verici şekilde artan kronik bir hastalıktır. Bu nedenle halk sağlığı açısından en

önemli sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Obeziteye neden olan etkenlerden biri oksidatif strestir. Oksidatif stres, ROT ve hücrenin antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik oluşması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, OS; ROT'nin oksijen türlerinin yüksek değerleri ile azalan antioksidan kapasite arasındaki ilişki ile tanımlanır. Son zamanlarda yayınlanan makaleler, OS'nin obezite ve ilgili komplikasyonlar arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Bu düşünce sonucunda obezite ile meydana gelen metabolik rahatsızlıkların OS ile ilişkili olduğu da iyi bir şekilde tespit edilmiştir. Obezitede ROT'nin artışı, hipotalamik nöronlar üzerinde etkili olmaya neden olur. Böylece, açlık ve tokluğun kontrolünde ve buna bağlı olarak da vücut ağırlığının kontrolünde etkili olurlar. ROT'i; lipid peroksidasyonuna, nükleik asit ve protein değişikliklerine neden olarak hücre makromoleküllerinde hasar oluşturur. Hatta bu hücre sel makromoleküllere geri döndürülemez zarar da verebilirler. Böylece ROT arttığında; DNA, protein ve lipitlerin oksidasyonu yoluyla hücre zedelenmesi, nekroz ve apoptoz oluşur. ROT'nin özellikle de mitokondri ROT'i oluşumunun en önemli kaynağı olan sorumlu enzim sistemleri ve antioksidan sistemleri hücrede yerleşimi farklılık gösterirler. Elektron transfer sisteminde, oksidatif fosforilasyon tepkimeleri sonucu oluşan ROT'i; hücre sinyal mekanizması, hücre çoğalması ve farklılaşması gibi çeşitli fizyolojik olaylarda rol alırlar. Bu derleme, obezite ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi literatüre dayalı olarak güncellemeyi amaçlamaktadır.

KAYNAKÇA

- 1- Zhang Z.Y., Wang M.W. 2012, Obesity, a health burden of a global nature. *Acta Pharmacol Sin*;33:145–147.
- 2- Pollin I.S., Kral B.G., Shattuck T., et al., 2008, High Prevalence Of Ardiometabolic Risk Factors İn Women Considered Low Risk By Traditional Risk Assessment. *J. Womens Health (Larchmt)*, 17:947–953.
- 3.WHO: World Health Organization obesity and overweight, Fact sheet N°311. Updated Jan 2015. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- 4- Keskin L., Şahin İ., Gogas Y.D., Yüksel M., Taşkan M.Ç., 2022, How effective is the obesity treatment on improving oxidative stress? Is there any difference between drugs?. *Northwestern Med J.*, 2(2):75-83.
- 5- Sikaris, K.,2004, The Clinical Biochemistry of Obesity. *Clin. Biochem. Rev.*, 25, 165–181.
- 6- Alberti, K.G., Zimmet, P.Z., 1998, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of *Diabetes mellitus* Provisional Report of a WHO Consultation., *Diabet. Med.*, 15, 539–553.
- 7- Jung R.T.,1997, Obesity as a disease. *Br Med. Bull.* 1997;53: 307–321.
- 8- Blüher M., Mantzoros C.S., 2015, From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*, 64(1):131-45.
- 9- Demirci Ş., Gün C., 2017, Adipoz Doku ve Adipoz Dokudan Salınan Bazı Proteinler, *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.*, 5(2): 155-179.
- 10- Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Nicotera A., Parisi E., Di Rosa G., Gitto E., Arrigo T., 2014, Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 26;16(1):378-400. doi: 10.3390/ijms16010378.
- 11- Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., et al., 2004, Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 114:1752–61.
- 12- Dorjgochoo T., Gao Y.T., Chow W.H.,et al.,2011, Obesity, age, and oxidative stress in middle-aged and older women. *Antioxid Redox Signal.*, 4:2453–60.
- 13- Bondia-Pons I., Ryan L., Martinez J.A., 2012, Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity., *J. Physiol. Biochem.*, 68:701–11.
- 14- Savini I., Catani M.V., Evangelista D., Gasperi V., Avigliano L., 2013, Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state., *Int. J. Mol. Sci.*;14:10497–538.
- 15- Krzystek-Korpacka M., Patryn E., Hotowy K., et al.,2013, Paraoxonase (PON)-1 activity in overweight and obese children and adolescents: association with obesity-related inflammation and oxidative stress, *Adv. Clin. Exp. Med.*,22:229–36.
- 16 - Youn J.Y., Siu K.L., Lob H.E., et al., 2014, Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome. *Diabetes.*,63:2344–55.00.

- 17 - Torun E., Gokce S., Ozgen İ.T., et al., 2014, Serum paraoxonase activity and oxidative stress and their relationship with obesity-related metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*,27:667–75.
- 18- Amirkhizi F., Siassi F., Djalali M., et. al., 2014, Impaired enzymatic antioxidant defense in erythrocytes of women with general and abdominal obesity, *Obes. Res. Clin. Pract.*, 8:26–34.
- 19- Lefranc C., Friederich-Persson M., Palacios-Ramirez R., Nguyen Dinh Cat A., 2018, Mitochondrial oxidative stress in obesity: role of the mineralocorticoid receptor. *J. Endocrinol.*, 238(3):143-R159. doi: 10.1530/JOE-18-0163.
- 20- [Dwivedi](#) A., Rauvat S., Singh S., Mittal P. C., 2020, Comparative Study of Inflammatory and Oxidative Stress Biomarkers in Different Metabolically Healthy Obesity Phenotypes, *Food and Nutrition Sciences*, 11, 509-522.
- 21- Pérez-Torres I., Castrejón-Téllez V., Soto M.E., Rubio-Ruiz M.E., Manzano-Pech L., Guarner-Lans V., 2021, Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity, *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 1786. <https://doi.org/10.3390/ijms>.
- 22- Sies H, Stahl W., Sevanian A., 2005, Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J. Nutr.*, 135:969–72.
- 23- Patel C., Ghanim H., Ravishankar S., et al., 2007, Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor- kappa B activation after a high-fat, high carbohydrate meal in the obese, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92:4476–9.
- 24- Dandona P., Ghanim H., Chaudhuri A., et al., 2010, Macronutrient intake induces oxidative and inflammatory stress: potential relevance to atherosclerosis and insulin resistance, *Exp. Mol. Med.*, 42:245–53
- 25- Munoz A., Costa M., 2013, Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation, *Oxid. Med. and Cell. Longev.*, (12):610950, doi: 10.1155/2013/610950.
- 26- Aroor A.R., De Marco V.G., 2014, Oxidative stress and obesity: the chicken or the egg? *Diabetes*, 63: 2216–8.
- 27- Drougard A., Fournel A., Valet P., et al., 2015, Impact of hypothalamic reactive oxygen species in the regulation of energy metabolism and food intake. *Front Neurosci.*, 9:56.
- 28- Manna P., Jain S.K., 2015, Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 13(10):423-44, doi: 10.1089/met.2015.0095.
- 29- Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Boshchenko A.A.; Popov S.V., Ivanov V.V., Oeltgen, P.R., 2019, Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome?, *J. Clin. Transl. Endocrinol.*, 15, 1–5.
- 30- Jiang S., Liu H., Li C., 2021, Dietary Regulation of Oxidative Stress in Chronic Metabolic Diseases. *Foods.*, 11;10(8):1854. doi: 10.3390/foods10081854
- 31- Freedman D., Wang J., Thornton J.C., Mei Z., Sopher A.B., Pierson R.N., Jr Dietz W.H., Horlick M., 2009, Classification of body fatness by body mass index-for-age categories among children, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 163, 801–811.

- 32- Office of the Surgeon General. The Surgeon General's Vision for a Healthy and Fit Nation.;External Web Site Icon.: Rockville, MD, USA, 2010.
- 33-Alberti K.G., Zimmet P.Z.,1998, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation., *Diabet. Med.*, 15, 539–553.
- 34- Apel K.,Hirt H.,2004, Reactive oxygen species: Metabolism, oxidative stress, and signal transduction., *Annu. Rev. Plant Biol.*, 55,373–399.
- 35-Babel R.A., Dandekar M.P. A., 2020, Review on cellular and molecular mechanisms linked to the development of diabetes complications, *Curr. Diabetes Rev.*,17, 457–473.
- 36- Keane K.N., Cruzat V.F., Carlessi R., de Bittencourt P.I.H., Jr. Newsholme, P., 2015, Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction, *Oxid. Med. Cell Longev.*,15, 181643.
- 37- Hayden J., Bostick B., 2019, Western diet induced obesity increases oxidative stress in the heart by impairing the Nrf2 antioxidant response pathway. *J. Am. Coll. Cardiol.*,73(9) 896.
- 38- Youn D.Y., Xiaoli A.M., Kwon H., Yang F., Pessin J.E.,2019, The subunit assembly state of the Mediator complex is nutrient-regulated and is dysregulated in a genetic model of insulin resistance and obesity, *J. Biol. Chem.*, 23, 9076–9083.
- 39- Boden G., Homko C., Barrero C.A., Stein T.P., Chen X.H., Cheung P., Fecchio C., Koller S., Merali S.,2015, Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men, *Sci. Transl. Med.*, 7, 304-7.
- 40- Li Y.R.,Trus M.,2016, Defining ROS in Biology and Medicine. *React. Oxyg. Species*, 1, 9–21.
- 41- Kalyanaraman B., Darley-USmar V., Davies K.J., Dennery P.A., Forman H.J., Grisham M.B., Mann G.E., Moore K., Roberts L.J., Ischiropoulos H.,2012, Measuring reactive oxygen and nitrogen species with fluorescent probes: challenges and limitations, *Free. Radic. Biol. Med.*,1;52(1):1-6. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.030.
- 42- Sies H., Jones D.P., 2020, Reactive oxygen species (ROT) as pleiotropic physiological signalling agents, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 21, 363–383.
- 43-Lambeth J.D., Neish A.S., 2014, Nox Enzymes and New Thinking on Reactive Oxygen: A Double-Edged Sword Revisited, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 9, 119–145.
- 44- Girotti A.W., 1985, Mechanisms of lipid peroxidation, *J. Free Radic. Biol. Med.*, 1, 87–95
- 45- Baumgardner K.R. and Sulfaro M.A., 2001, The anti-inflammatory effects of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on pulp inflammation, *Journal of Endodontia*, vol. 27, pp. 190–195.
- 46- Al-Aubaidy H.A., Jelinek H.F., 2011, Tip 2 *Diabetes* mellitus'ta oksidatif DNA hasarı ve obezite, *Eur. J. Endocrinol.*, 164 :899–904.

- 47- Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I., 2004, Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome, *J. Clin. Invest.*, 114(12):1752-6, doi:10.1172/JCI21625.
- 48- Fabbrini E., Serafini M., Colic Baric I., Hazen S.L., Klein S., 2014, Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*. 63(3):976-81, doi: 10.2337/db13-1396.
- 49- Kim J.H., Choi J.H., 2013, Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents, *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 18(4):161-7. doi: 10.6065/apem.2013.18.4.161..
- 50- Atashi F., Modarressi A. and Pepper M.S., 2015, The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: a review, *Stem Cells and Development*, vol. 24, pp. 1150–1163.
- 51- Murphy M.P., 2009, How mitochondria produce reactive oxygen species, *The Biochemical Journal*, vol. 417, pp. 1–13.
- 52- Turrens J.F., 2003, Mitochondrial formation of reactive oxygen species, *The Journal of Physiology*, vol. 552, Part 2, pp. 335– 344.
- 53- Cheeseman K.H. and Slater T.F., 1993, An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.*, 49: 481-93
- 54- Nordberg J. and Arner E.S., 2001, Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system, *Free Radic. Biol. Med.*, 31: 1287-312.
- 55- Marnett L.J., 2000, Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*, 21:361-70.
- 56- Stadtman E.R. and Levine R.L., 2000, Protein oxidation, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 899:191-208.
- 57- Yla-Herttuala S., 1999, Oxidized LDL and atherogenesis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 874: 134-7.
- 58- Schieber M. and Chandel N.S., 2014, ROS function in redox signaling and oxidative stress, *Curr. Biol.*, 24: R453-62.
- 59- Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O., 2012, Oxidative stress and antioxidant defense, *World Allergy Organ J.*, 5(1):9-19, doi:0.1097/WOX.0b013e3182439613.
- 60- Büyüksulu N., Yiğitbaş T., 2015, Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres, *MÜSBED* , 5(3):197-203, doi: 10.5455/musbed.20150604061607.
- 61- Rayner B.S., Hua S., Sabaretnam T., Witting P.K., 2019, Nitric oxide stimulates myoglobin gene and protein expression in vascular smooth muscle, *Biochem. J.*, 423(2):169-177.
- 62- Brown G.C., Borutaite V., 2001, Nitric oxide, mitochondria, and cell death. *IUBMB Life.*, 52(3-5):189-195.
- 63- Genestra M., 2007, Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal.*, 19: 1807-19.
- 64- Halliwell B., Clement M. and Long L.H., 2000, Hydrogen peroxide in the human body. *Febs Letters*, 486: 10-3.
- 65- Şener G., Yeğen Berrak Ç., 2009, İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi*, 22: 5-13.

- 66- Dündar Y., Aslan R., 1999, Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller, Antioksidanlar, İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi, 2(2): 134-142.).
- 67-Pham-Huy L.A., He H., Pham-Huy C., 2008, Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int. J. Biomed. Sci.*, 4(2): 89-96.).
- 68- Halliwell B., 2012, Free radicals and antioxidants: Updating a personal view. *Nutr. Rev.*, 70, 257–265.
- 69- Pérez-Torres I., Guarner-Lans V., Rubio-Ruiz M.E., 2017, Reductive Stress in Inflammation-Associated Diseases and the Pro-Oxidant Effect of Antioxidant Agents, *Int. J. Mol. Sci.*, 18, 2098.
- 70- Meneses M.J., Silvestre R., Sousa-Lima I., Macedo M.P., Lima S., 2019, Paraoxonase-1 as a Regulator of Glucose and Lipid Homeostasis: Impact on the Onset and Progression of Metabolic Disorders, *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 4049.
- 71- Biswal S., Rizwan H., Pal S., Sabnam S., Parida P. and Pal A., 2019, Oxidative stress, antioxidant capacity, biomolecule damage, and inflammation symptoms of sickle cell disease in children, *Hematology*, 24 (1) 1–9.
- 72 -Serra-Majem L., Roman-Vinas B., Sanchez-Villegas A., Guasch-Ferre M., Corella D., La Vecchia C., 2019, Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects, 67:1-55, doi: 10.1016/j.mam.2019.06.001.
- 73- Ito F., Sono Y. and Ito T., 2019, Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants*, 8(3):72, doi: 10.3390/antiox8030072.
- 74- Pietrocola F. and Bravo-San Pedro J.M., 2021, Targeting autophagy to counteract obesity-associated oxidative stress, *Antioxidants*, 10 (1) 102.
- 75-Purohit S., Sharma A., Zhi W.B., Bai S., Hopkins D., Steed L., Bode B., Anderson S.W., Reed J.C., Steed R.D., et. al., 2018, Proteins of TNF- α and IL-6 pathways are elevated in serum of Type-1 diabetes patients with microalbuminuria, *Front. Immunol.*, 9, 154.
- 76--Zhang Y., Chua S., 2017, Leptin Function and Regulation, *Compr. Physiol.*, 8, 351–369.
- 77- Kim J., Lee J., Oh J.H., Chang H.J., Sohn D.K., Shin A. Kim J., 2019, Circulating Interleukin-6 level, dietary antioxidant capacity and risk of colorectal cancer, *Antioxidants*, 8, 595.
- 78- Fernández-Sánchez A., Madrigal-Santillán E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-González A., Esquivel-Chirino C., Durante-Montiel I., Sánchez-Rivera G., Valadez-Vega C., Morales-González J.A., 2011, Inflammation, oxidative stress, and obesity, *Int. J. Mol. Sci.*, 12, 3117–3132.

BÖLÜM 12

HELMİNT ENFEKSİYONLARININ PATOLOJİSİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

Öğr. Gör. Fethi BARLIK¹
Arş. Gör. Selahattin AYDEMİR²,
Prof. Dr. Zeynep TAŞ CENGİZ³,
Prof. Dr. Hasan YILMAZ⁴

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Teknikerliği Bölümü, Van Türkiye ORCID: 0000-0003-2012-7255, fethibarlik@yyu.edu.tr

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Van Türkiye ORCID: 0000-0002-0941-2779, saydmr23@gmail.com

³ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye ORCID: 0000-0002-5247-5644, ztascengiz@gmail.com

⁴ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Van Türkiye ORCID: 0000-0001-6947-4499, hasanyilmazvan@hotmail.com

GİRİŞ

Helminter, makroparazitler olarak tanımlanmakta ve morfolojik özelliklerine göre; halkalı solucanlar (sestodlar), yuvarlak solucanlar (nematodlar) ve yassı solucanlar (trematodlar) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Parazit helminter, insanlarda en sık gastro-intestinal sistem olmak üzere neredeyse tüm dokularda enfeksiyona sebep olabilirler (Majewska ve ark., 2021). Günümüzde, dünya nüfusunun yaklaşık %24'ünün sadece topraktan bulaşan helminterle enfekte olduğu tahmin edilmektedir (Drurey ve ark., 2020). Tropikal iklim bölgeleri ile gelişmekte olan ülkelerde helmin kaynaklı hastalıklara daha sık rastlanmaktadır. İnsanlarda hastalık etkeni olduğu bildirilen yaklaşık 1500 patojenden 287'sinin helminter olduğu bildirilmiştir. Bu etkenler, insan vücuduna çeşitli yollarla girerek hastalık oluşturmaktadır (Altaş ve İriadam, 2003; Torgerson ve Macpherson, 2011).

Helminter hastalıkları, doğrudan ölüme sebep olmamaları nedeniyle sıklıkla göz ardı edilse de anemi, büyüme geriliği, bilişsel kusurlar, fil hastalığı, epilepsi hatta kansere neden olmaları nedeniyle üzerinde durulması gereken önemli bir halk sağlığı sorunudur (Drurey ve ark., 2020).

OKSİDATİF STRES

İnsan vücudu, yaşamı boyunca, doku homeostazını korumak için sürekli olarak eski hücreleri yenileriyle değiştirir. Bu doku değiştirme formu, genellikle enflamatuar yanıtı da içeren yaralanma ya da hastalık gibi patolojik uyarılar sonucunda aktive edilir. Ancak, bazı durumlarda, oksidatif stres gibi dokunun kendisini ne ölçüde tamir edeceğini belirleyen birçok faktöre bağlı olarak dokular tam olarak yenilenmez ve yara oluşumu (fibrozis) meydana gelmez (Jaganjac ve ark., 2022).

Kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi hastalıkların tetiklenmesine neden olan etkenlere oksidatif stresin insanlardaki etkisi,

yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Paraziter hastalıklarda da oksidatif stres, oksidan maddelerin yani serbest radikallerin üretimi ile organizmanın antioksidan savunması arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. Oksitleyici ajanların sürekli ve aşırı miktarda olan üretimi, antioksidan savunmaların tüketilmesine yol açar. Yapılan çalışmalarda protozoon ve helmintlerin, memeli dokularında süperoksit ve hidrojen peroksit gibi serbest radikaller üreten enzimler salgıladığı gösterilmiştir (Chandramathi ve ark., 2009; Pugliese ve ark., 2022).

HELMİNT ENFEKSİYONLARININ PATOLOJİSİNDE OKSİDATİF STRES

İnsanlarda görülen birçok enfeksiyonda olduğu gibi paraziter enfeksiyonlar sonucunda da oksidatif stres ve bunun bir sonucu olarak da reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. ROS, DNA'nın bütünlüğünü bozar ve DNA onarımını engeller. Konağın kanında ya da idrarında, antioksidan enzim aktiviteleri ve endojen antioksidanlar ölçülerek oksidatif stres reaksiyonu ve serbest radikal aktivitesi saptanabilmektedir (Kim ve ark., 2023; Shoulah ve ark., 2023). Serbest radikaller kısa ömürlüdür ve doğrudan ölçülemezler. Ancak konak vücudunda serbest radikallere karşı oluşan hasar, askorbik asit, seruloplazmin, glutatyon peroksidaz (GPx), bakır ve çinko gibi savunma elemanlarının miktarlarının ölçülmesiyle anlaşılabilir (Prasad ve ark., 2012).

Helmint enfeksiyonları, bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile ilgili olan iltihaplanma ve oksidatif strese; protein, lipid ve demir metabolizması ve hatta pankreas fonksiyonundaki değişiklikleri içeren patofizyolojik değişikliklere neden olabilmektedir. İnsanlarda meydana gelen parazit kaynaklı enfeksiyonlar, bağışıklık sisteminin aktive ettiği antioksidan sistem tarafından yeterince nötralize edilemezse, oksidatif stres oluşturabilen toksik maddeler ortaya çıkabilmektedir (Pugliese ve ark., 2022).

Helmin enfeksiyonlarının türüne ya da helmin parazitlerin sekresyonlarına bağlı olarak, bir dizi farklı mekanizma ile kanser oluşumunun tetiklendiği de bilinmektedir. Enfeksiyon durumunda iltihaplanma bölgesindeki fagositler hücre zarına, enzimlere, proteinlere hatta nükleik asitlere (DNA/RNA) zarar vererek kanser gelişimine neden olan ROS ya da reaktif nitrojen türlerini (RNS) üretir (Tripathi ve ark., 2015).

Helminlerden *Schistosoma* spp., *Opisthorchis* spp., *Clonorchis* spp., *Echinococcus* spp., *Fasciola hepatica* ve *Taenia solium*'un oksidatif strese sebep olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

***Schistosoma* spp.:** Schistosomiasis etkeni olan *Schistosoma* spp., sıtmadan sonra en yaygın olan parazittir. *Schistosoma* türlerinden biri olan *Schistosoma haematobium*'un neden olduğu enfeksiyonun mesane kanserine yol açtığı bilinmektedir. Mesane kanseri, şistozom yumurtalarının neden olduğu fibroz, bakteriyel enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan nitrozaminlerin (güçlü bir kanserojen) üretimi ya da idrardan kanserojenlerin emilimi sonucu şekillenebilir. Ayrıca, günümüzde *Schistosoma japonicum*'un, insanlarda hepatoselüler karsinoma neden olabildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Tripathi ve ark., 2015).

İnsan mesane hücrelerinde oksidatif stres ve karsinojenez biyobelirteçleri olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanoz (8-OHdG) seviyelerinin artışı, *Schistosoma* spp. ile enfekte konakların immünopatolojik kontrol mekanizmasındaki işleyişin eksik kalmasıyla açıklanmıştır. Bu durum, *Schistosoma* enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkan ve potansiyel serbest radikal kaynağı olan eozinofillerin idrara salınmasını takip eden kronik enflamasyonla başlamaktadır. Bu da ROS'un kanser etiolojisindeki etkisini göstermiştir. İdrarda ROS'un yüksek oranlarda bulunması, DNA onarım genleri olan 8-oksiguanin DNA-glikosilaz ve apuridik/apirimidinik endonükleazın aşırı ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, inflamatuvar mekanizmalarda üretilen serbest radikaller ve nitrojen türlerinin oksitlenmesinden

kaynaklanan DNA tek sarmal kırılmaları ve maligniteler bu durumu destekler niteliktedir (Tripathi ve ark., 2015).

***Opisthorchis spp.* ve *Clonorchis spp.*:** İnsanlarda kansere neden olan bir başka helmint grubu da insan, kedi, köpek ve bazı yabani hayvanların karaciğerinde yaşayan *Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felineus* ve *Clonorchis sinensis*'dir. Bu parazitlerden *O. viverrini* ve *C. sinensis*'in, insanlarda çok nadir görülen safra kanalı kanserine sebep olabildiği bildirilmiştir. Kansere sebep olan mekanizma ise; (1) kronik enfeksiyon durumunda safra kanalı epitel hücrelerinin DNA hasarına sebep olabilen karsinojenlere karşı savunmasız olması; (2) parazitler tarafından N-nitroso bileşiklerinin oluşumu sonucunda neoplastik (tümör benzeri) hücrelere dönüşen yangı bölgesinde, endojen kanserojen maddelerin artışı; (3) N-nitrosodimetilamin'i (NDMA) metabolize eden hepatositlerde, sitokrom P-450 izoenzim gibi metabolik enzimlerin oranında artış ve DNA hasarına neden olan potansiyel bir DNA metilleme ajanına dönüşmesi ile açıklanmıştır. Bu durum, nitrik oksit (NO) gibi DNA hasarına sebep olan RNS'lerin üretimiyle de indüklenebilmektedir. Ayrıca, hepatokarsinom genlerindeki hücre döngüsü kontrolü, apoptoz, oksidatif stres, lipit peroksidasyonu (bozulması) ve DNA onarımına engel olan proteinlerin yapısal ya da fonksiyonel değişimleri gibi yüksek hücre döngüsünün malign dönüşümlere neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Tripathi ve ark., 2015; Machicado ve Marcos, 2016; Maeng ve ark., 2016).

***Taenia solium*:** *Taenia solium* insanlarda hem bağırsakta erişkin olarak bulunmakta hem de yumurtalarından çıkan onkosferlerin bağırsak çeperini delmesi ile başta beyin ve göz olmak üzere çeşitli organlara yayılmakta ve 60-70 gün içerisinde bu organlarda larva formunu oluşturarak cystisercosis'e neden olmaktadır. Larvaların beyine yerleşmesiyle oluşan nörosistiserkozis, insanlarda merkezi sinir sisteminin en yaygın paraziter hastalığıdır ve dünyada, epileptik nöbetlerin en yaygın nedenlerindedir. Hindistan'ın popülasyon temelli epidemiyolojik verilerine göre, epilepsi nedeni olan nörosistiserkozis'in

%9 ila %18,6 oranları arasında olduğu bildirilmiştir. Nörosistiserkozis, non-spesifik klinik belirtilerle ortaya çıkabilir ve konakta, bir süre sonra kronik bir inflamatuvar süreç tetiklenebilir. Aktive edilen nötrofiller ve monositler; inflamatuvar bölgeyi çevreleyen dokulara zarar verebilen hidrojen peroksitler, hidroksil radikaller, süperoksit radikaller gibi ROS'ları salar ve bu durum hücrelerde oksidatif stresi oluşturur. Oksidatif stresin nörodejeneratif hastalıklarda, menenjitte, nörosistiserkozda ve efektif beyin patolojisinde serum antioksidan konsantrasyonları ve nöral fonksiyon arasında korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Karsen ve ark., 2011; Prasad ve ark., 2012).

T. solium enfeksiyonu sonucu oluşan kanser mekanizması; (1) kronik iltihaplanma ve nitrik oksit (NO) gibi potansiyel bir kanserojenin salınımı; (2) tümör baskılayıcılarının parazit aracılı inhibisyonu ve parazitin boşaltım ürünlerinin konakla etkileşimi ya da genetik materyalinin konağa aktarılması sonucu konakta DNA hasarının oluşmasıyla açıklanmaktadır. Çünkü DNA, protein ve yağların oksidatif hasarı, enzim ve protein membranlarında bozulmaya yol açmaktadır (Tripathi ve ark., 2015).

Fasciola hepatica: *Fasciola hepatica*, otçul hayvanlarda ve insanlarda fascioliasise neden olan bir trematod parazittir. İnsanlar, metaserker bulunan su bitkilerini yiyerek ya da kontamine suları içerek enfekte olur. İnsanlardaki enfeksiyonlar çoğunlukla subklinik olup hastalık bildiriminin zorunlu olmaması, vaka sayısının bilinenden yüksek olduğunu düşündürmektedir (Da Silva ve ark., 2017).

İnsan gibi son konaklarda genç *F. hepatica* formları, karaciğer hepatosit hücrelerinde lipit peroksidasyonu ve antioksidan/oksidan seviyelerinde meydana gelen kimyasal değişiklikler sonucunda fibröz ve sirozun ardından yoğun bir enflamatuvar reaksiyona sebep olur. Bu da ROS'un aracılık ettiği bir oksidatif stres sürecine yol açar (Bottari ve ark., 2015; Da Silva ve ark., 2017). Kronik fascioliasis hastalarının karaciğer dokusunda antioksidan/oksidan seviyelerinde değişiklik olduğu ve bu durumun, hastalık aşamalarında ortaya çıkan katalaz (CAT) ve

süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinden kaynaklandığı kanıtlanmıştır (Kamel ve ark., 2015).

Adenosin deaminaz (ADA), doğuştan gelen bağışıklığın endojen bir regülatörü olarak hareket eder. Konak dokuyu, hepatik enfeksiyon sırasında ortaya çıkan güçlü inflamasyon ve oksidatif stresin neden olduğu hasardan korur. Ancak *F. hepatica* ile deneysel olarak enfekte edilmiş ratların hepatik ADA aktivitelerinde azalma olduğu ve bunun da fascioliasis patofizyolojisinde şiddetlenmeye neden olduğu gösterilmiştir (Baldissera ve ark., 2015).

Fascioliasis'li hastalar üzerinde yürütülen bir çalışmada, SOD, GPx, CAT ve malondialdehit (MDA) düzeylerinde artış ile fascioliasis arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmada, bu hastalarda MDA düzeyindeki artışın oksidatif stres meydana getirdiği ve SOD, GPx ve CAT aktivitelerinde artış olduğu bildirilmiştir (Taş Cengiz ve ark., 2023).

***Echinococcus* spp.:** İnsan ekinokokkozu, etoburların ince bağırsağında yerleşen *Echinococcus* türlerinin larva formlarının (metacestodlar) neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Bu türler arasında tıbbi öneme sahip olanlar *Echinococcus granulosus* ve *Echinococcus multilocularis*'dir. Bu türler, insanlarda sırasıyla kistik ekinokokkoza (KE) ve alveolar ekinokokkoza (AE) neden olur. *E. granulosus*, insan sağlığına zarar vererek kist hidatik hastalığına neden olurken hayvan yetiştiriciliğinde ise ekonomik kayıplara yol açar (Brunetti ve ark., 2010; Cancela ve ark., 2019).

Yapılan çalışmalarda, KE'un insanlarda oksidatif strese neden olduğu bildirilmiştir. İnsan vücudunda ROS ve RNS, hücrel metabolizmanın ürünleri olarak oluşur. Hücreler arasındaki sinyal iletiminde, düşük ile orta konsantrasyonlarda nitrik oksit (NO ve süperoksit (O_2^-) serbest radikalleri rol oynar. Bu serbest radikaller ve ürettikleri daha güçlü oksidatif metabolitler hastalık durumunda daha yüksek konsantrasyonlarda üretildiğinde, konak immünesini alt ederek hücrel hasara ya da yıkıma neden olmaktadır. ROS ve RNS'lerin artan

üretiminden ya da antioksidan savunmada bir azalmadan kaynaklanan oksidatif stres, konak metabolizmasının ve fizyolojisinin bozulmasına yol açar. KE’de konak, parazite zarar vermek için serbest radikaller üreterek oksidatif strese neden olur. Serbest radikaller, özellikle de NO, KE’e karşı konak savunmasında önemli bir rol oynar ancak yüksek seviyelerde üretildiğinde oksidatif hasara neden olur (Kürkçüoğlu ve ark., 2012; Heidiarpour ve ark., 2013).

Antioksidanlar, oksidatif hasarı geciktiren, önleyen ya da ortadan kaldıran herhangi bir madde olarak tanımlanmaktadır. SOD antioksidan bir enzimdir ve konakta oksidatif hasar meydana geldiğinde ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda, KE’li insanlarda, düşüş gösteren SOD oranları bildirilmiştir. Bu durum, oksidatif strese bağlı süperoksit anyonunun aşırı üretiminden kaynaklanan H_2O_2 ’nin O_2^- dismutasyonu ile açıklanmaktadır. O_2^- , tek başına çok reaktif bir element olmasa da bu radikal, proteinler, lipitler ve nükleik asitler de dahil olmak üzere tüm biyomoleküllere saldırabilecek ve zarar verebilecek iki güçlü oksidan olan peroksinitrit ve hidroksil radikalinin bir öncüsüdür. Ayrıca azalan SOD miktarının, daha fazla doku hasarına yol açabildiği ve serbest radikal üretimini artırdığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, ekinokokozlu insanlarda ROS üretiminin artmasından dolayı MDA artışı da görülmüştür. Yüksek MDA konsantrasyonu, lipid peroksidasyonunun arttığını göstermektedir. Lipid peroksidasyonu ise hücre ölümüne yol açan, hücre zarlarının bozulmasına neden olmaktadır (Heidiarpour ve ark., 2013; Cancela ve ark., 2019).

KAYNAKÇA

- Shoulah, S. A., Gaballa, M. M., Marawan, M. A., Saqr, S. A., Abdelhady, A., Alzahrani, H. A., Selim, A. (2023). Pathological findings and oxidative stress status associated with hydatidosis in dromedary Camels. *Veterinary Sciences*, 10(2), 74.
- Pugliese, M., Napoli, E., Monti, S., Biondi, V., Zema, E., & Passantino, A. (2022). Oxidative stress and high-mobility group box 1 assay in Dogs with gastrointestinal parasites. *Antioxidants*, 11(9), 1679.
- Kim, J. G., Kang, I., Ahn, C. S., Sohn, W. M., & Kong, Y. (2023). Omega-class glutathione transferases protect DNA from oxidative stress in pathogenic helminth reproductive cells. *Antioxidants*, 12(3), 560.
- Tripathi, R., Jaiswal, N., Sharma, B., & Malhotra, S. K. (2015). Helminth infections mediated DNA damage: Mechanisms and consequences. *Single Cell Biol*, 4(3), 1-7.
- Chandramathi, S., Suresh, K., Anita, Z. B., & Kuppusamy, U. R. (2009). Elevated levels of urinary hydrogen peroxide, advanced oxidative protein product (AOPP) and malondialdehyde in humans infected with intestinal parasites. *Parasitology*, 136(3), 359-363.
- Jaganjac, M., Milkovic, L., Zarkovic, N., & Zarkovic, K. (2022). Oxidative stress and regeneration. *Free Radical Biology and Medicine*, 181, 154-165.
- Torgerson, P.R., Macpherson, C.N. (2011). The socioeconomic burden of parasitic zoonoses: global trends. *Veterinary Parasitology*, 182(1), 79-95.
- Altaş, M.G. ve İriadam, M. (2003). Helmintozoonozlar. *Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 7(3-4), 45-53.
- Drurey, C., Coakley, G., & Maizels, R. M. (2020). Extracellular vesicles: new targets for vaccines against helminth parasites. *International Journal for Parasitology*, 50(9), 623-633.
- Majewska, A. A., Huang, T., Han, B., & Drake, J. M. (2021). Predictors of zoonotic potential in helminths. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 376(1837), 20200356.
- Machicado, C., & Marcos, L. A. (2016). Carcinogenesis associated with parasites other than *Schistosoma*, *Opisthorchis* and *Clonorchis*: A systematic review. *International Journal of Cancer*, 138(12), 2915-2921.
- Maeng, S., Lee, H. W., Bashir, Q., Im Kim, T., Hong, S. J., Lee, T. J., ... & Pak, J. H. (2016). Oxidative stress-mediated mouse liver lesions caused by *Clonorchis sinensis* infection. *International Journal for Parasitology*, 46(3), 195-204.

- Prasad, R., Mishra, O. P., Mishra, S. P., Upadhyay, R. S., & Singh, T. B. (2012). Oxidative stress in children with neurocysticercosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(10), 1012-1015.
- Baldissera, M. D., Bottari, N. B., Mendes, R. E., Schwertz, C. I., Lucca, N. J., Dalenogare, D., Bochi, G. V., Moresco, R. N., Morsch, V. M., Schetinger, V. M., Rech, V. C., Jaques, J. A. and Da Silva, A. S. (2015). Activity of cholinesterases, pyruvate kinase and adenosine deaminase in rats experimentally infected by *Fasciola hepatica*: influence of these enzymes on inflammatory response and pathological findings. *Pathology – Research and Practice*, 211, 871–876.
- Kamel, H. H., Sarhan, R. M. and Saad, G. A. (2015). Biochemical assessment of oxidative stress versus liver enzymes in patients with chronic fascioliasis. *Journal of Parasitic Diseases*, 39, 628-633.
- Da Silva, A. S., Baldissera, M. D., Bottari, N. B., Gabriel, M. E., Rhoden, L. A., Piva, M. M., & Mendes, R. E. (2017). Oxidative stress and changes in adenosine deaminase activity of cattle experimentally infected by *Fasciola hepatica*. *Parasitology*, 144(4), 520-526.
- Taş Cengiz Z, Yılmaz H, Beyhan YE, Ekici A, Çiçek M, Aydemir S. The importance of antioxidant enzymes and oxidative stress in human fascioliasis. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2023;47(1):38-41.
- Karsen, H., Sunnetcioglu, M., Ceylan, R. M., Bayraktar, M., Taskin, A., Aksoy, N., & Erten, R. (2011). Evaluation of oxidative status in patients with *Fasciola hepatica* infection. *African Health Sciences*, 11, 14-19.
- Bottari, N. B., Mendes, R. E., Lucca, N. J., Schwertz, C. I., Henker, L. C., Olsson, D. C., & Jaques, J. A. (2015). Oxidative stress associated with pathological lesions in the liver of rats experimentally infected by *Fasciola hepatica*. *Experimental Parasitology*, 159, 24-28.
- Brunetti, E., Kern, P. & Vuitton, D. A. (2010). Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica*, 114(1), 1-16.
- Cancela, M., Paes, J. A., Moura, H., Barr, J. R., Zaha, A. & Ferreira, H. B. (2019). Unraveling oxidative stress response in the cestode parasite *Echinococcus granulosus*. *Scientific Reports*, 9(1), 1-13.
- Heidarpour, M., Mohri, M., Borji, H., & Moghdass, E. (2013). Oxidant/antioxidant status in cattle with liver cystic echinococcosis. *Veterinary Parasitology*, 195(1-2), 131-135.

- Kürkçüoğlu, İ. C., Ulaş, T., Eser, İ., Aydođan, H., Sak, Z. H. A., Aydın, M. S. & Aksoy, N. (2012). Evaluation of pre-and post-surgical oxidative stress parameters in patients with pulmonary cystic echinococcus.
- Cancela, M., Paes, J. A., Moura, H., Barr, J. R., Zaha, A. & Ferreira, H. B. (2019). Unraveling oxidative stress response in the cestode parasite *Echinococcus granulosus*. Scientific Reports, 9(1), 1-13.

BÖLÜM 13

YARA İYİLEŞMESİNİN EPİGENETİK REGÜLASYONU

Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER¹
Doç. Dr. E. Gülçeri GÜLEÇ PEKER²

¹ Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Ankara-Türkiye. sule@gazi.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-6204-2845

² Giresun Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü Giresun-Türkiye. gulceri.peker@giresun.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-7244-0281

GİRİŞ

Epigenetik, gen ifadesindeki kalıtsal değişiklikler ve DNA dizisinde farklılık olmaksızın fenotipte meydana gelen değişikliklere neden olan durumları inceleyen disiplin olarak tanımlanmaktadır (Berger ve ark., 2009). Epigenetik düzenleyici mekanizmalar epidermal homeostaz için gereklidir ve cilt kanseri ve sedef gibi hastalıklar da dahil olmak üzere birçok cilt hastalığının patogenezinde katkıda bulunur (Millington, 2008).

Epiderminin bazal stratumunda bulunan progenitör hücreler, çoğalıp farklılaşarak her bir tabakası işlevsel ve yapısal olarak farklı olan çok katmanlı bir yapı oluşturur (Blanpain ve Fuchs, 2009). Epidermal tabakalaşma, dayanıklılık sağlayan keratinin ve suya karşı bariyer oluşturan kornifiye hücre zarfı proteinlerinin ekspresyonu ile gerçekleşir (Segre, 2006). Bu hücre döngüsü ve farklılaşma sürecine, epigenetik ve sinyal/transkripsiyon faktörü aracılı düzenleyici mekanizmaların entegrasyonu yoluyla elde edilen keratinosit fenotipi ve gen ekspresyonundaki değişiklikler eşlik eder (Back ve ark., 2012).

Hücre çekirdeği, gen ifadesinin düzenlenmesinde temel bir rol oynar. DNA'nın depolandığı, çoğaltıldığı, transkripsiyonunun yapıldığı ve onarıldığı bölge hücre çekirdeğidir. DNA, çekirdek alanı içinde ayrı ayrı üç boyutlu (3D) bölgeleri işgal eden kromozomlar halinde oldukça sıkıştırılmıştır şekilde depolanmıştır. Hücre çekirdeği; DNA'nın metilasyon ve hidroksimetilasyonu, post-translasyonel histon modifikasyonları, ATP'ye bağlı kromatin yeniden şekillenmesi ve daha üst düzey kromatin yapısı ve 3D genom organizasyonu dahil olmak üzere farklı kromatin yapısal durumlarına ve bunların yeniden şekillenmesine dayanan epigenetik düzenleyici mekanizmaları kullanarak gen ifadesini koordine eder (Bickmore ve van Steensel, 2013) Epigenetik mekanizmalar, normal organ ve dokularda hücre fenotiplerinin oluşturulmasında ve sürdürülmesinde bununla birlikte yaralanma sonrası doku onarımı da dahil olmak üzere patolojik süreçler sırasında çok önemli bir rol oynar (Feinberg, 2010).

Yaralanma sonrası, deride görülen biyolojik tepki, mikroorganizmaların girişini veya sıvının damar dışına sızmasını önlemek için epidermal bariyerin onarılmasıdır. Kutanöz yara iyileşmesi, hücre proliferasyonu, hücre migrasyonu ve hücre farklılaşması aşamalarını içeren dinamik ve oldukça karmaşık bir süreçle sağlanır (Barrientos ve ark., 2008). Epigenetik düzenleme, yara iyileşmesi esnasında görev alan çok sayıda hücre tipinin davranışını ve aktivitesini koordine etmede kilit bir rol oynar. Bunun için yeni araştırmalarda epigenetik yeniden programlamanın onarım genlerinin up-regülasyonunu nasıl sağladığına odaklanılmaktadır (Shaw ve Martin, 2009). Bu düzenleyici süreçler, embriyonik morfogenez sırasında görülenlerle birçok benzerlik taşır ve epigenetik modifikasyonların, embriyonik gelişim sırasında gen transkripsiyonunun çok önemli düzenleyicileri olduğu bilinmektedir (Hemberger ve ark., 2009). Bununla birlikte, epidermal homeostazın epigenetik düzenlenmesi artık aktif bir araştırma alanı haline gelirken, yara iyileşme tepkisini kontrol eden epigenetik mekanizmalara nispeten daha az çalışılmaktadır.

Bu derlemede, normal keratinosit homeostazı ve cilt onarımı ile ilgili olanlara özellikle atıfta bulunarak, epigenetik düzenleyici mekanizmaları anlamadaki son gelişmelerin vurgulanması amaçlanmıştır.

NÜKLEOZOM VE KROMATİN ORGANİZASYONU

Kromatin regülasyonu, birkaç farklı yapısal seviyede düzenlenir ve sonuçta genom organizasyonunun en büyük birimleri olan kromozomların oluşumuyla sonuçlanır. (Cremer ve Cremer, 2001). Nükleozomlar, kromatinin en temel yapı taşıdır ve her biri etrafına 147 çift sarmallı DNA'nın sıralandığı sekiz histon proteininden oluşan bir kompleksdir (Luger ve ark., 2012).

Nükleozomlar ve buna bağlı DNA, "ipe dizili boncuk" görünümü sergiler ve yaklaşık 30 nm çapında bir lif oluşturmak üzere yoğunlaşır; bu modelin oluşması için H1 olarak bilinen beşinci histon proteini

gereklidir ve böylece tekrarlayan nükleozom lifi oluşur (Felsenfeld ve Groudine,2003). Bu lif, üç boyutlu nükleer alan içinde daha yüksek dereceli kromatin katlanması oluşturmak için organize olur.

DNA metilasyon ve hidrosimetilasyonu: DNA metilasyonu, replikasyon sonrası, 5-metiltitosin oluşturmak için sitozinin C5 pozisyonuna bir metil grubunun eklenmesine karşılık gelir. Ağırlıklı olarak sitozin-fosfat-guanin dinükleotitlerinde meydana gelen bu süreç, tipik olarak gen baskısı ile ilişkilidir ve DNA metiltransferazlar (DNMT) tarafından gerçekleştirilir (Feng ve ark., 2010). Memelilerde dört ana DNMT vardır; DNMT1 ana enzimdir. DNMT3A ve DNMT3B ise *de novo* DNMT'lerdir. Katalitik alandan yoksun olan DNMT3I, DNMT3A/3B'ye bağlanarak aksesuar DNMT görevi görür ve kromatin hedeflemelerini kolaylaştırır (Goll ve Bestor, 2005).

DNMT1, deride, esas olarak hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde ve epidermal progenitör hücrelerin kendini yenileme yeteneğinin korunmasında rol oynar (Sen ve ark., 2010). Bu süreç DNA metilasyonu ile gerçekleşir. DNA metilasyonu ise, DNA'ya bağlanan transkripsiyon faktörünün inhibisyonu veya metillenmiş genomik bölgelerde, inhibitör kromatinin remodeling komplekslerini hedefleyen metil-DNA bağlayıcı proteinlerle etkileşimi sonucu oluşan, gen ekspresyonunun baskılanması ile sağlanır (Feng ve ark., 2010). Bununla birlikte, DNA metilasyonunun, gen aktivasyonuna katkıda bulunduğu durumlar da vardır (Rishi ve ark., 2010).

TET protein ailesi tarafından DNA içindeki 5-metilsitozinin oksidasyonu, onun 5-hidrosimetilsitosine dönüşmesiyle sonuçlanır (Williams ve ark., 2011). Bu, yeni keşfedilen bir epigenetik mekanizmayı temsil eder ve gelişimsel gen ekspresyonunun ve kök hücre soyu taahhüdünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Gu ve ark., 2011).

Kovalent histon modifikasyonları: Kovalent histon modifikasyonları, bu proteinlerdeki amino asit yan zincirlerinin translasyon sonrası modifikasyonlarına karşılık gelir. Histon metilasyonu ve asetilasyon, üzerinde en çok çalışılan histon modifikasyonlarıdır. Histon metilasyonu, metiltransferazlar ve demetilazlar tarafından katalize edilir. Metilasyonun derecesine ve bu modifikasyonun histon proteinlerindeki konumuna göre gen aktivasyonunu veya baskılanmasını dinamik olarak düzenler (Barski ve ark., 2007). Örneğin aktif gen ekspresyonu, histon 3'ün lizin 4'te (H3K4me3) trimetilasyonu ve lizin 79'da (H3K79me2/3) di- ve trimetilasyonu ile karakterize edilirken, gen baskısı H3K9, H3K27 ve H4K20'de trimetilasyon ile ilişkilidir (Wang ve ark., 2008).

Deri içinde histon metilasyonu, epidermal tabakalaşma, çoğalma ve farklılaşmada hayati rol oynar (Sen ve ark., 2008). Histon demetilaz JMJD3, H3K27me3 demetilasyonunu düzenleyerek çok sayıda farklılaşma ile ilişkili genin aktivasyonuna izin verirken, histon H4K20 mono-metilasyonundan sorumlu olan bir histon metiltransferaz olan Setd8, hem epidermal proliferasyon hem de farklılaşma için gereklidir (Driskell ve ark., 2012).

Histon asetilasyonu ve deasetilasyonu, sırasıyla histon asetil transferazlar ve histon deasetilazlar (HDAC'ler) tarafından gerçekleştirilir (Kretsovali ve ark., 2012). Histon asetilasyonu, histon-DNA etkileşimlerini zayıflatabilir, transkripsiyon mekanizmasının erişimine izin verebilir ve/veya asetil-lizin bağlayıcı proteinleri spesifik genomik bölgelere hedefleyebilir. Asetilasyon tipik olarak gen aktivasyonu ile ilişkilendirilirken, deasetilasyon gen baskısı ile ilişkilidir (Araki ve ark., 2009). Histon asetilasyonunu kontrol eden enzimler hem deride hem de diğer organlarda kök hücre popülasyonlarının korunmasında anahtar rol oynar. Saç folikülü çıkıntısında bulunan kök hücreler, sessiz durumlarıyla ilişkili olarak deasetillenmiş histon H4'e sahiptir; öte yandan, kök hücre aktivasyonu ise histon H4 asetilasyonu ile ilişkilidir (Frye ve ark., 2007). Fare epidermisinde HDAC1/2,

HDAC1/2 aktivitesinin yokluğunda up-regüle edilen p21 ve p16INK4A gibi bazı p63 hedef genlerinin baskılanmasına katkıda bulunur (LeBoeuf ve ark., 2010). HDAC'lerin Trichostatin A (TSA) tarafından inhibisyonunun, *in vitro* keratinosit ve *ex vivo* deri proliferasyonunu inhibe ettiği; hücre döngüsü düzenleyicilerinin baskılanması ve farklılaşma genlerinin up-regülasyonu yoluyla terminal farklılaşmayı desteklediği gösterilmiştir. (Elder ve Zhao, 2002; LeBoeuf ve ark., 2010). Bu özellikler, cilt kanseri de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar için potansiyel antikanser tedavileri olarak HDAC inhibitörlerinin potansiyel önemini göstermesi açısından oldukça önemlidir.

Polycomb grubu (PcG) proteinleri, PRC1 ve PRC2 olarak bilinen en az iki polycomb baskılayıcı komplekse (PRC) dahil edilir ve her ikisi de kromatin sıkıştırma ve transkripsiyonel susturmada rol oynar. Ancak benzer işlevlerine rağmen yapısal ve biyokimyasal olarak farklıdırlar. Her iki PRC de cilt dahil birçok organda gen baskısını düzenlemek ve kök hücre hareketsizliğini sürdürmek için birlikte çalışabilir. PRC'ler ayrıca gen ekspresyonunu birbirinden bağımsız olarak baskılayabilir (Zhang ve ark., 2012).

Deri içinde, PcG proteinlerinin kök hücrelerin sessiz durumunu koruduğu ve ayrıca epidermal farklılaşma ve tabakalaşmayı düzenlemede rol oynadığı görülmektedir. Gelişmekte olan ciltte, Ezh2 bazal keratinositlerde ifade edilirken, Ezh1 suprabazal epidermiste görülür. Ezh2'nin delesyonu, PRC2 aracılı gen baskısının kaybına bağlı olarak erken epidermal farklılaşmaya yol açarken hem Ezh1 hem de Ezh2'nin eşzamanlı ablasyonu, kıl folikülü oluşumunu tehlikeye atar ve epidermal hiperproliferasiyona yol açar (Ezhkova ve ark., 2011).

YARA İYİLEŞME YANITININ EPİGENETİK DÜZENLENMESİ

Yara iyileşmesi, dört farklı evrede gerçekleşen karmaşık bir süreçtir: hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodeling.

Bununla birlikte, bu aşamalar basit doğrusal olaylar değildir, zaman içinde birbirinin içinde örtüşür ve derinin sağlıklı kapanmasını sağlamak için 1.000'e kadar genin geçici aktivasyonunu ve baskılanmasını içerir.

Son birkaç yılda yapılan araştırmalar, epigenetik düzenleyici mekanizmaların kemik, omurilik ve cilt rejenerasyonunun düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

ATP'ye bağımlı kromatin remodelingi: ATP'ye bağımlı kromatin yeniden modelleme kompleksleri, ATP hidrolizinin enerjisini kullanarak DNA-histon etkileşimlerini değiştirebilir. Her biri bir ATPaz içeren SWI/SNF, ISWI ve CHD grupları dahil olmak üzere ATP'ye bağlı yeniden modelleme komplekslerinin birkaç farklı grubu vardır (Clapier ve Cairns, 2009). SWI/SNF protein grubu doğrudan asetillenmiş histon kuyruklarına bağlanırken, CHD grubu DNA, RNA ve metillenmiş histon H3'e bağlanır (Hargreaves ve Crabtree, 2011). Bu ATPaz içeren kompleksler cilt gelişimi ve homeostazın sürdürülmesi için gereklidir. SWI/SNF kompleksi bileşeni Brg1'in delesyonu, keratinosit terminal farklılaşmasının başarısız olmasına neden olur.

Deri gelişiminin erken safhalarında CHD ailesi üyesi kromoalan helikaz DNA bağlayıcı protein 4'ün (Chd4) ablasyonu, bazal stratumun gelişiminin bozulmasına neden olurken geç morfojeniz sırasındaki ablasyon ise kıl folikülü gelişimini bozmaktadır. Gelişmekte olan epidermiste, Brg1, p63 transkripsiyon faktörü için doğrudan bir hedef görevi görür ve epidermal farklılaşma kompleksi (EDC) lokusunun, lokus içinde belirgin bir gen ekspresyonu artışıyla bağlantılı olarak nükleer iç kısma doğru yer değiştirmesini düzenler (Mardaryev ve ark., 2014).

Cilt onarımı sırasında epigenetik düzenleyicilerin dinamik ekspresyon modelleri: Çalışmalar, epigenetik modülatörlerin sağlam ve iyileşen deride birbirine zıt uzaysal ve zamansal ekspresyon modelleri

gösterdiğini öne sürmektedir. Shaw ve Martin, PcG proteinlerinin yara onarımında önemli roller oynayabileceğini öne sürerek; *in-vivo* murin modellerinde yara iyileşmesi sırasında PRC2 kompleksi bileşenleri Ezh2, Suz12 ve Eed'in ekspresyonunun, geçici olarak down-regüle edildiğini gösterdiler. Aynı çalışmada, immünohistokimyasal ekspresyon paternleri, yaradan uzakta bol miktarda varlık gösterirken, yara kenarında Eed ve Ezh2 seyrek bulundu. Buna karşılık, H3K27 histon demetilazları JMJD3 ve Utx'in ekspresyonu up-regüle olarak tespit edildi. Re-epitelizasyon tamamlandıktan sonra ise, hem Eed hem de Ezh2 seviyeleri, artmış bulundu. Değişen ekspresyonun, epitelyal kapanmaya izin vermek için PcG-protein aracılı susturma kaybı yoluyla onarım genlerinin geçici bir aktivasyonu olduğu bu çalışma ile öne sürüldü (Shaw ve Martin, 2009).

Epigenetik regülatörlerin yara iyileşmesi sırasında keratinosit proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşmasında modülatör etkileri:

Yara kenarına bitişik keratinositlerin, migrasyon işlemi için yeterli sayıyı sağlamak için proliferere olması, yara onarımının hayati bir yönünü oluşturur. Hem homeostatik epidermis oluşumunda hem de yara onarımı sırasında proliferasyonu düzenlemede bir dizi epigenetik mekanizmanın yer aldığı gösterilmiştir. Sağlam deride, DNMT1, histon metiltransferaz Setd8, HDAC1/2, Polycomb bileşenleri Ezh1/2 ve genom düzenleyici Special AT açısından zengin sekans bağlayıcı protein 1'in (SATB1) etkisizleştirilmesi, epidermal hipoplaziye ve proliferasyonla ilişkili genlerin baskılanmasına neden olur. Buna karşılık, Cbx4 ve Chd4'ün aşırı ekspresyonu, epidermal proliferasyonu bozar (Fessing ve ark., 2011).

Fakat epigenetik düzenleyicilerin cilt onarımı sırasında çoğalma ve farklılaşma üzerinde nasıl bir etkisi vardır?

Saç foliküllerinin, yaralanmayı takiben hızlı cilt yenilenmesi için hayati önem taşıyan erişilebilir bir kök hücre kaynağı sağladığı iyi bilinmektedir. Ezhkova ve arkadaşları, yara onarımında epigenetik

modülasyonun kök hücre aktivitesi üzerindeki etkisini araştırmış ve Ezh1 ve Ezh2'nin delesyonunun, kusurlu proliferasyon nedeniyle epidermal kapanmayı yavaşlattığını göstermişlerdir (2011). Ampüte farelere intraperitoneal 5-aza-dC veya TSA enjeksiyonları uygulandığı bir başka çalışmada, ampütasyon bölgesinde artan proliferasyon, kollajen birikimi ve kök hücre sayıları tespit edilmiştir. Kök hücre aktivitesinin, sırasıyla 5-aza2'-deoksisitidin (5-aza-dC) ve TSA dahil olmak üzere DNMT ve HDAC inhibitörlerinin uygulanmasının ardından modüle edildiği de gösterilmiştir (Wang ve ark., 2010). HDAC inhibitörü valproik asit ile tedavi edilen omurilik yaralanması olan farelerde, tedaviyi takiben apoptoz azaldığı ve fonksiyonel iyileşmenin düzeldiği gösterilmiştir (Ly ve ark., 2011). Buna karşılık valproik asidin amfibi kuyruk rejenerasyonu üzerindeki etkisini değerlendirildiği bir başka çalışmada, HDAC inhibisyonunun rejeneratif süreci geciktirdiğini bildirilmiştir (Taylor ve Beck, 2012). Bu varyansın, HDAC manipülasyonuna dokuya özgü yanıt vermedeki farklılıklardan kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz açıklığa kavuşturulmamıştır; ancak bu, epigenetik modülasyonun doku onarımı ve çoğalması üzerindeki anlamlı etkisini vurgulamaktadır.

Yaralanmayı takiben epidermal kapanmayı sağlamak için, yara kenarına bitişik keratinositler, epibol olarak bilinen bir süreçte bir tabaka olarak göç etmelidir. Göç eden keratinositler, matris metaloproteinazları (MMP'ler) üretir; bunlar spesifik olarak bazal membrandaki tip-IV kollajeni ve lamininleri bozarak hücrelerin yarayı terk etmesine ve yaraya göç etmesine izin verir. Epigenetik modülasyon, bu göçü çeşitli şekillerde düzenleyebilir, ancak epigenetiğin keratinosit göçü üzerindeki doğrudan etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Uchida ve arkadaşları (2007) HDAC inhibitörleri TSA ve suberoilanilid hidroksamik asidin (SAHA) in vitro endometriyal adenokarsinom migrasyonu üzerindeki etkisini incelemiş ve hızlandırdığını göstermişlerdir. Epigenetik mekanizmaların, keratinosit göçünü etkileyebilecek MMP üretimi üzerinde bir etkisi olabileceği öne sürülmektedir (Clark ve ark., 2008).

HDAC ve DNMT inhibisyonunun, potansiyel olarak hücre göçünün hızlanmasına veya yavaşlamasına yol açarak MMP üretimini farklı şekilde arttırdığı veya baskıladığı gösterilmiştir. Güçlü bir DNMT inhibitörü olan 5-azasitidin, MMP-2 üretimini ve pankreas karsinomasının invazyonunu geciktirdiği bildirilmiştir (Chernov ve Strongin, 2011).

Epigenetik yeniden programlama ve dermiş; kollajen sentezi, neoanjyogenez ve yeniden şekillenmede anahtar roller: Dermis, cilt yaralanmasının ardından büyük bir yenilenme ve yeniden yapılanmaya uğrar ve fibroplazi olarak bilinen bir süreçte yeniden kurulur. Bu süreç, fibroblast proliferasyonu ile tip III kollajen ve diğer matris proteinlerinin oluşumunu içerir.

Fibroblastların alt popülasyonları, yara kontraksiyonuna yardımcı olmak için miyofibroblastlara dönüşür ve daha sonra matür tip IV kollajen olacak şekilde yeniden modellenecek olan yeni olgunlaşmamış kollajen fibrilleri üretir. Epigenetiğin, yara iyileşmesi ve kollajen üretimi sırasında fibroblastların davranışını değiştirdiği gösterilmiştir. Glenisson ve arkadaşları (2007) büyüme faktörü beta-1 (TGF β -1) aracılı miyofibroblastik farklılaşmayı dönüştürmek için HDAC4'ün gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Buna uygun olarak, HDAC inhibitörleri bu dönüşümü olumsuz yönde etkilerler. Ek olarak, HDAC'ler, insan fibroblastlarında kollajen gen ekspresyonunu TSA ile bloke eden HDAC inhibisyonu nedeniyle, miyofibroblastik kollajen üretimi için de gerekli görünmektedir (Gosh ve ark., 2007). Russel ve arkadaşları (2010), keloid fibroblastların epigenetik durumunu inceleyerek fenotiplerinin ve iyi huylu dermal tümörler oluşturma eğilimlerinin, proliferatif genlerin diferansiyel metilasyonundan kaynaklanabileceğini bulmuştur. TSA ile HDAC inhibisyonunun kollajen sentezini inhibe ettiği ve keloid fibroblastların apoptozunu teşvik ettiği gösterilmiştir, bu da epigenetik durumlarının modülasyonunun bu durumun tedavisinde yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (Diao ve ark., 2011).

SONUÇ

Epigenetik regülasyonun, yara iyileşmesi sürecinde doğal olarak yer aldığı, yapılan geçmiş çalışmalar sonucunda öne sürülmüştür. Epigenetik regülasyon, dermal rejenerasyon ve neoanjyogenezi etkilemekle birlikte; keratinosit proliferasyonunu, farklılaşmasını ve göçünü dinamik olarak düzenleyebilmektedir. Bu, hücrel fenotipi ve davranışı geçici olarak değiştirmek ve büyüme faktörü aktivitesi ile etkileşime girmek için gen aktivasyonunu hem uyarabilen hem de baskılayabilen bir dizi karmaşık düzenleyici mekanizma yoluyla elde edilir. Hem akut hem de kronik yaraların tedavisi için potansiyel terapötik hedefleri temsil ettiğinden, bu düzenlemenin moleküler temelini anlamak bir önceliktir. Bu nedenle, cilt bozukluklarını tedavi etmek için kullanılacak epigenetik modüle edici ilaçları ayırt etmeye yardımcı olmak için gelecekteki araştırmalar zorunludur.

KAYNAKÇA

- Berger, S. L., Kouzarides, T., Shiekhattar, R., & Shilatifard, A. (2009). An operational definition of epigenetics. *Genes & development*, 23(7), 781-783.
- Millington G. W. (2008). Epigenetics and dermatological disease. *Pharmacogenomics*, 9(12), 1835–1850.
- Blanpain, C., & Fuchs, E. (2009). Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(3), 207-217.
- Segre, J. A. (2006). Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *The Journal of clinical investigation*, 116(5), 1150–1158.
- Back, S. J., Im, M., Sohn, K. C., Choi, D. K., Shi, G., Jeong, N. J., ... & Lee, J. H. (2012). Epigenetic modulation of gene expression during keratinocyte differentiation. *Annals of Dermatology*, 24(3), 261-266.
- Bickmore, W. A., & van Steensel, B. (2013). Genome architecture: domain organization of interphase chromosomes. *Cell*, 152(6), 1270-1284.
- Feinberg, A. P. (2010). Genome-scale approaches to the epigenetics of common human disease. *Virchows Archiv*, 456, 13-21.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration*, 16(5), 585-601.
- Shaw, T. J., & Martin, P. (2009). Wound repair at a glance. *Journal of cell science*, 122(18), 3209-3213.
- Hemberger, M., Dean, W., & Reik, W. (2009). Epigenetic dynamics of stem cells and cell lineage commitment: digging Waddington's canal. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(8), 526-537.
- Cremer, T., & Cremer, C. (2001). Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells. *Nature reviews genetics*, 2(4), 292-301.
- Luger, K., Dechassa, M. L., & Tremethick, D. J. (2012). New insights into nucleosome and chromatin structure: an ordered state or a disordered affair? *Nature reviews Molecular cell biology*, 13(7), 436-447.
- Felsenfeld, G., & Groudine, M. (2003). Controlling the double helix. *Nature*, 421(6921), 448-453.
- Feng, S., Jacobsen, S. E., & Reik, W. (2010). Epigenetic reprogramming in plant and animal development. *Science*, 330(6004), 622-627.
- Goll, M. G., & Bestor, T. H. (2005). Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annu. Rev. Biochem.*, 74, 481-514.
- Sen, G. L., Reuter, J. A., Webster, D. E., Zhu, L., & Khavari, P. A. (2010). DNMT1 maintains progenitor function in self-renewing somatic tissue. *Nature*, 463(7280), 563-567.

- Rishi, V., Bhattacharya, P., Chatterjee, R., Rozenberg, J., Zhao, J., Glass, K., ... & Vinson, C. (2010). CpG methylation of half-CRE sequences creates C/EBP α binding sites that activate some tissue-specific genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(47), 20311-20316.
- Williams, K., Christensen, J., & Helin, K. (2012). DNA methylation: TET proteins—guardians of CpG islands? *EMBO reports*, 13(1), 28-35.
- Gu, T. P., Guo, F., Yang, H., Wu, H. P., Xu, G. F., Liu, W., ... & Xu, G. L. (2011). The role of Tet3 DNA dioxygenase in epigenetic reprogramming by oocytes. *Nature*, 477(7366), 606-610.
- Barski, A., Cuddapah, S., Cui, K., Roh, T. Y., Schones, D. E., Wang, Z., ... & Zhao, K. (2007). High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell*, 129(4), 823-837.
- Wang, Z., Zang, C., Rosenfeld, J. A., Schones, D. E., Barski, A., Cuddapah, S., ... & Zhao, K. (2008). Combinatorial patterns of histone acetylations and methylations in the human genome. *Nature genetics*, 40(7), 897-903.
- Sen, G. L., Webster, D. E., Barragan, D. I., Chang, H. Y., & Khavari, P. A. (2008). Control of differentiation in a self-renewing mammalian tissue by the histone demethylase JMJD3. *Genes & development*, 22(14), 1865-1870.
- Driskell, I., Oda, H., Blanco, S., Nascimento, E., Humphreys, P., & Frye, M. (2012). The histone methyltransferase Setd8 acts in concert with c-Myc and is required to maintain skin. *The EMBO journal*, 31(3), 616-629.
- Kretsovali, A., Hadjimichael, C., & Charmpilas, N. (2012). Histone deacetylase inhibitors in cell pluripotency, differentiation, and reprogramming. *Stem cells international*, 2012.
- Araki, Y., Wang, Z., Zang, C., Wood III, W. H., Schones, D., Cui, K., ... & Weng, N. P. (2009). Genome-wide analysis of histone methylation reveals chromatin state-based regulation of gene transcription and function of memory CD8 $^+$ T cells. *Immunity*, 30(6), 912-925.
- Frye, M., Fisher, A. G., & Watt, F. M. (2007). Epidermal stem cells are defined by global histone modifications that are altered by Myc-induced differentiation. *PloS one*, 2(8), e763.
- LeBeouf, M., Terrell, A., Trivedi, S., Sinha, S., Epstein, J. A., Olson, E. N., ... & Millar, S. E. (2010). Hdac1 and Hdac2 act redundantly to control p63 and p53 functions in epidermal progenitor cells. *Developmental cell*, 19(6), 807-818.
- Elder, J. T., & Zhao, X. (2002). Evidence for local control of gene expression in the epidermal differentiation complex. *Experimental dermatology*, 11(5), 406-412.
- Zhang, J., Bardot, E., & Ezhkova, E. (2012). Epigenetic regulation of skin: focus on the Polycomb complex. *Cellular and molecular life sciences*, 69, 2161-2172.

- Ezhkova, E., Lien, W. H., Stokes, N., Pasolli, H. A., Silva, J. M., & Fuchs, E. (2011). EZH1 and EZH2 cogovern histone H3K27 trimethylation and are essential for hair follicle homeostasis and wound repair. *Genes & development*, 25(5), 485-498.
- Clapier, C. R., & Cairns, B. R. (2009). The biology of chromatin remodeling complexes. *Annual review of biochemistry*, 78, 273-304.
- Hargreaves, D. C., & Crabtree, G. R. (2011). ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell research*, 21(3), 396-420.
- Mardaryev, A. N., Gdula, M. R., Yarker, J. L., Emelianov, V. U., Poterlowicz, K., Sharov, A. A., Sharova, T. Y., Scarpa, J. A., Joffe, B., Solovei, I., Chambon, P., Botchkarev, V. A., & Fessing, M. Y. (2014). p63 and Brg1 control developmentally regulated higher-order chromatin remodelling at the epidermal differentiation complex locus in epidermal progenitor cells. *Development (Cambridge, England)*, 141(1), 101-111.
- Shaw, T., & Martin, P. (2009). Epigenetic reprogramming during wound healing: loss of polycomb-mediated silencing may enable upregulation of repair genes. *EMBO reports*, 10(8), 881-886.
- Fessing, M. Y., Mardaryev, A. N., Gdula, M. R., Sharov, A. A., Sharova, T. Y., Rapisarda, V., ... & Botchkarev, V. A. (2011). p63 regulates Satb1 to control tissue-specific chromatin remodeling during development of the epidermis. *Journal of Cell Biology*, 194(6), 825-839.
- Wang, G., Badylak, S. F., Heber-Katz, E., Braunhut, S. J., & Gudas, L. J. (2010). The effects of DNA methyltransferase inhibitors and histone deacetylase inhibitors on digit regeneration in mice. *Regenerative medicine*, 5(2), 201-220.
- Lv, L., Sun, Y., Han, X., Xu, C. C., Tang, Y. P., & Dong, Q. (2011). Valproic acid improves outcome after rodent spinal cord injury: potential roles of histone deacetylase inhibition. *Brain research*, 1396, 60-68.
- Taylor, A. J., & Beck, C. W. (2012). Histone deacetylases are required for amphibian tail and limb regeneration but not development. *Mechanisms of development*, 129(9-12), 208-218.
- Uchida, H., Maruyama, T., Ono, M., Ohta, K., Kajitani, T., Masuda, H., ... & Yoshimura, Y. (2007). Histone deacetylase inhibitors stimulate cell migration in human endometrial adenocarcinoma cells through up-regulation of glycodefin. *Endocrinology*, 148(2), 896-902.
- Clark, I. M., Swingler, T. E., Sampieri, C. L., & Edwards, D. R. (2008). The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 40(6-7), 1362-1378.

- Chernov, A. V., & Strongin, A. Y. (2011). Epigenetic regulation of matrix metalloproteinases and their collagen substrates in cancer. *Biomolecular concepts*, 2(3), 135–147.
- Glenisson, W., Castronovo, V., & Waltregny, D. (2007). Histone deacetylase 4 is required for TGF β 1-induced myofibroblastic differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1773(10), 1572-1582.
- Ghosh, A. K., Mori, Y., Dowling, E., & Varga, J. (2007). Trichostatin A blocks TGF- β -induced collagen gene expression in skin fibroblasts: involvement of Sp1. *Biochemical and biophysical research communications*, 354(2), 420-426.
- Russell, S. B., Russell, J. D., Trupin, K. M., Gayden, A. E., Opalenik, S. R., Nanney, L. B., ... & Williams, S. M. (2010). Epigenetically altered wound healing in keloid fibroblasts. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(10), 2489-2496.
- Diao, J. S., Xia, W. S., Yi, C. G., Wang, Y. M., Li, B., Xia, W., ... & Sun, X. D. (2011). Trichostatin A inhibits collagen synthesis and induces apoptosis in keloid fibroblasts. *Archives of dermatological research*, 303, 573-580.

BÖLÜM 14

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA BESİN ALLERJİLERİ VE OKSİDATİF STRES

Dr. Öğr. Üyesi Kıvanç ÇELİKKALKAN¹

¹ Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Giresun , Türkiye. drkivancelikkalkan@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-2619-7177

GİRİŞ

Besin alerjileri; immünolojik mekanizmalar tarafından tetiklenen, immünglobulin E (Ig E) aracılı olan ve ya Ig E aracılı olmayan şeklinde iki farklı reaksiyonun aracılık ettiği, besine karşı gelişen anormal yanıt şeklinde tanımlanabilir (1).

Oksidatif stres vücudumuzdaki prooksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin prooksidanlardan yana arttığı durumdur. Oksidatif stres terimi, sonunda hücre hasarı ile sonuçlanan serbest radikallerin ve diğer aktif moleküllerin ortaya çıktığı bir düzine kimyasal reaksiyon şeklinde tanımlanır. Günümüzde oksidatif stres, birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkileriyle hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir (2). Daha önce yapılan araştırmalarda çocukluk çağında görülen astımda ve alerjik rinitte, Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) çalışılmıştır. Bu araştırmalarda izlenen alerjik çocuklarda oksidatif stres düzeylerinin yükselmiş olduğu sonucuna varılmıştır (3,4). Bir diğer araştırmada ise İmmünglobulin E (Ig E) aracılı besin alerjileri ile Ig E aracılı olmayan besin alerjileri karşılaştırıldığında, total antioksidan stres (TAS) düzeylerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir (5).

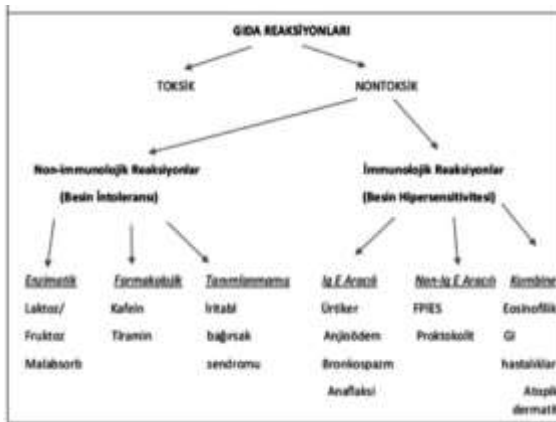
Besin allerjileri ise bağışıklık sistemi aracılığıyla besinlere gösterilen hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Bu hipersensitivite reaksiyonları; bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olan Ig E moleküllerinin başrolünü oynadığı reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkabileceği gibi, Ig E molekülünün yer almadığı reaksiyonlar sonucu da oluşabilir. Belirli besinlerle karşılaşıldığında gelişen bu hipersensitivite reaksiyonları besin alerjileri olarak sınıflandırılmaktadır (6,7).

Besin allerjisi ile çok sık karıştırılan bir durum ise besin intoleransıdır. Besin intoleransı belirli gıda bileşenlerine karşı vücutta ortaya çıkan ve çok değişik belirtilerle kendini gösterebilen istenmeyen reaksiyonlardır ve her zaman gıda allerjilerindeki gibi bağışıklık sistemimizle ilişkili olmaz ve klasik besin allerjisinin aksine farklı

nedenler sorumlu tutulmaktadır. Besin allerjileri besin intoleransına göre çok daha nadir görülür ve daha ciddi ,ölüm dahil, sonuçlara yol açabilir.

Sıklık

Besin alerjilerinin görülme sıklığı yaşla değişmektedir. ABD’de 3 yaşın altındaki çocukların %8’inde, okul çağındaki çocukların %6’sında, erişkinlerin %3,7’sinde besin alerjisi görülmektedir. En sık alerji yapan besin türleri de yaş gruplarına göre farklılaşmaktadır. ABD’de 3 yaş altı çocuklarda en sık görülen besin alerjileri; inek sütü (%2,5), yumurta (%1,3), yer fıstığı (%0,8), buğday (%0,4), soya (%0,4), ağaç fındıkları (%0,2), balık (%0,1) alerjileri şeklinde sıralanmıştır. Erişkinlerde ise bu sıralama kabuklu deniz ürünleri (%2), yer fıstığı (%0,6), ağaç fıstıkları (%0,5) ve balık (%0,4) alerjileri şeklindedir. Meyve ve sebzelere karşı reaksiyonlar yaklaşık %0,5 oranında görülmektedir. Ülkemizde daha önceki yıllarda anket yöntemiyle okul çocuklarında yapılan çalışmalarda 6-9 ve 6-13 yaş gruplarında besin alerjisi görülme oranları %5,7-11,2 aralığında saptanmıştır (8-11). Yurtdışında yapılmış çalışmalarda çocuklarda anket yöntemi kullanılarak saptanan besin alerjisi görülme oranları ise %1,7-12,8 aralığında değişkenlik göstermektedir (12-16).



Şekil 1. Gıda Reaksiyonları (17)

Besin alerjisinin etyopatogenezinde önemli faktörler: barsak bariyeri, oral tolerans oluşması, immün cevap, besin alerjenleri olarak gruplandırılabilir.

Gastrointestinal mukozal bariyerin fiziksel (mukus, sıkı epitelial hücre aralıkları, asitler ve enzimler) ve immünolojik kompleks bir yapısı vardır (6). Bariyer fonksiyonunda bozulma, mide pH'sının nötralizasyonu besin alerjisinin gelişiminde etken olabilir. Benzer şekilde, barsak bariyerinin bileşenlerinin gelişimsel immatüritesi (enzimatik aktivite ve sekretuar Ig A eksikliği) bebeklikte artmış besin alerjisi prevalansından sorumlu tutulabilir (6). Gıda alerjisi olan çocukların intestinal permeabilitelerinin 6 aylık eliminasyon diyeti sonrasında dahi sağlıklı akranlarına göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bağırsak epitel hücreleri MHC sınıf II moleküllerini eksprese ederler ve antijen sunan hücre olarak işlev görebilirler (18).

Gastrointestinal sistem (GIS) yüzeyini kaplayan tek katlı epitel, sürekli bol miktarda besin antijeniyle karşılaşır. Epitel altındaki gevşek bağ dokusu içinde lenfosit ve antijen sunan hücreler vardır. İntestinal yüzeyde besin proteinleriyle bu kadar yoğun temas olmasına rağmen göreceli olarak az sayıda bireyde besin alerjisi görülür. Bu durum besin proteinlerine tolerans gelişmesi nedeniyledir (19). Oral tolerans oluşumunda antijen sunan hücreler (özellikle intestinal epitelial hücreler ve dendritik hücreler) ve regülatör T hücrelerin merkezi rolü vardır. İntestinal immünitede rol alan 5 tip regülatör T hücre vardır. Bunlar CD4+ CD25+ regülatör T hücreler, Th 3 hücreler, TR1 hücreler, CD8+ baskılayıcı T hücreler, δ T hücrelerdir (28). İntestinal epitelial hücreler profesyonel olmayan antijen sunan hücreler olarak tanımlanır. İntestinal epitelial hücreler antijenleri işlemde geçirebilir ve MHC sınıf II kompleksi üzerindeki T hücrelerine sunabilir ancak ikinci sinyale sahip değildir. Bu sebeple besin alerjenlerine karşı tolerans oluşmasında önemli rol oynarlar.

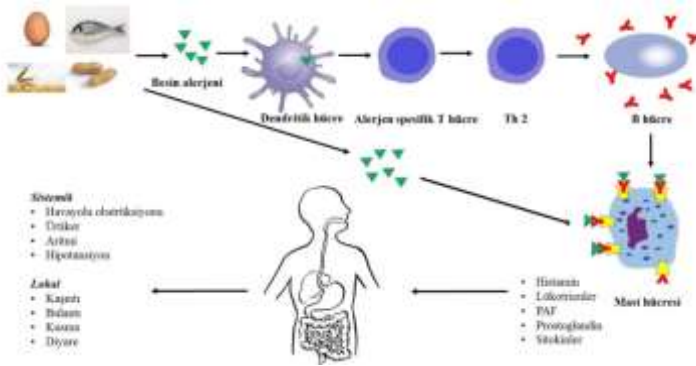
Besin alerjileri altta yatan immünolojik mekanizmalara göre geniş bir spektrum olarak değerlendirilebilir. Spektrumun bir ucunu erken

başlangıçlı Ig E aracılıklı klinik tablolar oluştururken, diğer ucunu ise geç başlangıçlı hücresel immün sistemin etken olduğu Ig E aracılıklı olmayan mekanizmalar oluşturur.

İg E aracılıklı besin alerjisi tanısı için uyumlu klinik tablonun varlığında hastanın serumunda veya alerjen deri testi ile gıda spesifik Ig E'nin gösterilmesi gereklidir (13). Sağlıklı bireylerde besin alerjenine karşı T hücre yanıtı Th 1 karakterindedir. Besin alerjisi olan bireylerde ise interlökin (İL) 4, 5, 9 ve 13 ün salgılandığı Th 2 tipinde bir inflamatuvar yanıt mevcuttur (14). Alerjik çocuklarda neden Th 2 yönünde bir immün yanıt geliştiği tam olarak açıklanamamıştır. Regulator T hücreleri (Treg) ise IL-10 ve TGF- β sekresyonu yoluyla Ig G4 ve Ig A sekresyonunu artırırlar, mast hücre ve eozinofillerin fonksiyonlarını inhibe ederler tolerans gelişiminde rol oynarlar. Bu durum; regulator T hücreleri uygun şekilde işlev görmediğinde, besin alerjisi gelişme riskinin arttığını düşündürmektedir (20). Regulator T hücrelerinin düşük aktivite göstermeleri; Ig E aracılı reaksiyonlarda Th 2 yanıtının aktivasyonunu artırır. Th 2 aktivasyonu ise spesifik Ig E üretimiyle sonuçlanır. Ig E aracılı olmayan reaksiyonlarda ise regulator T hücrelerin uygun işlev görmemeleri Th 1 aracılı inflamasyonun artmasıyla sonuçlanır. Tolerans gelişiminde regulator T hücrelerinin aktivasyonunun artmasının önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (20).

Besin alerjilerinin patogenezinde, Ig E aracılıklı olmayan mekanizmalar da rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar hakkında, Ig E aracılıklı olanlara göre çok daha az bilgimiz mevcuttur. Bu grup hastalıklar içinde patogeneze odaklanan çalışmalar çoğunlukla besin proteini ile indüklenen enterokolit sendromunu (BPIES) ve çölyak hastalığı hakkındadır. BPIES ve besin proteini ile indüklenen proktokolit genellikle süt çocukluğu döneminde görülür ve bağırsaklarda yaygın mukozal hasarla karakterizedir (22). Günümüzde sahip olduğumuz bilgilere göre BPIES, gastrointestinal sistemde lokal bir mukozal bariyer bozukluğu ve beraberinde uygunsuz bir immünolojik yanıtın birlikteliği

sonucunda gelişmektedir (23). Hastalığın, sorumlu gıdanın alımından sonra tetiklenen lokal bir inflamatuvar yanıt sonucu permeabilite artışı ve sıvı kaybıyla geliştiği düşünülmektedir (22, 23).



Şekil 2. IgE aracılıklı gıda allerjisine genel bakış (20)

Semptomlar

Genelde tespit edilen majör besin alerjenleri; moleküler ağırlıkları 70.000 Dalton'dan küçük olan, suda eriyen glikoproteinlerdir. Isıya, aside ve proteazlara dirençlidirler (6). İnek sütü, yumurta, balık ve kabuklu deniz ürünleri, kabuklu ve yağlı kuruyemişler (fındık, yer fıstığı gibi), tahıllar, etler, meyveler, sebzeler ve kuru baklagiller, çikolata, baharatlar ve çeşni vericiler klinikte en sık rastlanan besin alerjisi etkenleri arasında sayılabilir. Bazı besinler özellikle erken çocukluk döneminde alerjik reaksiyonlara neden olurken (inek sütü alerjisi), bazıları ise hayat boyu devam eder (fıstık alerjisi gibi). (5, 6).

İnek sütündeki alerjenlerin kimyasal karakterleri incelendiğinde içerisinde duyarlı bireylerde alerjik reaksiyona yol açabilecek pek çok protein bulunduğu görülür. İnek sütündeki whey ve kazein proteinleri toplamda 5 majör komponent içerir. Uluslararası tanımlamada alerjenler bazı kısaltmalarla isimlendirilir. Aile (büyük harfle başlayan ilk 3 harfin yazıldığı kısaltma), ve tür italik olarak linnean taksonomisinde yazılırken alerjenin tanınım karakterize edildiği sıraya göre arapça bir numara verilir (25).

Yumurta çocuklarda besinlere bağlı gelişen alerjik reaksiyonların diğer sık nedenlerinden biridir.ovoalbumin, ovomikoid, ovotransferrin, lizozim ve immunglobulin yumurta beyazında bulunan en önemli alerjenlerdir. ovomukoidin ısıya dirençli olması ,pişmiş yumurta ve hazır gıdalara katılan yumurta preparatlarının sebep olduğu alerjinin temelidir.

Fındık,fıstık ve diğer yağlı tohumlu gıda allerjileri, ani ve çoğu zaman ciddi alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu gruptaki alerjik besinler; yer fıstığı, fındık, badem, kestane, ceviz, şam fıstığı olarak sayılabilir. Yer fıstığı alerjisi yaşamın erken dönemlerinde kendini gösterir ve çoğu hastada ömür boyu sürer. Bazı çok duyarlı kişilerde mikrogramlarla ifade edilebilecek kadar küçük miktarlar reaksiyona neden olurken, miligram miktarında alımlar sistemik reaksiyonlara dahi yol açabilmektedir (26).

Sütün ve yumurtanın çapraz antijenik özelliklerinden dolayı tavuk ve sığır etine karşı besin allerjileri de genelde bebeklik çağında görülürler. Süte duyarlı hastalar, sığır etine alerjik reaksiyon gösterebilirler. Yine aynı şekilde yumurta alerjisi olan bireyler de tavuk etine karşı duyarlılık gösterebilirler (27).

Bal nadiren alerjiye neden olur. Reaksiyonlar genelde deride kızarıklık, kaşıntı, şişlik ve sindirim sisteminde bozukluk şeklinde gerçekleşir. Bal alerjisi olan hastalar genelde karabuğday, yonca veya polene karşı da duyarlı bireylerdir. Özellikle bal yapan arılar bu bitkilerden yararlanmışsa alerjik belirtiler ortaya çıkabilir (28).

Besinlerin işlenmesi sırasında koruyucu, renklendirici, şekillendirici ya da tatlandırıcı olarak katkı maddeleri kullanılmaktadır. Bu katkı maddelerinin çeşitli alerjik reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir (6). Bunlar arasında önemli bir yer alan sülfidler çok sayıda yiyecekte (turşu, patates cipsi), içeceklerde (şarap, bira gibi) ve ilaçta bulunur. Astımlı hastaların %5'inde sülfidler yenilmesi sonrası ciddi nefes darlığı oluşmaktadır (16). Bu atakların dışında sülfidler deride kızarıklık ve kaşıntıya neden olabilmektedirler. Doğal olarak bazı besinlerde bulunan monosodyum glutamat, lezzet artırıcı katkı maddesi

olarak hazır besinlere (hazır çorbalar, hazır et ve tavuk ürünleri) eklenebilmektedir. Monosodyum glutamat, “Çin lokantası sendromu” denilen baş ağrısı, ensede yanma, göğüste baskı hissi, terleme ve ürtiker gibi belirti ve yakınmalara yol açan bir tabloya neden olabilmektedir (30). Bir başka katkı maddesi olan tartrazin ise aspirin ile çapraz reaksiyon verebilen; astım, ürtiker gibi alerjik reaksiyonlar oluşturabilen, iyi bilinen bir boya maddesidir (23, 31).

Besin alerjilerinde görülen sistemik reaksiyonlar anafilaksi başlığı altında incelenebilir. Anafilaktik reaksiyonlar deri, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, nöropsikiyatrik belirti ve bulgularla seyreden Ig E aracılı akut başlangıçlı reaksiyonlardır (6).

Besin ile tetiklenen anafilaksin nadir bir başka formu da hastanın sorumlu besini almasından sonra 2-4 saat içinde egzersiz yapmasıyla gelişir. Semptomlar egzersiz süresince herhangi bir zamanda gelişebilse de %90 oranla ilk 30 dakika içinde görülür. Egzersiz olmadığında hasta sorumlu besini yedikten sonra hiçbir reaksiyon oluşmadığı gözlenmiştir.

Ürtiker ve anjioödem, besin alerjisine bağlı cilt reaksiyonlarının en sık görülen şeklidir. Ig E aracılı hipersensitivite reaksiyonları sonucu oluşurlar. Semptomlar, sorumlu antijeni içeren besinin yenmesinden sonra dakikalar içinde ortaya çıkar. Bu nedenle sebep- sonuç ilişkisi hastalar için belirgindir. Erişkinde sorumlu besinler sıklıkla balık, karides, fındık ve fıstık iken çocuklarda süt ve yumurta alerjileri daha sık görülür (7).

Akut gastrointestinal hipersensitivite, Ig E aracılı reaksiyonlar sonucu oluşur. Tüm yaş gruplarında görülebilir. Dakikalardan 2 saate kadar olan süre içinde; mide bulantısı, kusma, ishal gibi semptomlar gözlenir. Cilt ve respiratuar semptomlar genellikle bu bulgulara eşlik eder (6).

Alerjik eozinofilik özofajit ve alerjik eozinofilik gastroenterit; Ig E aracılı ve Ig E aracılı olmayan mikst mekanizmalar ile ortaya çıkan bozukluklardır (7). Çocuklar ve erişkinlerde görülen eozinofilik özofajit genelde benzer klinik seyirlerle giden hastalıklar olmasına rağmen

erişkinlerde genelde inhale edilen antijenlerden kaynaklanırken çocuklarda besin alerjisi temellidir (32).

Alerjik proktokolit, Ig E aracılı olmayan mekanizmalar ile oluşur. Sıklıkla küçük süt çocuklarında (<6 ay) görülür. Klinik olarak sağlıklı görünen çocuğun dışkısında çizgi şeklinde kanama görülmesi tipiktir. Eliminasyon diyetine hızlıca yanıt verir. 48 saatte kanamanın büyük oranda gerilemesi ile karakterizedir. Tanı için biopsi tartışmalıdır ancak çoğunlukla gerekli değildir. Çocuk bir yaşına geldiğinde çoğunlukla süte veya soyaya tolerans geliştirmiştir (6).

Besin tüketimi sonrasında akut rinit semptomları, larinks ödemi, bronkospazma bağlı hışıltı görülebilir. Bunlar Ig E aracılı akut başlangıçlı reaksiyonlarla oluşur. Nadiren tek başına solunum sistemi ile sınırlı semptomlara rastlanır. Bu semptomlar genellikle sistemik anafilaksinin bir parçası olarak görülür (6). Heiner Sendromu, Ig E aracılı olmayan reaksiyonlarla oluşan bir hastalıktır. Tekrarlayan pnömoni atakları, pulmoner infiltrasyonlar, hemosiderozis, gastrointestinal kan kaybı, demir eksikliği anemisi ve tartı alamama klinikte rastlanan bulgulardır. Mide aspiratında veya akciğer biopsi örneğinde hemosiderin yüklü makrofajlar görülür (6). İnek sütüne duyarlılıkla ilişkilidir. Ancak yumurta ve domuz etine duyarlılık saptanan vakalar da bildirilmiştir (33).

Tanı Koyma

Klinikteki genel yaklaşıma uygun olarak, besin reaksiyonlarına yönelik tanı işlemleri de tıbbi anamnez ve fizik muayene ile başlamalı. Değerlendirmenin ilk evresinden elde edilen bilgiler, çeşitli laboratuvar tetkikleri ile desteklenmelidir (7). Besin alerjisi tanısında patognomonik semptom ya da tek bir tanı yöntemi yoktur.

Anamnez ve fizik muayene burada da tanıya gidişin temelini oluşturur. 2014 yılında Belçika'nın Brüksel kentinde toplanan, çocuk gastroenteroloji ve çocuk alerji uzmanlarından oluşan bir heyet; inek sütü alerjisi olan hastalarda görülebilecek semptomları derleyerek,

ciddiyetlerine göre skorlamalarını çalışma raporuyla sunmuştur (35). “The Cow’s Milk-related Symptom Score (CoMiSS)” şeklinde adlandırılan bu skorlama sistemi Tablo 3’te detaylandırılmıştır.

CoMiSS skorlama sisteminde 5 grup semptom değerlendirilmektedir. Bunlar ağlama atakları, regürjitasyon, dışkılama paterni, deri semptomları ve solunum sistemi semptomlarıdır. Semptomlar ciddiyetlerine göre puanlandırılırlar. En yüksek skor 33 olup, 12 ve üzeri skor olan hastaların inek sütü alerjisi açısından ciddiyetle değerlendirilmesi önerilmiştir. Skorlamanın 12 ve üzerinde sonuçlanması için en az iki semptom grubundan ciddi şikayetlerin varlığı gereklidir (35). Toplantı öncesi yapılan öncül çalışmalarda, 12 ve üzerinde puan alan hastaların %80’inde inek sütü alerjisi olduğu gösterilmiştir (34). Bu skorlama yönteminin kullanılması birinci basamak sağlık hizmetlerinde besin alerjisi ile ilgili farkındalığın artması sağlayacaktır. Skorlama sistemi semptomların ciddiyetinin değerlendirilmesi açısından hasta takibinde de kullanılabilir. Ancak CoMiSS skorlama sistemi tek başına tanı için değildir. Daha geniş alanda kullanılabilmesi için prospektif randomize çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır (35).

Deri prik testleri, Ig E aracılı reaksiyonlarla oluşan besin alerjilerinin tanısında kullanılan testlerdir. Oldukça erken sonuç verirler. Bu yöntemde 1:10 ya da 1:20 dilüsyonundaki gliserinli besin ekstraları kullanılmaktadır (6, 7). Genel olarak deri prik testlerinin pozitif sonuçlandığı hastaların yaklaşık %50’sinde gerçekten besin alerjisi olduğu gösterilmiştir. Negatif testlerin ise %95 oranında Ig E’ye bağlı besin alerjisini dışladığı kabul edilmektedir (6, 36). Birçok sebze ve meyvede bulunan alerjenler labil özellik taşımaktadır. Bu yüzden ticari ekstralarla yapılan deri testlerinde tanı konulamama olasılığı vardır. Böyle durumlarda önce taze meyve ve sebzenin kendisine, ardından epidermise aynı lanseti batırma esasına dayanan ‘prick to prick’ yönteminin uygulanması önerilmektedir (7). Çocukluk çağında deri duyarlılığı düşük olduğu için 1 yaş grubunda besin alerjisi varlığında

dahi deri testleri negatif sonuçlanabildiği; 2 yaş grubunda ise beklenenden daha az reaksiyon oluşabildiği bilinmektedir. Bu sebeple 2 yaş altı çocuklarda deri prik testi uygulamaları sıklıkla uygulanmaz (6, 7). Ancak; 2014 yılında Kore’de yapılan bir çalışmada, 1 yaş altındaki atopik dermatiti olan besin alerjisi hastalarında deri prik testi sonuçları ile spesifik Ig E değerlerinin uyumlu olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir (37).

Intradermal deri testi tanıda kullanılabilecek bir başka yöntemdir. Bu yöntem, prik deri testlerine göre daha duyarlıdır. Ancak özgülüğü çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testinden (ÇKPKBP) daha düşüktür. Bununla beraber intradermal testler, prik deri testlerine göre daha çok sistemik reaksiyon oluşturduğu için ve bu yöntemde yanlış pozitiflik oranı yüksek olduğu için genel olarak önerilmemektedir (6, 7).

Atopi yama testi, aeroalerjenler ya da besin alerjenleri ile yapılan epikutanöz bir testtir. Atopik dermatit ve geç reaksiyonlarda uygulanması önerilir. T hücre aracılı duyarlılaşmayı gösterdiği düşünülmektedir. Bu yöntemde test edilecek besin, kontakt alerjilerde olduğu gibi, metal keselerin (Finn chamber) içinde sırtta tatbik edilir. 24 saat sonra çıkarılır ve 24-72. saatlerde inflamasyon değerlendirilir. Atopik yama testinin, besin provakasyonlarına bağlı geç reaksiyonları daha iyi gösterdiği belirtilmektedir (6, 38).

Serumda alerjene spesifik Ig E ölçümleri özellikle Ig E’ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında ve takibinde yararlı olabilmektedir. Dermografizmi, atopik egzeması olan ya da antihistaminik ilaç kullanan hastalar gibi, deri testlerinin uygulanamadığı vakalarda tercih edilmektedir. Daha yüksek konsantrasyonlardaki besine spesifik Ig E ölçümleri daha fazla klinik reaksiyon olasılığıyla ilişkilidir (6). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada inek sütü spesifik Ig E değerleri pozitif olan hastalar incelendiğinde %98 pozitif prediktif değer sağlayan alt sınır değerleri; inek sütü spesifik IgE için 3.06 kU/L, alfa- laktalbumin için 2.06 kU/L,

laktoglobulin için 1.85 kU/L ve kazein için 1.47 kU/L olarak saptanmıştır (39).

Besin provakasyon testlerinin endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (40, 42).

- Akut reaksiyonlardan sonra İSA'nın ilk tanısında
- İnek sütü proteinlerine toleransın düzeyinin değerlendirilmesinde
- İnek sütü alerjisinin klinik olarak takibinde
- Cilt prik test pozitif, anne sütü alan ve henüz inek sütü proteiniyle karşılaşmamış infantın toleransının değerlendirilmesinde,
- Atopik dermatit, alerjik eozinofilik ozafajit gibi kronik durumlarda olası akut reaksiyonların dışlanması,
- Atopik dermatit tanısı düşünüldüğünde tetikleyici besin alerjisi varlığını araştırmada,
- Subjektif yakınmaları olan multipl diyet kısıtlaması olan hastada inek sütü reaktivitesinin değerlendirilmesinde,
- Çapraz reaksiyon veren besinlerin değerlendirilmesinde (sığır eti, süt, keçi sütü gibi)
- İşlenmiş besinlerin tolerans değerlendirilmesinde. (örneğin; sığır eti pişirilince tolere edilebilir.)

Besin yükleme testi yapılmaması gereken durumlar ise şu şekildedir (84):

- Pozitif deri prik testi ve spesifik Ig E ile birlikte besinin çok az miktarda alınması ile tekrarlayan reaksiyonların olması.
- Yakın zamanda şiddetli sistemik reaksiyon veya anafilaksi öyküsü olması.
- Beta bloker kullanan veya epinefrin kullanımı kontrendike olan hastalar
- Mevsimsel alerjisi olan hastalarda mevsim sırasında

Anafiksi gelişebilme ihtimaline karşı; bu testler mutlaka tüm acil tedbirlerin alınabildiği, deneyimli personelin bulunduğu bir hastane ortamında yapılmalıdır (76). Besin katkı maddelerine karşı reaksiyon gelişen hastalarda, provakasyon testleri tanı koydurucu tek yöntemdir (6, 7).

Görüldüğü üzere besin alerjisi şüphesi olduğunda kullanılabilecek oldukça çok sayıda tanısal test var. Tanı aşamasında izlenmesi gereken algoritma reaksiyonun Ig E aracılıklı olup olmamasına göre değişim göstermektedir (42).

Tedavi

Besin alerjisinde ana prensip, allerjen besinden sakınmadır. Ancak bebeklik döneminde sakınma uygularken, kesin tanı ve doğru uygulama daha önemlidir. Çünkü özellikle en sık görülen süt alerjisi nedeniyle süt ve ürünlerinden sakınırken, yerine uygun beslenme düzenlemesini mutlak gerektirir. Aksi takdirde bu kez beslenme, büyüme ve gelişme bozuklukları ortaya çıkar (43).

Eliminasyon yanı sıra semptomatik tedavi de gerekebilir. Antihistaminikler, ketotifen, kromolin sodyum, kortikosteroidler, protein sentetaz ürünleri de tedavide kullanılmaktadır. Atopik dermatit, ürtiker gibi cilt belirtileri, gastrointestinal belirtiler gibi duruma özgü ilaç seçilmelidir (44).

Korunma

Atopi riski olan bebekler; anne, baba veya kardeşlerinden en az birisinde astım, alerjik rinit, atopik dermatit gibi atopik hastalık öyküsü olan bebeklerdir (45). Tüm sağlık sorunlarında olduğu gibi alerjik hastalıklarda da korunma en önde gelen yaklaşımdır. Risk altındaki bebeklerde hastalığı önlemek için yapılabilecekleri araştıran çok sayıda araştırma vardır. Bunlar içinde inek sütü alerjenlerinden korunma önemli bir yer tutmaktadır. Gerek beslenme, gerekse korunma açısından anne sütünün üstünlüğü belirgindir. Bu nedenle inek sütü ve ya alternatif beslenmeleri tartışırken hep anne sütüne göre değerlendirilmektedir (45).

ALERJİK HASTALIKLARDA OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ

Oksidatif stresin alerjik hastalıkların patofizyolojisinde oynadığı rol tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bu konu hakkındaki çalışmalar, son yıllarda gittikçe artan bir sıklıkta literatürde yer almaktadır.

Okayama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alerjik deri hastalıklarının patofizyolojisinde oksidatif stresin oynadığı rol hakkında ciddi veriler ortaya konmuştur. Dermiste bulunan monositlerin alerjene maruz kaldığında serbest oksijen radikalleri oluşturdukları düşünülmektedir. Benzer şekilde mast hücrelerinin de FcεRI uyarısına sekonder hücre içi reaktif oksijen türleri oluşturdukları ve bu yolla hastalığın patogenezinde rol oynadıkları gösterilmiştir (46). Başka çalışmalarda astım hastalarının soluk havalarında bir çeşit oksijenize araşidonik asit türevi olan 8-isoporostan ve bir çeşit peroksitleşmiş lipid türevi olan ethan miktarlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (47, 48). Aynı zamanda yüksek oksidatif stres düzeylerinin inflamatuvar süreci hızlandırdığı ve steroid tedavisine yanıtı kısıtladığı bilinmektedir (49).

SONUÇ

Sağlıklı bir organizmanın total oksidan ve antioksidan düzeyleri denge halindedir. Oluşan ekzojen ve endojen oksidanların düzeyi antioksidanların düzeyini aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Antioksidan sistemin kompanse edemeyeceği düzeyde yüksek miktarlara ulaşan serbest oksijen radikalleri; organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asitlere zarar vererek kalıcı hasara yol açarlar (57). Alerjik hastalıklarda oksidatif stres parametreleri son zamanlarda sıklıkla literatürde yer almaya başlamıştır. Besin alerjisi olan çocuklarda serum selenyum ve çinko konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve glutasyon peroksidaz, superoksit dismutaz gibi antioksidan enzim düzeylerinin benzer şekilde düştüğü gösterilmiştir. Sonuçlar besin allerjilerinde antioksidan savunma

sisteminin zayıfladığını ancak oksidatif hasar mekanizmaları ile alerjik hastalıklar arasındaki sebep-sonuç ilişkisi açık şekilde ortaya konamamıştır.

KAYNAKÇA

1. Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*.2014 Jun;46(3):225-40
2. Winyard PG.,et al., Oksidative activation of antioxidant defenseTrends Biochem Sci, 2005. 8:p. 453-461.
3. Emin O, Hasan A, Aysegül D, Rusen D. Total antioxidant status and oxidative stress and their relationship to total IgE levels and eosinophil counts in children with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(3):188-92
4. Zeyrek D.,Cakmak A.,Atas A.,Koçyiğit A.,Erel O. DNA damage in children with asthma bronchiale ant its association with oxidative and antioxidative measurements. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:370-76
5. Kamer B1, Kulig K, Lewkowitz P, Kamer-Bartosińska A, Tchórzewski H. Evaluation of TLR4 expression and chosen parameters of oxidative-antioxidative balance in young children with food allergy. *Folia Histochem Cytobiol*. 2010 Sep 30;48(3):346-50
6. Sampson HA, Burks AW. Adverse Reactions to Foods. *Middleton's Allergy: Principles and Practice: 7th edition*. China: Elsevier; 2009.1139-67.
7. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1-58.
8. Yıldırım M, Ergür AT, Saraçlar Y, Tuncer A. Sivas İl Merkezinde Çocuklarda Allerjik Hastalıkların Prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45: 226-32.
9. Saraçlar Y, Yiğit Ş, Adaloğlu G, Tuncer A, Tunçbilek E. Prevalence of allergic disease and influencing factors in primary-school children in the Ankara region of Turkey. *J Asthma* 1997; 34: 23-30.
10. Orhan F, Karakas T, Cakir M, et al. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1027-35.
11. Özdağlı U. Edirne il merkezindeki okullarda eğitim gören 1-5. sınıflardaki çocuklarda besin alerjisi prevalansı (Uzmanlık Tezi). Edirne: Trakya Üniversitesi; 2009.
12. Dubakiene R, Surkiene G, Stukas R, Vilesko JP, Kavaliunas A. Food allergies among 5th- 9th grade schoolchildren in Vilnius (Lithuania). *Ekologia* 2008; 5: 1-4.
13. Steinke M, Fiocchi A, Kierchlechner V, et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 290-5.

14. Eggesbo M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalance of parentally percived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 122-32.
15. Rona RJ, Chinn S. Parent's perception of food intolerance in primary school children. *Br Med J* 1987; 294: 863-6.
16. Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalance and main characteristic of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 167-72.
17. Çocuklarda Besin Allerjilerine Güncel Yaklaşım, Klinik Tıp Pediatri Dergisi, Cilt 12 Sayı: 2 Nisan 2020
18. Chin S, Vickery BP. Pathogenesis of food allergy in the pediatric patient. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12:621-9.
19. Kaytan İ. Çocukluk Çağı Besin Allerjilerinde Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul-2016.*
20. Bischoff SC, Sellge G: The immunological basis of IgE mediated reactions; in metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack Gideon (ed). *Food Allergy.* Wiley 2014
21. Çocuklarda Besin Allerjilerine Güncel Yaklaşım, Klinik Tıp Pediatri Dergisi, Cilt 12 Sayı: 2 Nisan 2020
22. Uzzaman A, Komarow HD: The immunological basis of non IgE mediated reactions; in Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack Gideon (ed). *Food Allergy.* Şehir. Wiley 2014.
23. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7:317-27.
24. Vickery BPI, Chin S, Burks AW. Pathophysiology of food allergy *Pediatr Clin North Am.* 2011 Apr;58(2):363-76
25. Wal J-M. Cow's milk proteins/allergens. *Ann All. Asthma Clin Immunol* 2002;89:3-10
26. Gren TD, Labelle VS, Steele PH, et al. Clinical characteristic of peanut allergic children: Recent changes. *Pediatrics* 2007: 120; 1304-10.
27. Burks W, Helm R, Stanley S, Bannon GA. Food allergens. *Allergy* 2001; 1: 243-8.
28. Spergel JM, Pawlowski NA. Food allergy mechanism, diagnosis, and management in children. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 73-96.
29. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
30. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. ESPGHAN Committee on nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the

- ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 465-73.
31. Ortolani C, Spano M, Scibilia J. Introducing chemists to food allergy. *J Pediatr* 2001; 56: 5-8.
32. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, Schoepfer AM, Simon D, Simon HU. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy*. 2012 Apr;67(4):477-90.
33. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner Syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(6):545-52.
34. Vandenplas Y, Althera Study group, Steenhout P, Grathwohl D. A pilot study on the application of a symptom-based score for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *SAGE Open Med* 2014; 2: 2050312114523423.
35. Vandenplas Y et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Pediatr* 2015; 104: 334-9.
36. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 116-25.
37. Hyeon-Jong Yang et al. Agreement between the Skin Prick Test and Specific Serum IgE for Egg White and Cow's Milk Allergens in Young Infant with Atopic Dermatitis. *Allergology International* 2014; 63(2); 235–242.
38. Yazıcıoğlu M. Besin alerjilerinde klinik bulgular ve tanı. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1998; 61: 4-14.
39. Castro AP et al. Establishing a cut-off for the serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy: Results from a specific population. *Allergol Immunopathol* 2015; 43(1); 67-72.
40. Fiocchi A et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. 2010 Dec;126(6):1119-28
41. Keil T et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 65 2010:482–490.
42. Bock, S. A. and Sampson, H. A. General Approach to Diagnosis: IgE- and Non-IgE- Mediated Reactions, in *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 2008, Fourth Edition, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK.
43. Güneşer Kendirli S. Besin alerjisinde tanı ve tedavi. *Astım Alerji İmmünoloji* 2004; 2 (2,1):133-136.
44. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German

- Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442-7.
45. van Odijk, Kull I, Borres MP et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58: 833-843.
46. Okayama Y et al. Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005 Aug;4(4):517-9.
47. Montuschi p et al. Increased 8-isoprostane, as a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir* 1999; 160; 216-220.
48. Paredi P et al. Elevation of exhaled ethane concentration in asthma. *Am J Respir* 2000; 162; 1450-54.
49. Barnes PJ et al. Reactive oxygen species in asthma. *Eur Respir Rev* 2000; 10; 240-243.
50. Cavdar C et al. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk nefroloji ve transplantasyon dergisi* 1997; 3; 14-18.



ISBN: 978-625-367-079-5